

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Bylvay (odevixibat)

## Utvärderad indikation

Bylvay är avsett för behandling av progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) hos patienter från 6 månaders ålder.

## Förslag till beslut

Avslag

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Bylvay
Aktiv substans	Odevixibat
ATC-kod	A05AX05
Beredningsform	Hård kapsel
Företag	Albireo Pharma
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2023-06-12
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC)
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Kirurgisk gallavledning som tillägg till bästa understödjande vård. Inget tillägg till bästa understödjande vård.
Antal patienter i Sverige	[-----]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	Nytt terapiområde

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Bylvay	200 µg	30 kapslar	24360,00	24893,45
Bylvay	400 µg	30 kapslar	48720,00	49740,65
Bylvay	600 µg	30 kapslar	73080,00	74126,25
Bylvay	1200 µg	30 kapslar	146160,00	147206,25

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Katharina Schellhaus (medicinsk utredare), Ines Masinovic (hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Nils Ekvall specialistläkare i pediatrik, överläkare och sektionschef. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 4026/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. Läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

# TLV:s bedömning och sammanfattning

## Förslag till beslut **Avslag**

- Progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) är en grupp sällsynta, heterogena, genetiska leversjukdomar som drabbar spädbarn samt barn och innebär nedsatt gallsyntes och dess transport till tarmen vilket gör att gallsyror blir kvar i levercellerna. Detta kan leda till cirros, leversvikt och död. Obehandlad sjukdomen leder i allmänhet till död före 20 års ålder.
- Vanliga symtom vid PFIC är svår klåda (pruritus), försämrad viktuppgång och tillväxt, ikterus (gulsot), brist på fettlösliga vitaminer och stenar i gallvägarna. Vid PFIC typ 2 finns även hög risk att utveckla hepatocellulär cancer under barndomen och PFIC typ 1 kan innebära extrahepatiska symtom såsom diarré, bukspottkörtelsvikt och dövhet.
- Bylvay (odevixibat) är avsett för behandling av progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) hos patienter från sex månaders ålder.
- Idag behandlas patienter med bästa understödjande vård (off-label läkemedel), kirurgisk gallavledning och levertransplantation. Det saknas läkemedel som är godkänd av EMA för behandling vid PFIC.
- TLV bedömer att det finns två relevanta jämförelsealternativ till behandling med Bylvay: kirurgisk gallavledning som tillägg till bästa understödjande vård för patienter där kirurgisk gallavledning är lämplig och inget tillägg till bästa understödjande vård för patienter där kirurgisk gallavledning inte är lämplig. Detta eftersom patienter med PFIC idag behandlas med kirurgisk gallavledning för att bryta återupptag av gallsyror alternativt endast erhåller bästa understödjande vård i de fall kirurgisk gallavledning inte är lämplig.
- TLV bedömer att svårighetsgraden vid PFIC på gruppnivå är mycket hög eftersom sjukdomen är progredierande, innebär svåra besvär (till exempel svår klåda) och en kraftigt förkortad livslängd. Nuvarande behandling är för en stor andel patienter ineffektiv och innebär stora risker som till och med kan leda till död. Patienterna insjuknar i mycket ung ålder.
- Den pivotala, placebokontrollerade kliniska studien visar att cirka en tredjedel av patienterna som behandlades med odevixibat uppnådde det primära effektmåttet, minst 70 procent minskning av s-gallsyror (alternativt serumvärde för gallsyror  $\leq 70$  mikromol/liter) jämfört med utgångsvärde.
- TLV bedömer att behandling med Bylvay har bättre effekt, avseende minskning av serum-gallsyra och förbättring av pruritus, jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård.
- TLV bedömer att det råder osäkerhet avseende varaktigheten av Bylvays behandlingseffekt. Vidare råder osäkerhet om användningen av Bylvay påverkar patientens behov av kirurgisk gallavledning och levertransplantation.
- TLV bedömer att behandling med odevixibat har fördelar jämfört med kirurgisk gallavledning så som färre komplikationer och mindre inverkan på livskvalitet. Osäkerhet kvarstår avseende om båda behandlingarna har jämförbar effekt.
- Ansökt pris för Bylvay är 24 893,45 kronor (AUP), 49 740,65 kronor, 74 126,25 kronor och 147 206,25 kronor i styrkorna 200, 400, 600 respektive 1200  $\mu\text{g}$  för förpackningar om 30 kapslar. Detta motsvarar en läkemedelskostnad på cirka 1,8 miljoner kronor per år för en patient som väger 35 kg som står på låg dos (40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ ) respektive cirka 5,4 miljoner kronor per år för en patient som väger 35 kg som står på hög dos (120  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ ).
- Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en markovmodell där Bylvay jämförs mot kirurgisk gallavledning och ingen tilläggsbehandling. Den utvärderade patientpopulationen är patienter från sex månaders ålder med PFIC. I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 7,7 miljoner kronor.

