Datum 2025-11-20

Diarienummer 1010/2025

SÖKANDE

Ipsen AB

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 december 2025 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer de alternativa försäljningspriserna till samma belopp som AIP (apotekens inköpspris).

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP[1] (SEK)
Bylvay	Hård kapsel	200 µg	30 kapslar	166548	24 548,26	25 210,22
Bylvay	Hård kapsel	400 µg	30 kapslar	188644	49 096,53	50 372,19
Bylvay	Hård kapsel	600 µg	30 kapslar	189974	73 644,79	74 944,79
Bylvay	Hård kapsel	1200 µg	30 kapslar	558318	147 289,58	148 589,58

Upplysning

Beslutet kan komma att ändras eller upphävas med stöd av 10 eller 13 §§ lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. om förutsättningarna för subventionen ändras eller om det framkommer nya uppgifter.

[1] Apotekens utförsäljningspris

ANSÖKAN

Ipsen AB (företaget) har den 18 mars 2025 ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Till stöd för sin ansökan har företaget kommit in med två kliniska studier och en indirekt jämförelse som tillsammans beskriver Bylvays effekt och säkerhet hos barn med progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC). I företagets underlag ingår även en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsnyttoanalys. I analysen inkluderas klinisk effekt samt kostnader för Bylvay och relevanta jämförelsealternativ.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) bedömer att ansökan ska beviljas av följande skäl:

- Företaget har visat att Bylvay har en bättre effekt än de relevanta jämförelsealternativen som är inget tillägg till bästa understödjande vård samt kirurgisk gallavledning som tillägg till bästa understödjande vård.

- Kostnaderna för behandling med Bylvay är högre än för de relevanta jämförelsealternativen men bedöms vara rimliga utifrån Bylvays bättre effekt och att det finns skäl att acceptera en högre kostnad än vad TLV vanligtvis gör. TLV har vid denna bedömning utgått från att PFIC är ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) är uppfyllda till det ansökta priset med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Bylvay.

Tillämpliga bestämmelser framgår av bilagan till detta beslut.

Läkemedlet Bylvay

Bylvay innehåller den aktiva substansen odevixibat som minskar koncentrationen av gallsyror i blodet genom att hämma gallsyretransportören IBAT som finns i tunntarmens slutparti (ileum). Genom att hämma IBAT minskar odevixibat återupptaget av gallsyror från tarmen till levern, samtidigt som utsöndringen av gallsyror via tjocktarmen ökar.

Bylvay används för att behandla PFIC hos patienter från 6 månaders ålder. PFIC är en grupp ovanliga, genetiska leversjukdomar som påverkar flödet av galla från levern till tarmen och leder till att gallsyror ansamlas inuti levern (även kallat intrahepatisk kolestas eller gallstas). PFIC kan delas in i tre huvudsakliga subtyper, PFIC typ 1, 2 eller 3, beroende på genmutation. Tillståndet förvärras över tid och är bland annat förknippat med tilltagande, kronisk leversjukdom och en besvärande klåda som tros bero på en förhöjd koncentration av gallsyror i blodet. Bylvay har särläkemedelsstatus enligt beslut av europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA).

Odevixibat är även godkänt för behandling av kolestatisk klåda vid Alagilles syndrom hos patienter från 6 månaders ålder under produktnamnet Kayfanda.

Progressiv familjär intrahepatisk kolestas är ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad

TLV har i tidigare utvärderingar av Bylvay (dnr 4026/2022 och 1072/2024) bedömt svårighetsgraden för PFIC som mycket hög. TLV finner inte skäl att frångå den bedömningen i det aktuella ärendet.

Av 15 § förmånslagen framgår att TLV ska beakta de principer som ska ligga till grund för prioriteringarna i vården, bl.a. behovs-solidaritetsprincipen, vid bedömningen av om ett läkemedel ska beviljas subvention. Behovs-solidaritetsprincipen innebär att angelägenhetsgraden är av central betydelse vid prioriteringar i vården (prop. 2001/02:63 s. 44). De patienter som har de största behoven, de svåraste sjukdomarna och den sämsta livskvaliteten ska tilldelas mer av hälso- och sjukvårdens resurser. TLV bedömer därför vilken svårighetsgrad det aktuella tillståndet har för att avgöra vilken kostnad som kan accepteras per vunnen hälsoeffekt för en behandling.

