

Saksnummer: 032-26

NOTAT TIL BESTILLERFORUM

Til:	Bestillerforum
Fra:	Direktoratet for medisinske produkter (DMP)
Dato:	23.01.2026

Hva saken omhandler i korte trekk

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 å avklare videre saksgang.

Gilead bekreftet skriftlig til DMP at de ikke hadde til hensikt å levere dokumentasjon i tråd med bestillingen gjort i ID2024_077. DMP utarbeidet et [notat 21.05.2025](#), og saken ble avbestilt i Bestillerforum for nye metoder 16.06.2025.

Gilead anmodet på nytt den 06.08.2025 om metodevurdering av seladelpar til bruk i tredjelinje etter bezafibrat. I Bestillerforum 20.10.2025 ble følgende besluttet:

«Bestillerforum for nye metoder ber på nytt om at en metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP) på hele indikasjonen.

Den helseøkonomiske analysen skal ta utgangspunkt i hele den godkjente indikasjonen og Bestillerforum ber om at komparator i analysen også inkluderer bezafibrat. Dersom leverandør kan levere relevant klinisk dokumentasjon, kan DMP også gjennomføre subgruppeanalyser for bruk av seladelpar (Livdelzi) etter bezafibrat. Dersom leverandøren ikke leverer dokumentasjon til hele oppdraget, ber Bestillerforum for Nye metoder om at DMP i stedet utarbeider et kort notat.»

DMP mottok dokumentasjon til metodevurderingen fra Gilead den 14.11.2025. Bezafibrat var ikke inkludert som komparator. Ettersom leverandøren ikke har levert dokumentasjon til hele oppdraget, har DMP utarbeidet et kort notat.

DMP har i dette notatet oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om seladelpar til behandling av primær biliær kolangitt (PBC), i tillegg til relevant innsendt dokumentasjon fra Gilead.

DMP har i tillegg konferert medisinske fageksperter rekruttert til dette oppdraget av RHF-ene:

Mette N. Vesterhus, Helse Vest.

Kristin M. Aasarød, Helse Midt-Norge.

Det vises for øvrig til DMP sitt [notat fra 21.05.2025](#) for mer detaljer om saken.

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)
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.
Sykdom, dagens behandling og alvorlighet	Primær biliær kolangitt (PBC) er en autoimmun, kronisk, kolestatisk sykdom i de intrahepatiske galleganger med inflammasjon, fibrose og risiko for å utvikle leversvikt (1). Sykdommen ble tidligere kalt primær biliær cirrhose. PBC diagnostiseres på bakgrunn av forhøyet alkalisk fosfatase (ALP) og andre leverprøver som viser et kolestatisk mønster, oftest kombinert med anti-mitokondrie-antistoffer (1). Omtrent 90 % av pasientene er kvinner, og diagnosen stilles oftest ved 40-50 års alder. De medisinske fagekspertene forteller at så lenge pasienten har tilstrekkelig effekt av behandling, er prognosen tilnærmet lik som for normalbefolkningen. De forteller også at PBC var viktigste årsak til levertransplantasjon før dagens standardbehandling ble tilgjengelig, mens det per i dag er 5-6 % av pasientene med PBC som trenger levertransplantasjon (2). Fagekspertene forteller videre at pasientene har bedre prognose dersom behandling starter før utvikling av fibrose, og at menn har dårligere prognose enn kvinner. De medisinske fagekspertene forteller at utilstrekkelig behandling kan føre til dårligere prognose med progresjon til endestadium leversykdom med til dels kostbare komplikasjoner som krever sykehusbehandling, prosedyrer og eventuelt innleggelser (som variceblødning, ascites, nyresvikt etc) og levertransplantasjon eller prematur død. Ifølge data fra svenske register har pasienter med ubehandlet PBC en 12-ganger økt mortalitet (3).
Dagens behandling og plassering av seladelpar i behandlingsalgoritmen	I dag benyttes ursodeoksykolsyre (UDCA) i førstelinje til behandling av primær biliær kolangitt i Norge. Andrelinjebehandling består primært av bezafibrat, i kombinasjon med UDCA eller som monoterapi. Bezafibrat er ikke markedsført i Norge, men kan forskrives på godkjenningssøknad og dekkes via ordningen med individuell stønad på blå resept (jf. vilkår i Vedlegg 1 fra Helsedirektoratet) (4). Obetikolsyre (Ocaliva) var inntil nylig brukt i andrelinje i behandlingen av PBC, men mistet MT i EU/EØS i 2024 på grunn av negativt nytte-risikoforhold (5). De medisinske fagekspertene forteller at de fleste pasienter responderer godt på UDCA. Noen pasienter får imidlertid utilstrekkelig effekt på UDCA (ca. 20-30 prosent) og noen svært få pasienter tolererer ikke UDCA.