- Företagets uppskattning av kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är högre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimligt för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. TLV har därför inte funnit skäl att i detalj utreda alla antaganden som ligger till grund för företagets uppskattning och redovisar därför inget eget grundscenario.
- TLV kompletterar företagets analyser med egna känslighetsanalyser. Samtliga analyser visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår överstiger en kostnad som TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.
- Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användningen av Bylvay inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag</b> .....	<b>1</b>
1.1	Progressiv familjär intrehepatisk kolestas (PFIC) .....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi</b> .....	<b>10</b>
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	11
<b>3</b>	<b>Resultat</b> .....	<b>11</b>
3.1	Företagets grundscenario.....	11
3.2	TLV:s känslighetsanalyser .....	13
3.3	Budgetpåverkan.....	14
3.4	Samlad bedömning av resultaten .....	14
<b>4</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder</b> .....	<b>15</b>
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	15
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	15
<b>5</b>	<b>Regler och praxis</b> .....	<b>15</b>
5.1	Den etiska plattformen .....	15
5.2	Författningstext m.m. ....	15
<b>6</b>	<b>Sammanvägning</b> .....	<b>16</b>
<b>7</b>	<b>Referenser</b> .....	<b>18</b>
	<b>Bilagor</b> .....	<b>20</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	20

# 1 Medicinskt underlag

---

## 1.1 Progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC)

Progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) är en grupp sällsynta, genetiska leversjukdomar som drabbar barn. De tre huvudsakliga subtyper; PFIC typ 1, typ 2 och typ 3 orsakade av mutationer i olika gener som är involverade i levercellernas transport av gallsyror och lipider. Dessa mutationer leder till nedsatt gallsyntes och dess transport till tarmen vilket gör att gallsyrorna blir kvar i levercellerna. Detta kallas intrahepatisk kolestas och kan leda till cirros, leversvikt och död. Vid obehandlad sjukdom avlider patienter i allmänhet före 20 års ålder [1-3]. Sjukdomens subtyper skiljer sig avseende sjukdomsdebut, allvarlighetsgrad och symtom. Sjukdomen debuterar vanligtvis hos nyfödda eller i barndomen.

Enligt TLV:s anlitate kliniska expert orsakar kolestasen en bindvävsomvandling av levern som kan vara olika snabb beroende av mutation och sannolikt andra nuvarande okända omgivningsfaktorer. Vidare anger experten att kolestasen kan orsaka ett försämrat fettupptag och försämrat upptag av fettlösliga vitaminer.

Sjukdomssymtomen inkluderar minskad viktuppgång och tillväxt, ikterus (gulsost), brist på fettlösliga vitaminer, stenar i gallvägarna och svår klåda (pruritus) där klådan brukar vara det som har störst inverkan på patientens livskvalitet. Patienter som drabbas av PFIC typ 2 har en hög risk för att utveckla hepatocellulär cancer under barndomen. Patienter som drabbas av PFIC typ 1 kan även drabbas av extrahepatiska symtom såsom diarré, bukspottkörtelsvikt och dövhet [1-3].

Serumvärde för gallsyror (s-gallsyror) anses som en värdefull klinisk markör för sjukdomens allvarlighet.

## 1.2 Läkemedlet

Bylvay innehåller den aktiva substansen odeixibat och beredningsformen är en hård kapsel. Bylvay godkändes i EU den 16 juli 2021 enligt den centrala proceduren samt enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om läkemedlet eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar vid behov produktresumén [4].

Bylvay beviljades klassificering som prioriterade läkemedel (PRIME)-läkemedel den 13 oktober 2016 för indikationen behandling av progressiv familjär intrahepatisk kolestas [5]. PRIME-klassificeringen innebär att läkemedlet är avsett för sjukdomar som saknar tillfredsställande behandlingar och som har uppvisat lovande inledande resultat. För dessa läkemedel tillhandahåller EMA extra regleringsstöd såsom vetenskaplig rådgivning.

Bylvay blev utsedd som ”orphan medicinal product” (EU/3/12/1028) den 17 juli 2012 för indikationen behandling av progressiv familjär intrahepatisk kolestas [5] vilket innebär marknads-exklusivitet under cirka tio år.

### 1.2.1 Indikation

Bylvay är avsett för behandling av progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) hos patienter från sex månaders ålder.

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Odeixibat är en reversibel, potent, selektiv hämmare av ileums (tunntarmens slutparti) gallsyretransportör (IBAT) [4]. Hämmningen leder till att återupptag av gallsyror bryts och risken

för allvarliga leverskada orsakade genom ackumulering av toxiska gallsyror i levern borde minska [6].

### 1.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen är 40 mikrogram per kg kroppsvikt administrerat oralt en gång dagligen på morgonen [4]. I Tabell 1 och Tabell 2 redovisas motsvarande antal kapslar som krävs för att uppnå en nominell (önskad) dos om 40 mikrogram respektive 120 mikrogram per kg kroppsvikt och dag.

Om ett adekvat kliniskt svar inte har uppnåtts efter 3 månaders kontinuerlig behandling kan dosen ökas till 120 mikrogram per kg kroppsvikt och dag.

Enligt produktresumén bör alternativ behandling övervägas för patienter där ingen behandlingsnytta kan fastställas efter sex månaders kontinuerlig daglig behandling med odevixibat [4].

Tabell 1. Antal kapslar med Bylvay som krävs för att uppnå en nominell dos om 40 mikrogram/kg/dag. Hämtat från Bylvays produktresumé [4].

Kroppsvikt (kg)	Antal kapslar om 200 mikrogram		Antal kapslar om 400 mikrogram
4 till < 7,5	1	eller	Ej tillämpligt
7,5 till < 12,5	2	eller	1
12,5 till < 17,5	3	eller	Ej tillämpligt
17,5 till < 25,5	4	eller	2
25,5 till < 35,5	6	eller	3
35,5 till < 45,5	8	eller	4
45,5 till < 55,5	10	eller	5
≥ 55,5	12	eller	6

Kapselns styrka/antal i **fet stil** har rekommenderats utifrån hur lätt den beräknas vara att administrera.