Bedömningen av tillståndets svårighetsgrad ska göras på gruppnivå för den patientpopulation som är drabbad av tillståndet och med utgångspunkten att dessa patienter står på standardbehandling enligt svensk klinisk praxis. Det är den fas av det medicinska tillståndet där behandling med det nya läkemedlet förväntas ske och hur tillståndet skulle utvecklats utan behandling med det nya läkemedlet som ska beaktas. Hänsyn tas till hur stor hälsoförlusten är över tid för personer som drabbas av tillståndet både vad gäller livskvalitet och påverkan på återstående livslängd. Tillståndets varaktighet och risken att försämras i framtiden vägs därför in. TLV bedömer svårighetsgraden för ett tillstånd på en fyrgradig skala från låg till mycket hög.

TLV konstaterar att PFIC är ett progressivt (fortskridande) tillstånd som oftast visar sig i spädbarnsåldern eller senare i barndomen och medför svåra besvär, som svår klåda. Den kolestas (gallstas) som karaktäriserar tillståndet kan resultera i cirros (skrumplever), terminal leversjukdom, levercellscancer och behov av levertransplantation tidigt i livet. Obehandlad sjukdom kan leda till kraftigt förkortad livslängd. Det saknas botande behandling för PFIC. Mycket av dagens behandling fokuserar därför på att symtomlindra och fördröja sjukdomsprogression med målsättningen att fördröja eller, i bästa fall, undvika att patienten behöver genomgå en levertransplantation. En betydande andel patienter svarar dock inte på tillgänglig behandling med bästa understödjande vård (där klådstillande läkemedel som används utanför godkänd indikation, off-label, ingår) och kirurgisk gallavledning. Kirurgisk gallavledning och levertransplantation innebär i sig risk för komplikationer och ökad mortalitet för patientgruppen.

Inget tillägg till bästa understödjande vård och kirurgisk gallavledning som tillägg till bästa understödjande vård är relevanta jämförelsealternativ till Bylvay

TLV bedömer, i enlighet med tidigare utvärderingar av Bylvay (dnr 4026/2022 och 1072/2024) och i likhet med företaget, att det finns två relevanta jämförelsealternativ till Bylvay. För patienter som inte kan genomgå kirurgisk gallavledning är inget tillägg till bästa understödjande vård relevant jämförelsealternativ. I annat fall är kirurgisk gallavledning som tillägg till bästa understödjande vård relevant jämförelsealternativ.

Enligt 15 § förmånslagen kan ett läkemedel endast omfattas av läkemedelsförmånerna om det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga. Det innebär

att kostnaden för det utvärderade läkemedlet måste ställas i relation till ett jämförelsealternativ.

Enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ.

Företaget motiverar valet av inget tillägg till bästa understödjande vård som jämförelsealternativ med att Bylvay i klinisk praxis i vissa fall förväntas användas som tillägg till klådstillande läkemedel som används off-label, exempelvis ursodeoxicholsyra (UDCA), rifampicin, kolestyramin och naltrexon. Vidare anser företaget att kirurgisk gallavledning är ett relevant jämförelsealternativ eftersom ett sådant ingrepp bryter återupptaget av gallsyror till levern i likhet med Bylvay. Företaget anger att behandling med Bylvay förväntas ersätta behandling med kirurgisk gallavledning vid PFIC. Enligt företaget skulle levertransplantation utgöra ett sista behandlingsalternativ för patienter som förlorar behandlingseffekt av Bylvay och antas därmed inte utgöra ett jämförelsealternativ till Bylvay. Företaget uppger att levertransplantation övervägs för PFIC-patienter med leversvikt, cirros, levercellscancer och ihållande klåda oavsett om de genomgått kirurgisk gallavledning, men efter att de prövat tillgängliga klådstillande läkemedel.

TLV instämmer med företaget i att det är rimligt att anta att Bylvay kan komma att ersätta kirurgisk gallavledning eftersom båda behandlingarna verkar genom att bryta återupptaget av gallsyror till levern och behandling med Bylvay har fördelar jämfört med kirurgisk gallavledning, såsom färre komplikationer och mindre inverkan på livskvalitet. TLV utgår även från att behandling med klådstillande läkemedel kommer att fortgå för en andel patienter som samtidigt behandlas med Bylvay. Detta antagande stöds av den placebokontrollerade kliniska fas III-studien där en stor andel studiedeltagare fortsatte med behandling med klådstillande läkemedel under studien.

Med stöd av TLV:s kliniska expert bedömer TLV att levertransplantation sannolikt skulle utgöra ett senare behandlingsalternativ till Bylvay eftersom nästan alla PFIC-patienter med symtom kommer att påbörja behandling med Bylvay innan de blir aktuella för levertransplantation. Undantaget är patienter med långt framskriden leversjukdom eller patienter med PFIC typ 2 som fullständigt saknar eller har en bristande funktion hos proteinpumpen för utförsel av gallsalter (BSEP), vilket innebär att de inte svarar på behandling med Bylvay.