De medisinske fagekspertene påpeker at bezafibrat er mindre brukt enn det som kunne forventes etter at obetikolsyre mistet MT. Dette kan ha flere forklaringer:

- Merarbeid for forskriver med søknader om godkjenningsfritak og individuell stønad
- Usikkerhet/utrygghet rundt forskrivning på godkjenningsfritak
- Midlertidige problemer sommeren 2025 med å få bezafibrat på individuell stønad (rettet opp nå)
- Det mangler pasientinformasjon på norsk, og forskriver må finne f.eks. svensk pasientinformasjon på egen hånd
- Bezafibrat er ikke alltid tilgjengelig i apotekene

De medisinske fagekspertene forteller at disse forklaringene samlet gjør at ikke alle pasientene har reell tilgang til bezafibrat per i dag.

Både bezafibrat og seladelpar er PPAR-agonister; seladelpar en delta-PPAR-agonist og bezafibrat en pan-PPAR-agonist.

De medisinske fagekspertene ser et behov for seladelpar og støtter plasseringen av seladelpar i tredje linje etter bezafibrat. Fagekspertene mener seladelpar kan være spesielt aktuell hos pasienter som har kontraindikasjoner eller som må slutte på bezafibrat grunnet bivirkninger, for eksempel nyrerelaterte bivirkninger eller rabdomyolyse, som antas å skyldes bezafibrat sin effekt på PPAR-alfa. Fagekspertene er imidlertid usikre på effekten av seladelpar hos pasientgruppen med utilstrekkelig effekt av bezafibrat.

De medisinske fagekspertene foreslår følgende start- og stoppkriterier for bruk av seladelpar i tredje linje etter bezafibrat ved en eventuell innføring:

Start-kriterier:

- Pasienter som ikke har oppnådd remisjon etter Paris II-kriteriene etter behandling med UDCA + bezafibrat i minst 6-12 måneder etter at bezafibrat ble startet.
- Pasienter som ikke har oppnådd remisjon etter Paris II-kriteriene og som må seponere bezafibrat pga uakseptable bivirkninger eller der bezafibrat er kontraindisert.

Unntak og presiseringer:

Dersom det ikke er noen tegn til effekt av kombinasjonsbehandling med UDCA + bezafibrat etter 6 mndr, bør behandling med seladelpar startes. Pasienter som har delvis effekt på ALP etter 6 mndr kombinasjonsbehandling med UDCA + bezafibrat, men som ikke har oppnådd remisjon, bør observeres og evalueres igjen etter 12 mndr.

Det er ikke aktuelt å starte behandling med seladelpar for pasienter med alder >75 år, eller ved alder > 70 år og leverstivhet målt ved Fibroscan < 9,6 kPa.

Stopp-kriterier:

- Behandlingen bør avsluttes hvis den ikke fører til effekt innen 6 mndr, der effekt er definert som oppnåelse av Paris II-kriteriene, eller >15 % fall i ALP selv om Paris II-kriteriene ikke oppnås.
- Dersom det ikke er noen tegn til effekt etter 3 mndr, bør man vurdere å avslutte behandlingsforsøket.

Klinisk effekt

Effekt og sikkerhet av seladelpar til behandling av primær biliær kolangitt er studert i flere studier (6):

ENHANCE (stoppet tidlig), [NCT03602560](#): Randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet fase 3 studie av seladelpar 5 mg/dag eller 10 mg/dag sammenlignet med placebo. Planlagt som pivotal studie, men ble avsluttet tidlig som et føre-var-tiltak grunnet histologiske funn i en fase 2 studie av seladelpar ved ikke-alkoholisk fettleversykdom (6). Seladelpar 10 mg/dag ga en signifikant bedring i primærendepunktet (respons på komposittendepunkt), samt av sekundærendepunktene ALP og pruritus, sammenlignet med placebo.

RESPONSE (pivotalstudie), [NCT04620733](#): en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3 studie av seladelpar sammenlignet med placebo (7). 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 10 mg/dag 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 (6). Flertallet, 181/193 (94 %) av pasientene fikk UDCA i tillegg til seladelpar/placebo.