Tabell 2. Antal kapslar med Bylvay som krävs för att uppnå en nominell dos om 120 mikrogram/kg/dag. Hämtat från Bylvays produktresumé[4]

Kroppsvikt (kg)	Antal kapslar om 600 mikrogram		Antal kapslar om 1 200 mikrogram
4 till < 7,5	1	eller	Ej tillämpligt
7,5 till < 12,5	2	eller	1
12,5 till < 17,5	3	eller	Ej tillämpligt
17,5 till < 25,5	4	eller	2
25,5 till < 35,5	6	eller	3
35,5 till < 45,5	8	eller	4
45,5 till < 55,5	10	eller	5
≥ 55,5	12	eller	6

Kapselns styrka/antal i **fet stil** har rekommenderats utifrån hur lätt den beräknas vara att administrera.

## 1.3 Behandling och svårighetsgrad

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

#### 1.3.1.1 Kosttillskott och farmakologisk behandling (off-label)

Enligt TLV:s kliniska expert ges först och främst extra fettlösliga vitaminer och speciella ersättningar med MCT-fett (engelska: medium chain triglycerides) för att säkerställa adekvata vitaminnivåer och adekvat tillväxt. Vidare anger experten att ett av huvudproblemen för PFIC-patienter brukar vara svår klåda. Det finns idag en rad mediciner som prövas som klådstillande



(såsom ursodeoxicholsyra (UDCA), rifampicin, kolestyramin och naltrexon) men ofta med begränsad eller avklingande effekt. TLV konstaterar att inga av dessa läkemedel är godkända av EMA för behandling vid PFIC [5].

#### **1.3.1.2. Kirurgisk gallavledning**

Om off-label-läkemedelsbehandling inte hjälper övervägs, enligt TLV:s kliniska expert, kirurgisk gallavledning. Kirurgisk gallavledning kan även övervägas i ett tidigt stadium för att om möjligt förhindra bindvävsutveckling i levern. I Sverige används vanligtvis PEBD (partial external biliary diversion) som metod för kirurgisk gallavledning.

Genom en PEBD avleds gallan ut genom bukväggen och samlas vanligtvis upp i en stomipåse utanför kroppen [7]. Enligt TLV:s kliniska expert innebär gallavledning en stor risk för komplikationer, både i samband med ingreppet men även kronisk. Exempel på sådana är blödningar, prolaps, strikturer (förträngning av rörformig struktur), läckage och hudirritation runt stomin.

#### **1.3.1.3. Levertransplantation**

Vid fortskridande symtom och då behandling med off-label-läkemedel och kirurgisk gallavledning inte ger symtomlindring, kan patienten behöva en levertransplantation. Förutom de allvarliga akuta risker som en sådan transplantation medför såsom komplikationer vid ingreppet och avstötning av donatororgan, innebär en transplantation även livslång behandling med immunosupprimerande läkemedel. Extrahepatiska symtom vid PFIC typ 1 såsom diarré brukar kvarstå efter levertransplantation [2].

#### **1.3.1.4. Övrigt**

Monitorering av eventuell cancerutveckling tillhör även behandlingsarsenalen vid PFIC, enligt TLV:s klinisk expert.

Enligt TLV:s kliniska expert saknas idag definitivt botande behandling mot PFIC utan mycket av behandlingen fokuserar på att symtomlindra och fördröja, eller i bästa fall behandla, med målsättning att patienten ska undgå en levertransplantation.

### **1.3.2 Jämförelsealternativ**

Företaget anger att behandling vid PFIC innebär off-label-läkemedel, kirurgisk gallavledning och levertransplantation. En blandning av dessa behandlingar utgör därför, enligt företaget, relevant jämförelsealternativ till behandling med Bylvay som tillägg till bästa understödjande vård (off-label-läkemedel). Företaget anser att behandling med Bylvay kommer att ersätta behandling med kirurgisk gallavledning och att levertransplantation är en följd av bristande respons på Bylvay eller kirurgisk gallavledning. Inte alla patienter genomgår kirurgisk gallavledning. Relevant jämförelsealternativ enligt företaget för dessa patienter är inget tillägg till bästa understödjande vård. För patienter där behandling med kirurgisk gallavledning är lämplig är behandling med kirurgisk gallavledning som tillägg till bästa understödjande vård relevant jämförelsealternativ. Levertransplantation är relevant jämförelsealternativ, enligt företaget, för samtliga patienter som inte svarar på behandling eller när behandlingseffekten avklingar.

Företaget anger att behandling med Bylvay förmodligen kommer att sättas in tidigare än kirurgisk gallavledning.

### **TLV:s diskussion**

Bylvay är godkänt för behandling av progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) hos patienter från sex månaders ålder. Det finns inga andra läkemedel som är godkända av EMA för samma indikation.

TLV instämmer med företaget kring användningen av Bylvay i svensk klinisk praxis. TLV anser att behandling med symtomlindrande off-label-läkemedel kommer fortgå för en andel patienter som samtidigt behandlas med Bylvay. Detta antagande stöds av den pivotala kliniska studien där en stor andel studiedeltagare fortsatte med behandling med off-label-läkemedel under studien (se avsnitt 1.4.). TLV anser att Bylvay i någon mån kan ersätta kirurgisk gallavledning eftersom både Bylvay och kirurgisk gallavledning verkar genom att bryta återupptag av gallsyror.