TLV konstaterar att läkemedlet Livmarli, som är godkänt i EU för behandling av PFIC, inte kan utgöra jämförelsealternativ till Bylvay eftersom det vare sig är subventionerat genom läkemedelsförmånerna eller marknadsförs i Sverige och därmed inte är tillgängligt för svenska patienter.

Bylvay har en bättre effekt än inget tillägg till bästa understödjande vård

TLV bedömer att odevixibat har bättre effekt än inget tillägg till bästa understödjande vård avseende minskning av koncentrationen av gallsyror i serum (s-gallsyror) och förbättring av klåda hos patienter med PFIC. Bedömningen baseras på uppgifter från den pivotala, kliniska fas III-studien PEDFIC1 som inkluderade pediatriska patienter med PFIC typ 1 och 2. I studien uppnådde cirka en tredjedel av patienterna som behandlades med odevixibat det primära effektmåttet (minst 70 procents minskning av utgångsvärdet av s-gallsyror vid baslinjen eller ett s-gallsyrevärde under 70 mikromol per liter vid vecka 24) medan inga patienter som behandlades med placebo uppnådde det primära effektmåttet. Skillnaden

mellan behandlingsarmarna var statistiskt säkerställd. Det viktigaste sekundära effektmåttet var andel positiva skattningar av klåda på patientnivå över 24 veckors behandling, det vill säga en förbättring av klåda enligt skattning av barnets vårdnadshavare. Även här observerades en statistiskt säkerställd skillnad mellan behandlingsarmarna till fördel för odevixibat.

TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet avseende den kliniska effekten av odevixibat i jämförelse med kirurgisk gallavledning som tillägg till bästa understödjande vård. Bedömningen följer av att det saknas direkt jämförande studier för att utvärdera effekten av odevixibat jämfört med kirurgisk gallavledning. Företaget har i stället lämnat in en indirekt jämförande studie där patienter som behandlats med odevixibat i PEDFIC1 och dess förlängningsstudie PEDFIC2 jämförs mot patienter som genomgått kirurgisk gallavledning i en naturalförloppsstudie av PFIC, NAPPED. För att skapa jämförbara behandlingsgrupper har företaget använt sig av propensity score-matchning, en metod som används för att minska systematiska skillnader mellan grupper som inte är slumpmässigt valda. Företaget redovisar andelen patienter med kirurgisk gallavledning som minskade sina s-gallsyrevärden till den nivå som tillämpades för det primära effektmåttet i PEDFIC1. Denna andel skattades till 32 procent, vilket är i nivå med den andel patienter som nådde det primära effektmåttet i odevixibatgruppen i PEDFIC1. Företaget redovisar inte några resultat avseende skillnader i klådskattning mellan behandlingsgrupperna. TLV konstaterar att företagets indirekta jämförelse har ett betydligt lägre bevisvärde än en direkt jämförande studie. Trots detta anser TLV att behandling med odevixibat har fördelar jämfört med kirurgisk gallavledning, som färre komplikationer och mindre inverkan på patientens livskvalitet.

Den långsiktiga behandlingseffekten av Bylvay är osäker

I den hälsoekonomiska analysen använder företaget data från PEDFIC1 indirekt genom att den medfödda leverns överlevnad modelleras utifrån i vilken grad Bylvay gör att kirurgisk gallavledning kan undvikas och levertransplantation skjutas upp. På så vis antas Bylvay ha en långsiktig, sjukdomsmodifierande effekt.

Företaget har lämnat uppgifter där data från PEDFIC1 kombineras med data från den öppna, okontrollerade förlängningsstudien PEDFIC2 till stöd för långtidseffekten avseende s-gallsyrevärde och skattad klåda såväl som potentiell påverkan av odevixibat på den medfödda leverns överlevnad (definierat som frånvaro av levertransplantation). Resultaten tyder på en ihållande behandlingseffekt avseende minskning av s-gallsyrevärde och förbättring av klåda under maximalt 4,2 års respektive 1,8 års behandling med odevixibat. En andra analys av kombinerade data från PEDFIC-studierna visar ett samband mellan minskade s-gallsyrevärden och förlängd överlevnad av den medfödda levern, det vill säga en lägre förekomst av levertransplantation, under maximalt tre års uppföljning.