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 i ALP ≥ 15 %.

Sekundærendepunkter var normalisering av ALP, endring i prurituss (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).

Tabell 1. Resultater for primær- og viktigste sekundære effektendepunkter. Kilde: EMA (6).

	RESPONSE			
	Seladelpar 10 mg (N=128)	Placebo (N = 65)	Forskjell (95 % KI)	p
Primærendepunkt				
Kolestaserespons ved uke 52, n (%)	79 (62)	13 (20)	42 (28-53)	<0,0001
Sekundærendepunkter				
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 $\leq 1,0 \times$ øvre normalnivå.

Pruritus (kløe) er et fremtredende symptom hos pasienter med PBC. Hos ITT populasjonen var det en signifikant forskjell på -0,9 i kløeskår mellom seladelpar- og placebo-armen ved uke 26 (6). 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 (6).

I subgruppeanalyser var effekten av behandling med seladelpar lavere hos pasienter med mer alvorlig sykdom (f.eks. ALP ≥ 350 U/L, cirrhose, total bilirubin > 1), Figur 16 i EPAR (6). Det så ikke ut til å være forskjell i effekt mellom aldersgrupper eller kjønn (6).

Estimert biokjemisk respons var på rundt 35 % ved uke 52 i den cirrhotiske populasjonen. Kun 18 pasienter (14 %) i RESPONSE hadde cirrhose, og alle hadde mild leverfunksjonsnedsettelse (6). Effekt av seladelpar har ikke blitt fastslått hos pasienter med PBC med moderat (Child-Pugh B) eller alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon.

De medisinske fagekspertene påpeker at ALP er et godt validert endepunkt, og ALP stiger vanligvis jevnt i løpet av sykdommen. De påpeker videre at studien inkluderte noen pasienter ($n=12$ (6 %), $n=4$ i placebo- og $n=8$ i seladelpar-armen) som ikke kunne tolerere UDCA, og hvor seladelpar/placebo ble gitt i monoterapi. I denne gruppen vil man kunne forvente en større relativ effekt av seladelpar vs placebo, men subgruppeanalyse for UDCA-intolerante ble ikke presentert av EMA grunnet lavt pasientantall.

Pågående studier av seladelpar til behandling av primær biliær kolangitt:

ASSURE (pågående), [NCT03301506](#): åpen forlengelsesstudie som inkluderer pasienter fra andre studier av seladelpar for å studere sikkerhet og effekt av seladelpar over 5 år.

AFFIRM (forpliktelse knyttet til den betingede markedsføringstillatelsen, pågående), [NCT06051617](#): Randomisert, kontrollert, dobbeltblindet fase 3 studie av seladelpar vs placebo hos pasienter med PBC og kompensert cirrhose. Studien vil samle data på kliniske utfallsmål i opptil tre år per pasient, og kan gi mer informasjon om effekten hos pasienter med mild (Child-Pugh A) til moderat (Child-Pugh B) leverfunksjonsnedsettelse (6). Rekruttering pågår (startet i 2023).

Seladelpar vs. bezafibrat

De medisinske fagekspertene påpeker at selv om både bezafibrat og seladelpar er PPAR-delta agonister, så kan det være forskjeller i hvor godt de bindes til delta-reseptoren og at dette kan gi ulik effekt. Gilead har ikke forelagt DMP dokumentasjon for å vurdere om effekten av seladelpar er lik, dårligere eller bedre enn bezafibrat.

Dokumentasjon for seladelpar i tredje linje etter bezafibrat

DMP har vurdert tilgjengelig dokumentasjon for bruk av seladelpar i tredje linje hos pasienter med utilstrekkelig effekt eller som ikke kan tolerere bezafibrat.