Vidare stödjer TLV företagets antagande om att behandling med Bylvay förmodligen kommer sättas in tidigare än kirurgisk gallavledning. Enligt TLV:s kliniska expert kan det för en andel PFIC-patienter vara fördelaktigt att så tidigt som möjligt påbörja behandling med Bylvay för att om möjligt undvika levertransplantation eller för att ge barnet en möjlighet att växa innan transplantation blir nödvändig och därmed minska både morbiditet och mortalitet. TLV anser däremot att det är osäkert i nuläget huruvida odeixibat fördröjer tiden till levertransplantation (se avsnitt 1.4).

På en andel patienter genomförs inte kirurgisk gallavledning innan levertransplantation. TLV anser däremot att det är sannolikt att nästan alla PFIC-patienter med symptom kommer att påbörjar behandling med Bylvay innan de blir aktuella för levertransplantation (förutom patienter med en mutation som leder till att BSEP-proteinet saknas helt eller är helt ofunktionell och därmed inte svarar på behandling med Bylvay [5]).

Relevant jämförelsealternativ till behandling med Bylvay som tillägg till bästa understödjande vård (off-label-läkemedel) är kirurgisk gallavledning som tillägg till bästa understödjande vård för patienter där kirurgisk gallavledning är lämplig. Relevant jämförelsealternativ för patienter där kirurgisk gallavledning inte är lämplig är inget tillägg till bästa understödjande vård. TLV anser inte att levertransplantation kan utgöra relevant jämförelsealternativ eftersom detta blir aktuellt först efter att patienten slutat svara på behandling med Bylvay, kirurgisk gallavledning och off-label-läkemedel.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det finns två relevanta jämförelsealternativ till behandling med Bylvay beroende på om kirurgisk gallavledning är lämplig eller olämplig för patienten.

För patienter där kirurgisk gallavledning är lämplig är det relevanta jämförelsealternativet kirurgisk gallavledning som tillägg till bästa understödjande vård.

För patienter där kirurgisk gallavledning inte är lämplig är det relevanta jämförelsealternativet inget tillägg till bästa understödjande vård.

Detta eftersom patienter med PFIC idag behandlas med kirurgisk gallavledning för att bryta återupptag av gallsyror alternativt endast erhåller bästa understödjande vård i de fall kirurgisk gallavledning inte är lämplig.

### 1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

#### TLV:s diskussion

PFIC är en allvarlig, progredierande sjukdom som drabbar spädbarn och barn. Obehandlad sjukdom leder till en kraftigt förkortad livslängd. PFIC har olika subtyper som skiljer sig åt avseende symptom och sjukdomsförlopp. PFIC typ 1 och 2 brukar debutera tidigare och fortskrider snabbare än PFIC typ 3 [2]. Enligt TLV:s kliniska expert saknas definitivt botande behandling och symptom så som svår klåda har stor påverkan på livskvaliteten. Enligt TLV:s kliniska expert har de läkemedel som prövas (off-label) som klådstillande ofta en begränsad eller avklingande effekt.

Sjukdomen kan behandlas med kirurgisk gallavledning men en signifikant andel patienter svarar inte heller på kirurgisk gallavledning. Kirurgisk gallavledning innebär i sig även många komplikationer. TLV:s kliniska expert hänvisar till en studie som visar att i Sverige, Norge och Finland utfördes PEBD på 33 patienter under en 25-årsperiod. Majoriteten av patienterna hade sjukdomen PFIC; 42 procent av patienterna fick tidiga komplikationer efter kirurgin och 55 procent fick kroniska komplikationer relaterad till stomin som ledde till 20 omoperationer. 13 av de 33 patienterna har genomgått och två är i behov av en levertransplantation hittills [8]. Att ha en stomipåse påverka även livskvaliteten särskilt i tonårsåldern.

En hög andel PFIC-patienter kommer att behöva genomgå en levertransplantation. Transplantationen kan, beroende på sjukdomens subtyp, vara nödvändig ganska tidigt i livet. Levertransplantation innebär risk för många, varav fler allvarliga, komplikationer. Enligt TLV:s kliniska expert är framför allt de första månaderna efter en transplantation förknippade med förhöjd mortalitet. Femårs-överlevnaden efter en pediatrik levertransplantation uppgår i Sverige idag till 85–89 procent. En av faktorerna till försämrade resultat efter levertransplantation är låg ålder och vikt vid transplantationstillfället. Vid transplantation innan ett års ålder, ökar riskerna för mortalitet och komplikationer kraftigt. Vidare är långtidsöverlevnaden, definierad som mer än 20 år efter levertransplantation, okänd eftersom endast ett litet antal patienter levt så länge med en transplanterad lever. Enligt TLV:s klinisk expert började till exempel Sahlgrenska Universitetssjukhuset (en av två pediatrika levertransplantationscenter i Sverige) så sent som år 1995 med pediatrika levertransplantationer.

Enligt TLV:s kliniska expert har patienter som genomgått en levertransplantation en förhöjd mortalitet jämfört med den generella befolkningen. En relativt vanlig komplikation efter en levertransplantation är gallgångsförträngning vilket kan kräva intervention men som även kan leda till behov av upprepade transplantationer på längre sikt. Andra relativt vanliga komplikationer är kärlrelaterade, till exempel portavensförträngningar. Immunsuppression kan i sig ge olika typer av biverkningar såsom ökad infektionsrisk, njurpåverkan och hudcancer. Vidare anger TLV:s kliniska expert att många barn som transplanterats som barn kommer behöva göra om transplantationen senare i livet och att riskerna för ökad morbiditet och mortalitet ökar för varje transplantation.

Extrahepatiska symtom vid PFIC typ 1, såsom diarré, kvarstår oftast efter en levertransplantation.