Till ytterligare stöd för en potentiell sjukdomsmodifierande effekt av odevixibat hänvisar företaget till ännu en analys från den ovan nämnda propensity score-matchade indirekta jämförelsen. I analysen jämförs patienter som behandlats med odevixibat i PEDFIC-studierna mot en grupp patienter med PFIC som inte behandlats med någon IBAT-hämmare, inklusive odevixibat, i NAPPED-studien. Resultaten visar en statistiskt säkerställd bättre händelsefri överlevnad (definierat som lägre förekomst över tid av kirurgisk gallavledning, levertransplantation eller död) för patienter i odevixibatgruppen jämfört med kontrollgruppen (propensity score-viktad hazardkvot 0,20; 95 % konfidensintervall: 0,09–0,45; p-värde: 0,0016). Patienterna följdes i median under knappt två års tid.

TLV bedömer mot bakgrund av företagets inlämnade underlag att det råder en hög osäkerhet gällande varaktigheten av odevixibats effekt och dess betydelse för sjukdomsprogression med avseende på om behovet av kirurgisk gallavledning och tid till levertransplantation påverkas. De observerade resultaten baseras på analyser med metodologiska svagheter. Till exempel inkluderar analyserna relativt få patienter med ett stort bortfall av studiedeltagare över tid och för vilka resultat inte finns tillgängliga. I överlevnadsanalyserna, inklusive den indirekta jämförelsen avseende händelsefri överlevnad, observerades ett lågt antal utfallshändelser och uppföljningstiden var förhållandevis kort. Vidare är PEDFIC2 en enarmad studie, vilket gör det svårt att dra slutsatser om effektstorleken (särskilt för effektmåttet gällande klåda som skattades av vårdnadshavare) över tid. Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse uppnår sällan samma bevisvärde som en direkt jämförande studie. TLV anser att det finns risk för att resultaten i den indirekta jämförelsen avseende händelsefri överlevnad kan vara snedvridna till följd av kvarvarande systematiska skillnader mellan de jämförda grupperna, så kallat förväxlingsbias. Det är en typ av systematiskt fel (bias) som uppstår när en förväxlingsfaktor snedvrider det observerade sambandet mellan exponering (odevixibat) och utfall (händelsefri överlevnad). En förväxlingsfaktor är en variabel som påverkar både exponeringen och utfallet i en studie, vilket kan leda till en snedvridning av sambandet mellan dessa två. Det framgår inte av företagets underlag om skillnaderna mellan odevixibatgruppen och kontrollgruppen avseende bakgrundsvariabler utjämnades med hjälp av propensity score-matchningen. Dock skulle förväxlingsfaktorernas påverkan sannolikt behöva vara omfattande för att helt förklara den observerade relativa fördelen för odevixibat.

I samband med godkännandet av Bylvay ålade EMA innehavaren av försäljningstillståndet, Ipsen Pharma, att genomföra en prospektiv observationsstudie i syfte att undersöka effekten av odevixibat på tiden till kirurgisk gallavledning, levertransplantation eller död, det vill säga händelsefri överlevnad. Studien skulle baseras på data i klinisk vardag från ett sjukdomsregister över patienter med PFIC med och utan behandling med odevixibat. Företaget har lämnat in den senaste årsrapporten från den aktuella studien till TLV. TLV kan utifrån årsrapporten konstatera att det ännu inte finns några tillgängliga resultat som jämför händelsefri överlevnad mellan behandlade och obehandlade patienter.

Bylvay uppfyller kriterierna för att TLV ska acceptera en högre kostnad än vad TLV vanligtvis gör i förhållande till ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad

TLV bedömer att Bylvay uppfyller kriterierna för att TLV ska acceptera en högre kostnad än vanligt för ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Bedömningen grundas på att PFIC är ett sällsynt tillstånd med ett förhållandevis lågt antal patienter som under ett år har hälsotillståndet (prevalens) och ett lågt antal nya patienter som tillkommer varje år (incidens). Tillståndet har en mycket hög svårighetsgrad och Bylvay bedöms ge en kliniskt relevant hälsovinst eftersom läkemedlet minskar koncentrationen av gallsyror i blodet och, i synnerhet, förbättrar klåda. Därutöver är Bylvay en mindre invasiv behandling jämfört med kirurgisk gallavledning.

Enligt TLV innebär människovärdesprincipen i den etiska plattformen att jämlik tillgång till vård ska eftersträvas och att alla patienter har lika värde och samma rätt oavsett om de är drabbade av ett vanligt eller ovanligt tillstånd. Behovs-solidaritetsprincipen innebär att vi bör sträva efter att uppnå ett så lika hälsoutfall som möjligt för medborgarna. Kostnadseffektivitetsprincipen innebär att det ska vara en rimlig relation mellan kostnader och effekter, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet. Principerna innebär att det under vissa förutsättningar finns skäl att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för läkemedel avsedda för mycket svåra och sällsynta

hälsotillstånd än för andra läkemedel avsedda för större patientgrupper med lika svåra tillstånd.