Gilead har levert dokumentasjon i form av en konferanseposter som presenterer effekt og sikkerhet i en undergruppe av pasienter som er tidligere behandlet med enten obetikolsyre eller fibrater, basert på en

	post hoc analyse av data fra RESPONSE og forlengelsesstudien ASSURE. Kun 5/65 (7,7 %) pasienter i placebo-armen og 7/128 (5,5 %) i seladelpar-armen var tidligere behandlet med fibrater. Det er ikke oppgitt hvor mange av disse pasientene som hadde tilstrekkelig vs. utilstrekkelig respons av fibrater, hvilken type fibrat pasientene hadde fått, eller andel pasienter som eventuelt ikke tålte fibrater. De medisinske fagekspertene påpeker at utvalgsstørrelsen er lav, at fibrater og obetikolsyre er sammenslått, og at type fibrat (bezafibrat eller fenofibrat) ikke er spesifisert. Det kan derfor ikke trekkes slutninger om effekt og sikkerhet av seladelpar etter tidligere bruk av bezafibrat ut ifra konferansepостeren. Oppsummert vurderer DMP at det ikke finnes dokumentasjon som er egnet for å vurdere relativ effekt og sikkerhet av seladelpar etter tidligere bruk av bezafibrat, hos pasienter som har utilstrekkelig effekt av, eller ikke tolererer, bezafibrat.
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 (8). 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 preparatomtalen (8) at behandlende lege skal vurdere 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) (8). De nevnte sikkerhetsbetrykninger vil bli adressert i de pågående studiene ASSURE og AFFIRM, som er spesifikke forpliktelser knyttet til den betingede markedsføringstillatelsen. Gilead har ikke forelagt dokumentasjon om sikkerhet av seladelpar sammenlignet med bezafibrat hos pasienter med PBC.
Kostnader	Kostnaden for 30 dagers behandling med seladelpar er NOK 78 306 (maksimal AUP inkl. mva.), som tilsvarer en årskostnad på NOK 952 723. Kostnaden for 30 dagers behandling med bezafibrat er omtrent NOK 620 inkl. mva., tilsvarende en årskostnad på NOK 7 543. Obetikolsyre har tidligere vært i bruk, men er ikke metodevurdert og kostnadseffektivt prisnivå er derfor ikke vurdert.
Pasientantall	De medisinske fagekspertene estimerer at det finnes ca. 1 700 PBC-pasienter i Norge. Ifølge deres kliniske erfaring tolereres UDCA godt, og det er svært få som ikke kan bruke UDCA. Omtrent 20-30 % av pasientene har utilstrekkelig effekt på UDCA alene. De medisinske fagekspertene forklarer imidlertid at ikke alle pasienter med utilstrekkelig effekt av UDCA er aktuelle for et andrelinjeparat. Spesialistene vurderer behovet for et andrelinjeparat ut ifra pasientens leverprøver, alder, grad av fibrose etc. Fagekspertene anslår at omtrent 150 pasienter i norsk klinisk praksis behandles med UDCA + bezafibrat og 10-15 pasienter med bezafibrat i

	monoterapi per i dag. Som nevnt over, er det imidlertid en del pasienter som kan være aktuelle for andrelinjebehandling, men som av ulike årsaker ikke får dette per i dag. De medisinske fagekspertene forteller at omtrent halvparten av pasientene har utilstrekkelig effekt av bezafibrat. En nederlandsk studie av pasienter med PBC viste at 12,9 % av pasienter behandlet med bezafibrat måtte slutte grunnet bivirkninger i løpet av det første behandlingsåret (9), som de medisinske fagekspertene mener er representativt for Norge. De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget anslår derfor at ca. 200 pasienter er aktuelle for seladelpar i tredje linje, men at <175 pasienter kan tenkes å oppfylle de foreslåtte start- og stoppkriterier.
Kilder	(1) Primær biliær kolangitt - NEL - Norsk Elektronisk Legehåndbok (2) Major Hepatic Complications in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis: Risk Factors and Time Trends in Incidence and Outcome. AJG 2018. (3) Incidence, prevalence, and outcome of primary biliary cholangitis in a nationwide Swedish population-based cohort. Scientific Reports 2019. (4) Bezafibrat - Helsedirektoratet (5) Direktoratet for medisinske produkter – MT for Ocaliva er trukket (6) EMA. EPAR seladelpar. (7) A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis New England Journal of Medicine (8) EMA. Preparatomtale, Lyvdelzi (seladelpar) (9) Effectiveness and tolerability of bezafibrate in primary biliary cholangitis – a nationwide real-world study. AJG 2025.

Anbefaling til Bestillerforum

Leverandøren har ikke levert dokumentasjon til hele oppdraget i ID2024_077, og i tråd med bestillingen har DMP utarbeidet dette korte notatet. DMP vurderer at opplysningene i notatet, sammen med et prisnotat, kan brukes som beslutningsstøtte i denne saken.

Direktoratet for medisinske produkter, 23.01.2026

Ida Kommandantvold,
Fungerende enhetsleder