TLV konstaterar att det saknas botande behandling vid PFIC och att nuvarande behandling med bästa understödande vård och kirurgisk gallavledning är ineffektiv för ett betydande antal patienter. Levertransplantation och kirurgisk gallavledning innebär stor risk för komplikationer och ökad mortalitet. TLV konstaterar att sjukdomen, trots nuvarande behandling, är progredierande och innebär en hög risk för en kraftigt förkortad livslängd.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att svårighetsgraden vid progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) på gruppnivå är mycket hög.

Detta mot bakgrund av att PFIC är en progredierande sjukdom som debuterar i mycket ung ålder och medför svåra besvär så som svår klåda och en kraftigt förkortad livslängd. En stor andel av patienterna svarar inte på nuvarande behandling. De för patientgruppen aktuella ingreppen gallavledning och levertransplantation innebär i sig stora risker för komplikationer och ökad mortalitet.

## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.4.1 Kliniska studier

I den pivotala fas III-studien, PEDFIC1, för Bylvay, utvärderades effekten av behandling med odeixibat jämfört med placebo för pediatrika PFIC typ 1 och 2-patienter [9]. Studiedeltagare

följdes upp i 24 veckor. PEDFIC2, en pågående öppen uppföljningsstudie av PEDFIC1, utreder långtidseffekten av behandling med odeixibat. För sammanfattning av de kliniska studierna, se Tabell 3.

Tabell 3. Sammanfattning av de kliniska fas 3-studierna.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
PEDFIC1 (A4250-005), Thompson m.fl. (2022) [9]	Multicenter, multinationell, dubbelblindad, randomiserad, två olika odeixibat doser (40 och 120 mikrogram/kg kroppsvikt/dag), 24 veckor uppföljning	Placebo	62 pediatrika patienter (6 månader – 15,9 år, medianålder: 3,2 år) med PFIC typ 1 (27%) eller PFIC typ 2 (73%)	33% av odeixibat behandlade patienter nådde det primära effektmåttet (sänkning av s-gallsyra med minst 70% jämfört med utgångsvärdet alternativt s-gallsyra $\leq 70$ mikromol/liter) jämfört med 0% i placebogruppen. 54% av odeixibat behandlade patienter och 29% av placebo-behandlade patienter visade en klinisk signifikant förbättring av pruritus (svår klåda).
PEDFIC2 (A4250-008), pågående [10]	Multicenter, öppen, enkelarmad uppföljningsstudie till PEDFIC1, enkel odeixibat dos (120 mikrogram/kg kroppsvikt/dag), 72 veckor uppföljning	-	69 pediatrika patienter (1-19,5 år, medianålder 4,1 år) med PFIC typ 1, 2, 3 eller 6	Preliminära resultat tyder på att den kliniska effekten är bestående.

## Metod

PEDFIC1-studien var en multicenter, dubbelblindad, randomiserad, placebokontrollerad fas III-studie med syftet att utvärdera effekten av behandling av pediatrika PFIC typ 1 och 2 patienter med antingen 40 eller 120 mikrogram odeixibat per kg kroppsvikt dagligen under 24 veckor.

Det primära kombinerade utfallsmåttet uppmättes vid vecka 24 och definierades som uppfyllelse av minst 70 procent minskning av serumgallsyror (s-gallsyror) från baslinjen eller ett s-gallsyror under 70 mikromol per liter. Det sekundära primära effektmåttet var minskning av pruritus (svår klåda) från baslinjen under de 24 veckors studietid skattat två gånger dagligen av vårdnadshavaren med instrumentet Albireo's "ObsRo instrument – PRUCISION". Instrumentet klassar klådan på en ordinalskala mellan noll och fyra (ju högre nivå desto allvarigare symptom av klåda). En klinisk relevant förbättring av klåda i studien ansågs vara minskning av genomsnittlig klådanivå med minst ett poäng eller klåda som hade högst nivå ett. Sekundära effektmått inkluderade förbättrad sömn, tillväxt, livskvalitet och olika levervärden.

PEDFIC2-studien är en pågående öppen enarmad uppföljningsstudie där 53 patienter från PEDFIC1-studien och 16 stycken nyrekryterade patienter med PFIC typ 1, typ 2, typ 3 och typ 6 ska behandlas i 72 veckor med odeixibat 120 mikrogram per kg kroppsvikt och dag. Preliminära studieresultat presenterades i form av en poster vid "American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) conference" [11].

Behandling med off-label-läkemedel såsom UDCA och rifampicin var inget exklusionskriterium för varken PEDFIC1 eller PEDFIC2.

## Resultat

I Tabell 4 redovisas resultat från PEDFIC1 studien avseende minskning av s-gallsyror.

Tabell 4. Andel studiedeltagare som uppnådde det primära utfallsmåttet definierade som minst 70 procent minskning av s-gallsyror eller s-gallsyra under 70 mikromol per liter.