Den grundläggande ekonomiska motiveringen för att acceptera en högre kostnad i relation till hälsovinsten för läkemedel vid mycket svåra och sällsynta hälsotillstånd är att forskning, utveckling och tillverkning av läkemedel är förenat med stora fasta kostnader. Ju färre patienter som behandlas, desto större del av företagets fasta kostnader måste behandlingen av varje patient bära. Detta leder till att det utifrån den etiska plattformen, som den kommer till uttryck i 15 § förmånslagen, är rimligt att kostnaden per QALY kan tillåtas vara högre ju mer sällsynt tillståndet är. Det innebär att det finns skäl att i viss utsträckning kompensera företag för den lägre intjäningsförmåga som ett hälsotillstånds sällsynthet typiskt sett orsakar och på så sätt förbättra tillgängligheten till läkemedel för mycket sällsynta hälsotillstånd.

För att TLV ska acceptera en högre kostnad per vunnet QALY ska hälsotillståndet vara mycket sällsynt och ha en mycket hög svårighetsgrad. Läkemedlet ska därtill ge en kliniskt relevant hälsovinst. Om dessa kriterier är uppfyllda är graden av sällsynthet och graden av osäkerhet avgörande för hur hög kostnad som kan anses rimlig. TLV har i tidigare ärenden bedömt att kriterierna är uppfyllda och därför accepterat en högre kostnad per vunnet QALY än vad TLV vanligtvis gör i förhållande till det aktuella tillståndets svårighetsgrad (dnr 3654/2024, 3890/2024 och 4538/2024).

Som redan konstaterats är svårighetsgraden för PFIC mycket hög. TLV bedömer att Bylvay har en kliniskt relevant hälsovinst genom att läkemedlet minskar koncentrationen av gallsyror i blodet och, i synnerhet, förbättrar klåda. Klåda har stor negativ påverkan på PFIC-patienternas livskvalitet. I den pivotala studien för Bylvay förbättrades de behandlade patienternas livskvalitet. Därutöver är Bylvay en mindre invasiv behandling jämfört med kirurgisk gallavledning.

Bedömningen av ett hälsotillstånds sällsynthet (patientantalet) utgår som huvudregel från den patientgrupp som motsvarar läkemedlets samtliga godkända indikationer. Om det finns särskilda skäl får bedömningen avgränsas till en mindre patientgrupp. Särskilda skäl kan vara att det bara är en mindre del av patientgruppen inom indikationen som, till exempel av medicinska skäl, är aktuella för behandling. Det kan i vissa fall även vara aktuellt att beakta en större patientgrupp, till exempel om det finns skäl att tro att läkemedlet kommer att användas för behandling utanför godkänd indikation. TLV tar hänsyn till både antalet patienter i Sverige som har tillståndet under ett år (ettårsprevalens) och antalet patienter som tillkommer varje år (incidens), vilka var för sig påverkar företagets intjäningsförmåga. Högre prevalens och incidens innebär bättre intjäningsförmåga. TLV bedömer att ytterligare en patient i incidens påverkar intjäningsförmågan mer än ytterligare en patient i prevalens. För att få ett mått på tillståndets sällsynthet beräknar TLV ett index utifrån dess prevalens och incidens i Sverige. För att TLV ska acceptera en högre kostnad ska sällsynthetsindex inte överstiga cirka 100. Ju lägre sällsynthetsindex, desto högre kostnad i förhållande till hälsovinsten kan TLV acceptera.

TLV konstaterar att den aktiva substansen i Bylvay, odevixibat, också är godkänd i EU för behandling av kolestatisk klåda hos patienter med Alagilles syndrom under produktnamnet Kayfanda. Ipsen AB är lokal företrädare för det företag, Ipsen Pharma, som innehar försäljningstillståndet för både Bylvay och Kayfanda. Kayfanda har samma beredningsform som Bylvay (hård kapsel), men ingår inte i läkemedelsförmånerna och marknadsförs inte i Sverige.

Företaget har motsatt sig att TLV tar hänsyn till förekomsten av kolestatisk klåda vid Alagilles syndrom i bedömningen av accepterad kostnad för Bylvay och anför att det inte finns stöd i förmånslagen för att slå ihop patientpopulationerna för två olika läkemedel med två olika indikationer. Det är därför enligt företaget rimligare att enbart ta hänsyn till den patientgrupp som omfattas av Bylvays indikation.