	Samtliga odevixibat-behandlade patienter	Patienter som behandlades med 40 mikrogram/kg/dag	Patienter som behandlades med 120 mikrogram/kg/dag	Placebo-behandlade patienter
Andel studiedeltagare som uppnådde det primära utfallsmåttet	33,3 % (p=0,003)	43,5 %* (p=0,0006)	21,1 %* (p=0,035)	0 %

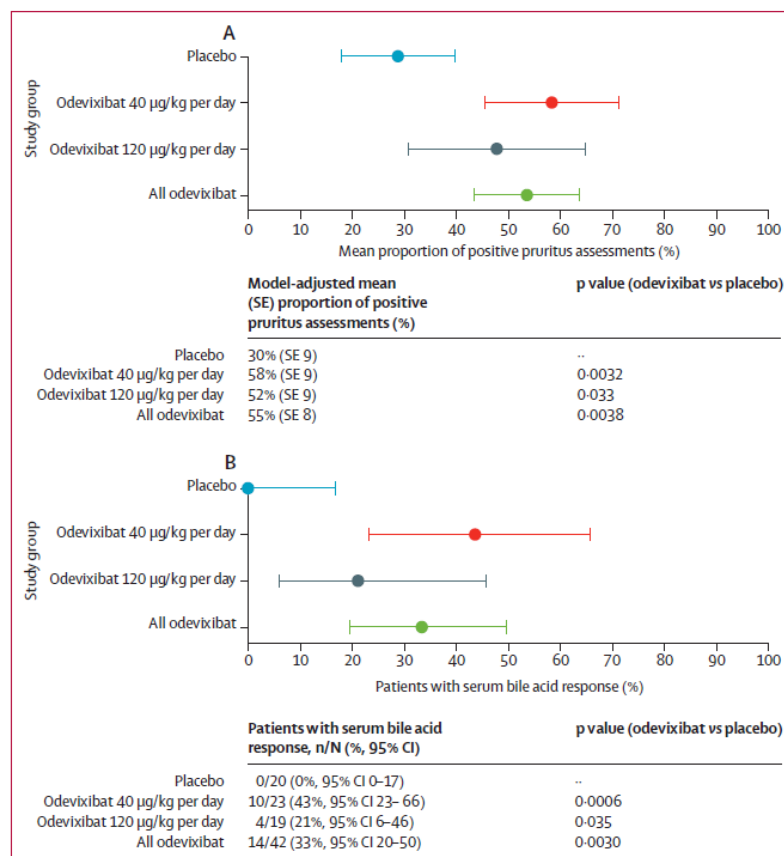
\* skillnad mellan gruppen som fick 40 mikrogram/kg/dag och 120 mikrogram/kg/dag inte signifikant

Av PFIC typ 1-patienterna uppnådde 16,7 procent det primära effektmåttet och av PFIC typ 2-patienterna 40 procent.

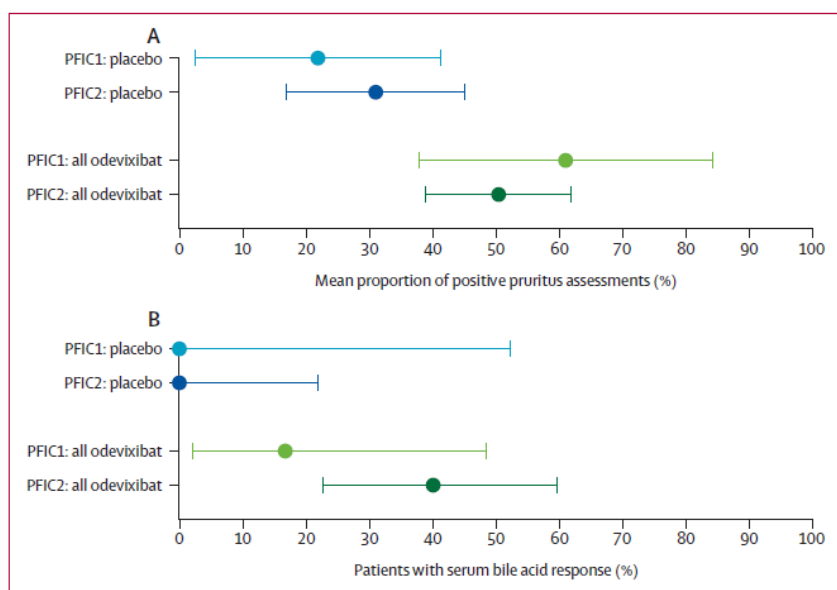
Behandling med odevixibat visade en signifikant förbättring av pruritus, enligt Albireo's ObsRO instrument, i båda odevixibat grupper under studietiden (24 veckor). 53,5 procent av den totala odevixibat-behandlade gruppen, samt 58,3 procent av de som behandlades med 40 mikrogram/kg och 47,7 procent av de som behandlas med 120 mikrogram/kg, visade en positiv genomsnittlig pruritus bedömning. Av placebogruppen uppnådde 28,7 procent en signifikant förbättring av pruritus.

I Figur 1 redovisas studieresultaten för respektive dosgrupp. I Figur 2 redovisas studieresultat avseende de olika PFIC subtyperna. Båda figurerna är hämtade från Thompson m.fl. [9].

Klinisk relevant förbättring avseende andra effektmått såsom sömn och livskvaliteten observerades också. Det är oklart om de observerade skillnaderna är signifikanta.



Figur 1. Primära effektmått i PEDFIC1-studien. Andel med positiv pruritus svar under 24 veckor (A) och andel med minskning av s-gallsyra om minst 70 procent jämfört med utgångsvärdet (alternativt s-gallsyra  $\leq$  70 mikromol/liter) efter 24 veckor (B). Hämtad från Thompson m.fl. [9]



Figur 2. Klinisk effekt av odevixibat behandling vid PFIC typ 1 och 2. Andel med positiv pruritus svar under 24 veckor (A) och andel med minskning av s-gallsyra om minst 70 procent jämfört med utgångsvärdet (alternativt s-gallsyra  $\leq 70$  mikromol/liter) efter 24 veckor(B). Hämtad från Thompson m.fl. [9]

[-----  
-----  
-----]

Studien är fortfarande pågående och resultaten är därmed preliminära och opublicerade.

### Biverkningar

Enligt produktresumén är diarré den vanligaste rapporterade biverkningen. Andra vanliga biverkningar är buksmärta, hemorragisk diarré, mjuk avföring och hepatomegali [4]. Kräkningar och ökat serum alaninaminotransferas (ALAT) observerades i den kliniska studien [9].

### TLV:s diskussion

Företaget har i sin ansökan kommit in med kliniska studier som visar att behandling med odevixibat minskar s-gallsyror och pruritus hos en signifikant andel patienter jämfört med placebo. Företaget hävdar att behandling med odevixibat är likvärdig med kirurgisk gallavledning eftersom båda bryta återupptag av gallsyror. Fördelarna med behandling med odevixibat är färre komplikationer och mindre inverkan på livskvalitet jämfört med gallavledning, som kräver ett kirurgiskt ingrepp och leder till att patienten måste bära en stomipåse. Företaget utgår ifrån att samma patienter svarar, respektive inte svarar, på behandling med odevixibat och kirurgisk gallavledning.

Den pivotala kliniska studien visar att behandling med odevixibat ger signifikant bättre klinisk effekt avseende minskning av s-gallsyror och förbättring av pruritus jämfört med placebobehandling. Enligt EMA kan den kliniska effekten av behandling med odevixibat, baserat på data som fanns vid godkännandet av Bylvay, inte översättas till att behandling med odevixibat leder till en fördröjning eller ersätter behandling med kirurgisk gallavledning eller levertransplantation [5]. Nya preliminära data har tillkommit sedan dess som stödjer antagandet att den kliniska effekten är ihållande över tid vid långtidsbehandling. Osäkerhet avseende de preliminära resultaten kvarstår tills studien är avslutad och data har granskats samt till dess att odevixibat har använts över längre tid.

Eftersom en stor andel av studiedeltagarna i den pivotala kliniska studien fortsatte behandling med bästa understödjande vård (off-label läkemedel såsom UDCA och rifampicin) under studietiden i båda armarna, tar TLV inte hänsyn till behandling med off-label-läkemedel vid bedömning av den kliniska effekten av odevixibatbehandling.

Det är oklart om en lika stor andel patienter svarar på behandling med odeixibat och kirurgisk gallavledning. [-----  
-----  
-----  
-----  
-----].

**TLV:s bedömning:** I en blindad randomiserad studie uppnåddes det primära utfallsmåttet (minst 70 procent minskade serum-gallsyra från baslinjen eller ett värde på serum-gallsyror på  $\leq 70$  mikromol/liter) av cirka en tredjedel av patienterna som behandlades med odeixibat respektive ingen i placebogruppern.

TLV bedömer att behandling med odeixibat har bättre effekt än inget tillägg till bästa understödjande vård avseende minskning av serum-gallsyror och förbättring av pruritus.

Osäkerhet kvarstår om varaktigheten av effekten och betydelse för sjukdomsprogression avseende behov av kirurgisk gallavledning och om behandling med odeixibat fördröja tiden till levertransplantation och långsiktigt förbättra livskvaliteten för patienter genom att minska eller eliminera klåda.

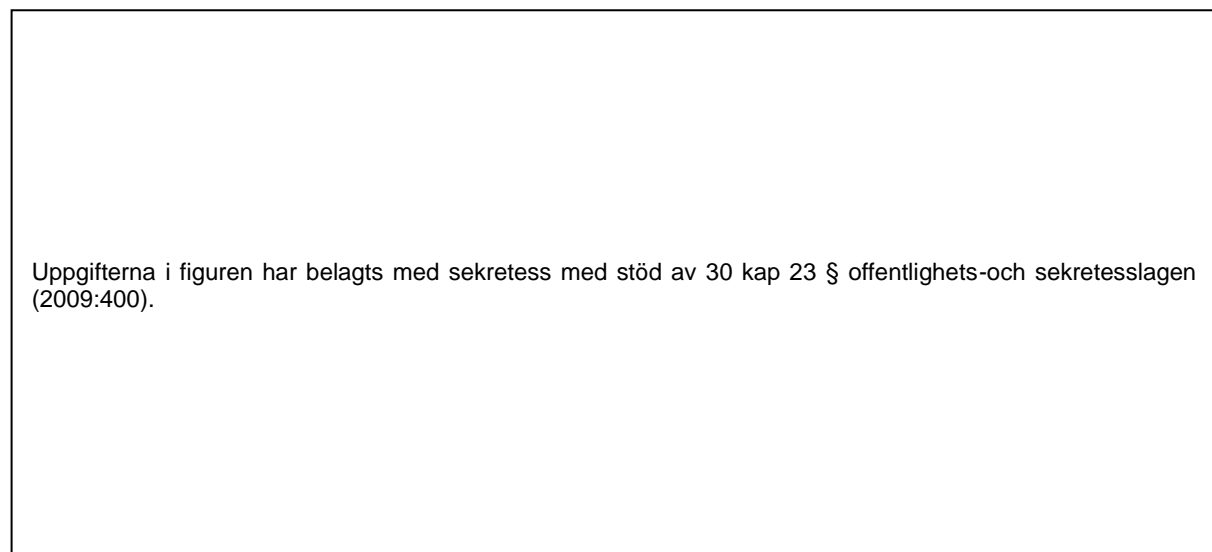
TLV bedömer att behandling med odeixibat har fördelar jämfört med kirurgisk gallavledning så som färre komplikationer och mindre inverkan på livskvalitet. Osäkerhet kvarstår avseende om båda behandlingarna har jämförbar effekt.