TLV anser dock att det finns skäl att tro att Bylvay i praktiken kommer att användas både för PFIC-patienter och Alagillespatienter med kolestatisk klåda om Bylvay subventioneras genom läkemedelsförmånerna. Bedömningen grundar sig på att substansen odevixibat är godkänd för den senare patientgruppen men under ett annat produktnamn (Kayfanda). För att bedömningen av sällsynthet ska spegla de faktiska förhållandena på ett rättvisande sätt och inkludera de patienter som i praktiken kan komma i fråga för den aktuella behandlingen med Bylvay tar TLV därför hänsyn till patientantalet för båda dessa grupper vid beräkning av sällsynthetsindex.

TLV konstaterar även att det finns en annan godkänd substans, maralixibat, som är avsedd att behandla PFIC och kolestatisk klåda vid Alagilles syndrom och som marknadsförs under ett och samma produktnamn, Livmarli. I utredningen av Livmarli (dnr 3890/2024) beaktade TLV läkemedlets båda godkända indikationer vid bedömningen av hälsotillståndets sällsynthet. Ansökan för Livmarli omfattade endast den ena av de två godkända indikationerna.

Företaget har lämnat in uppgifter om patientantal för de aktuella indikationerna och uppskattar att det för närvarande finns mellan 25 och 40 PFIC-patienter under 18 år och att det varje år föds ett till två barn med PFIC i Sverige. Vidare finns det enligt företaget cirka 20 patienter med PFIC i Sverige som lämpar sig för behandling med Bylvay. Företaget har inte angett någon uppskattad prevalens eller incidens av kolestatisk klåda hos patienter med Alagilles syndrom, men uppger att det finns mellan fyra och sju patienter med denna indikation i Sverige som lämpar sig för behandling med odevixibat.

Baserat på ett utlåtande från TLV:s kliniska expert bedömer TLV att patienter som har genomgått kirurgisk gallavledning (enbart aktuellt vid PFIC) eller levertransplantation av medicinska skäl inte är aktuella för behandling med odevixibat. Dessa patienter ingår därför inte i beräkningen av sällsynthetsindex. TLV uppskattar i enlighet med expertutlåtandet att det finns mellan 36 och 48 patienter med PFIC som inte har genomgått kirurgisk gallavledning eller levertransplantation och 63 patienter med Alagilles syndrom som inte har genomgått levertransplantation i Sverige. Utifrån svenska födelsetal och uppgifter i den vetenskapliga litteraturen om den globala incidensen av PFIC, antar TLV att det årligen föds ett till två barn med detta tillstånd i Sverige. Antalet barn som föds med Alagilles syndrom i Sverige varje år antas vara mellan två och fyra, baserat på Socialstyrelsens databas för sällsynta hälsotillstånd. Vid beräkningen av prevalens och incidens har TLV beaktat att en andel av patienterna med Alagilles syndrom har kolestatisk klåda. Enligt uppgift i den vetenskapliga litteraturen är det mellan 59 och 88 procent av patienterna, varför TLV har utgått från mittpunkten i det angivna intervallet beräknat som medelvärdet, 74 procent.

Mot bakgrund av ovanstående uppgifter utgår TLV från att det finns 36 till 48 patienter med PFIC och att två (1,5) barn föds med tillståndet varje år i Sverige. TLV:s motsvarande bedömning för klåda orsakad av kolestas vid Alagilles syndrom är cirka 47 patienter respektive två patienter. Sammantaget resulterar detta i ett sällsynthetsindex på 44 till 49.

Därmed bedömer TLV att det aktuella hälsotillståndet är tillräckligt sällsynt för att motivera en högre accepterad kostnad i relation till nyttan än för andra läkemedel vid hälsotillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att samtliga kriterier är uppfyllda för att acceptera en högre kostnad än vad TLV vanligtvis gör för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

De högre kostnaderna för Bylvay bedöms vara rimliga i förhållande till den nytta som behandlingen ger

Utifrån graden av sällsynthet och identifierade osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen bedömer TLV att de högre kostnaderna för Bylvay är rimliga i förhållande till den nytta som behandlingen ger.

Kostnadseffektivitetsprincipen innebär att en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet, bör eftersträvas vid val mellan olika verksamheter och åtgärder (prop. 2001/02:63 s. 44).

TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) beskriver hur TLV anser att en hälsoekonomisk analys bör utformas. Av de allmänna råden framgår att den rekommenderade analysmetoden är kostnadseffektivitetsanalys, främst kostnadsnyttoanalyser med kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) som effektmått. Vid behandlingar som påverkar överlevnaden bör både livskvalitetsvinst och vunna levnadsår redovisas. Vidare framgår att om läkemedlet som ansökan avser har samma hälsoeffekt som jämförelsealternativet kan en kostnadsminimeringsanalys vara tillräcklig.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara bättre för Bylvay än för relevanta jämförelsealternativ baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsnyttoanalys. I en kostnadsnyttoanalys ingår både kostnader och effekter där effekten ofta mäts i kvalitetsjusterade levnadsår, vilket i sig innefattar två dimensioner av hälsa: livskvalitet och livslängd.

Företaget har lämnat in en kostnadsnyttoanalys i form av en markovmodell där kostnader och effekter (QALYs) för behandling med Bylvay jämförs med inget tillägg till bästa understödjande vård för patienter där kirurgisk gallavledning inte är lämplig, alternativt kirurgisk gallavledning som tillägg till bästa understödjande vård för patienter där ett sådant ingrepp är lämpligt. De två jämförelsealternativen är kombinerade och den hälsoekonomiska analysen resulterar i en enda kvot för kostnadseffektivitet (ICER).

TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur innefattar relevanta hälsotillstånd förknippade med sjukdomsförloppet för patienter med PFIC och att strukturen i huvudsak lämpar sig för modellering av sjukdomen. Resultaten visar dock att läkemedlet är mer kostnadseffektivt ju färre patienter som behandlas, vilket inte är ett rimligt utfall. Detta motstridiga resultat kan bero på företagets modellstruktur, vilket enligt TLV ger upphov till osäkerheter i företagets hälsoekonomiska analys trots att strukturen bedöms adekvat.

TLV bedömer med stöd av sin kliniska expert att kirurgisk gallavledning endast kommer att ges till patienter i jämförelsearmen och instämmer i detta avseende i företagets bedömning.

Bylvay uppfyller kriterierna för att TLV ska acceptera en högre kostnad än vad TLV vanligtvis gör i förhållande till ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Vilken kostnad per vunnet QALY som TLV anser är rimlig beror på osäkerheter i den hälsoekonomiska utvärderingen,

tillsammans med graden av sällsynthet. Om osäkerheten är hög behöver kostnaden per vunnet QALY vara lägre.

Identifierade osäkerheter

TLV har identifierat osäkerheter i företagets hälsoekonomiska analys och har därför justerat flera antaganden.

Klåda till följd av förhöjd koncentration av s-gallsyror är, enligt företaget, en huvudorsak till att patienter med PFIC genomgår en levertransplantation. I företagets hälsoekonomiska analys antas behandling med Bylvay fördröja tiden till levertransplantation och förbättra livskvaliteten för patienter genom att minska eller eliminera klåda samt genom att behandlade patienter slipper behandling med kirurgisk gallavledning. Behandlingen med Bylvay har enligt TLV:s bedömning påvisad effekt på s-gallsyrevärdet. Det är dock osäkert i vilken grad denna effekt kan kopplas till långsiktig påverkan på levern och i vilken grad Bylvay skjuter upp behovet av kirurgisk gallavledning och levertransplantation.

TLV anser även att det är mycket osäkert hur stor frekvensen av behandlingsavslut med Bylvay kommer att vara i svensk klinisk praxis. Företaget antar en årlig frekvens av behandlingsavslut på 13,2 procent baserat på behandlingsnaiva patienter som avslutade behandling med Bylvay på grund av biverkningar i PEDFIC1 och förlängningsstudien PEDFIC2. TLV baserar i stället antagandet endast på behandlingsnaiva patienter från PEDFIC1 (som också ligger till grund för effektantaganden i modellen) och antar därmed en årlig frekvens av behandlingsavslut på 5,1 procent.

TLV antar, i likhet med företaget, att Bylvay i låg dos, 40 mikrogram per kg kroppsvikt, är den dos som till övervägande del kommer att användas i svensk klinisk praxis. Däremot antar företaget att patienter kommer att behandlas med låg dos, 40 mikrogram per kg kroppsvikt, oavsett om behandlingssvar uppnås eller inte. TLV anser att det är sannolikt att titrering till en högre dos, 120 mikrogram per kg kroppsvikt, kommer att ske i klinisk praxis. TLV justerar därför sitt grundscenario till en dosupptitrering från 40 mikrogram per kg kroppsvikt till 120 mikrogram per kg kroppsvikt för patienter som inte svarar på behandling med Bylvay.

Företaget använder livskvalitetvikter från litteraturen hämtade från närliggande sjukdomstillstånd i avsaknad av PFIC-specifika vikter. TLV bedömer att livskvalitetsvikterna från livskvalitetsanalysen PEDFIC1-CFB (change from baseline) har högre evidens och använder därför dessa i TLV:s grundscenario.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att det finns stora osäkerheter i den hälsoekonomiska utvärderingen. Flera antaganden skiljer sig åt mellan företagets och TLV:s grundscenario. Förutom antaganden om frekvens av behandlingsavslut, dostitrering vid uteblivet behandlingssvar och livskvalitetsvikter, som TLV i samtliga fall justerar, gör företaget antaganden om hur kostnaderna kommer att ändras efter patentutgången för läkemedlet. Företaget inkluderar även indirekta kostnader för produktionsförluster för anhöriga i sitt grundscenario. De senare två typerna av antaganden tar TLV enligt praxis inte hänsyn till.

Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Bylvay efter sidoöverenskommelse

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka [----------] kronor AUP och livskvalitetsvinsten till [----] för behandling med Bylvay jämfört med de relevanta jämförelsealternativen.

Trots TLV:s justeringar av företagets antaganden kvarstår stor osäkerhet i den hälsoekonomiska analysen. Osäkerheten innebär en risk för att kostnaden per vunnet QALY kan bli högre än vad TLV bedömer är en rimlig kostnad i förhållande till den aktuella graden av sällsynthet. TLV har genomfört känslighetsanalyser där parametrar med störst påverkan på resultatet i TLV:s grundscenario – frekvens av behandlingsavslut, förekomst av gallavledning i respektive arm och mortalitet efter levertransplantation – har varierats. Resultat av känslighetsanalyserna visar att det fortfarande finns en risk för att kostnaden per vunnet QALY vid faktisk användning av Bylvay överstiger vad TLV anser vara rimligt. Vid en lägre läkemedelskostnad för Bylvay minskar dock denna risk.

Inom ramen för möjligheten till överläggning som ges i förmånslagen har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Bylvay inom läkemedelsförmånerna från den 1 december 2025 till den 30 november 2027. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Bylvay till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts ärendet.

I TLV:s grundscenario, där flera av företagets antaganden har justerats, vinner patienterna som behandlas med Bylvay [----] kvalitetsjusterade levnadsår jämfört med de relevanta jämförelsealternativen. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka [----------] kronor för behandling med Bylvay jämfört med relevanta jämförelsealternativ.

Med beaktande av graden av sällsynthet och osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen bedömer TLV sammantaget att kostnaden per vunnet QALY för Bylvay jämfört med relevanta jämförelsealternativ är rimlig.

Sidoöverenskommelsen mellan regionerna och företaget börjar gälla den 1 december 2025 och TLV anser därför att beslutet ska börja gälla först den 1 december 2025.

Kriterierna i 15 § förmånslagen är därmed uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), docenten Emelie Heintz, överläkaren Inge Eriksson, avdelningschefen Magnus Thyberg, läkemedelschefen Maria Landgren, biträdande professorn Martin Henriksson, forskningsansvariga Monica Persson och professorn Sofia Kälvemark Sporrong. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Anna Westerlund. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Örjan Åkerborg och juristen Patricia Isakson Rivas medverkat.

Staffan Bengtsson

Anna Westerlund

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.

BILAGA

Tillämpliga bestämmelser
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar om ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § ska ingå i läkemedelsförmånerna och fastställer inköpspris och försäljningspris som, med de undantag som anges i 7 a och 7 b §§, ska tillämpas av öppenvårdsapoteken. (7 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen)).

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § förmånslagen får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris. (8 § första stycket förmånslagen).

Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att
1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.
(15 § förmånslagen).

Målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. Vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Den som har det största behovet av hälso- och sjukvård ska ges företräde till vården. (3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30)

Ett läkemedel ska vara av god kvalitet och ändamålsenligt. Läkemedlet är ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. (4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315)

Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § förmånslagen ska sökanden och regionerna ges tillfälle till överläggningar med myndigheten. (9 § förmånslagen)

TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas. (27 § förmånslagen)

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer ett alternativt försäljningspris, som ska vara lika med inköpspriset, för alla läkemedel i läkemedelsförmånerna. (4 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2009:4) om prissättning av utbytbara läkemedel och utbyte av läkemedel m.m.)

Ett beslut om att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna tillämpas på öppenvårdsapoteken tidigast från och med dagen efter den då beslutet meddelades. (19 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2008:2) om ansökan och beslut om läkemedel och varor som förskrivs i födelsekontrollerande syfte)