## 2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell där kostnader och effekter (QALYs) utvärderas för Bylvay jämfört med kirurgisk gallavledning och ingen tilläggsbehandling. Den utvärderade patientpopulationen är patienter från sex månaders ålder med progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC). Dagens standardbehandling utgörs av off-label läkemedel, kirurgisk gallavledning och levertransplantation. Samtliga patienter är inte aktuella för kirurgisk gallavledning och levertransplantation. I företagets grundscenario analyseras PFIC typ 1 och 2 patienter ihop men det är även möjligt att separat analysera de olika PFIC-typerna i modellen.

Den hälsoekonomiska modellen består av [---] hälsotillstånd, se Figur 3. Vid modellens start är patienter fördelade i [---] hälsotillstånd beroende på om de [-----]. Vidare kan patienten få en levertransplantation. Patienter i jämförelsearmen kan övergå till hälsotillståndet [-----] utan att ha genomgått, eller efter att de har genomgått, kirurgisk gallavledning. En andel patienter kan få ytterligare en [-----] som förekommer samma år som den första. Till detta tillkommer ett hälsotillstånd för död. Övergångssannolikhet till [-----] och [-----] drivs, enligt företaget, av [-----]. Behandling med Bylvay antas fördröja tiden till levertransplantation och långsiktigt förbättra livskvaliteten för patienter genom att minska eller eliminera klåda, se Bilaga 2 för en illustration av andelen patienter som befinner sig i respektive hälsotillstånd över tid.

I företagets hälsoekonomiska modell används ett livstids tidsperspektiv (100 år) som tidshorisont. Cykellängden uppgår till ett år. Alla kostnader och effekter diskonteras med tre procent.



Figur 3. Företagets hälsoekonomiska modellstruktur. [-----]



## 2.1 Kostnader och resursutnyttjande

### 2.1.1 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av odevixibat är 40 mikrogram/kg administrerat oralt en gång dagligen på morgonen. I avsnitt 1.2.3 Dosering/administrering, Tabell 1 och Tabell 2, visas den styrka och det antal kapslar som ska administreras dagligen baserat på kroppsvikten för att motsvara en dos om 40 mikrogram/kg/dag respektive 120 mikrogram/kg/dag.

### 2.1.2 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Bylvay är 24 893,45 kronor (AUP) i styrkan 200 mikrogram, 49 740,65 kronor i styrkan 400 mikrogram, 74 126,25 kronor i styrkan 600 mikrogram och 147 206,25 kronor i styrkan 1200 mikrogram för förpackningar om 30 kapslar.

Läkemedelskostnaden per patient och år beror på vilken styrka och dosering som används. För en patient som väger 35 kg uppgår den årliga läkemedelskostnaden till cirka 1,8 miljoner kronor vid behandling med låg dos respektive cirka 5,4 miljoner kronor vid behandling med hög dos (120 µg/kg/dag), se Tabell 5.

Tabell 5. Läkemedelskostnad per patient och år, AUP, SEK.

Produkt	Pris per förpackning (AUP)	Styrka	Rekommenderad dosering enligt SPC	Kapslar per administrations tillfälle*	Läkemedelskostnad per patient
Bylvay (odevixibat)	24 893,45 kr	200 µg	40 µg/kg/dag	6	1 817 189 kr
	49 740,65 kr	400 µg		3	1 815 583 kr
	74 126,25 kr	600 µg	120 µg/kg/dag	6	5 411 198 kr
	147 206,25 kr	1200 µg		3	5 373 019 kr

\*Baserat på en genomsnittlig patientvikt på 35 kg.

## 3 Resultat

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där kostnader och effekter (QALYs) för behandling med Bylvay jämförs mot kirurgisk gallavledning och ingen tilläggsbehandling. I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 7,7 miljoner kronor.

Företagets uppskattade kostnad per vunnet QALY är högre än vad TLV vanligtvis accepterar för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. TLV har därför inte funnit skäl att i detalj utreda alla antaganden som ligger till grund för företagets uppskattning och redovisar därför inget eget grundscenario.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 3.1.2 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 3.1.3.

TLV kompletterar företagets analyser med känslighetsanalyser. Dessa redovisas i stycke 3.2.

### 3.1 Företagets grundscenario

#### 3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

De viktigaste antagandena i företagets grundscenario är följande:

- Patientålder sex månader
- Livstids tidshorisont (100 år)
- Patienter som inte svarar på behandling med Bylvay antas [-----]
- Patienter som i studien inte uppnått pruritus-respons vid vecka 24 men uppnått serumgallsyror-respons [-----]

- Patienter som har serumgallsyror-respons genomgår inte levertransplantation
- Samtliga patienter antas [-----]
- Livskvaliteten antas vara [-----] i enlighet med Kamath m.fl. (2015) [13]
- Livskvaliteten antas vara densamma [-----] som för patienter med [-----] som rapporteras i Kamath m.fl. (2015) [13]

### 3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till 7,7 miljoner kronor, med en livskvalitetsvinst på 4,49 QALY.

Tabell 6. Resultat i företagets grundscenario.

	Bylvay	Kirurgisk gallavledning och ingen tilläggsbehandling	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	35 327 968 kr	234 284 kr	35 093 584 kr
Administreringskostnad	2 049 kr	0 kr	2 049 kr
Övriga sjukvårdskostnader	1 060 605 kr	1 510 104 kr	- 449 499 kr
Kostnader, totalt	36 390 622 kr	1 744 488 kr	34 646 134 kr
Levnadsår (LY)	27,16	23,87	3,28
QALYs	22,24	17,75	4,49
Kostnad per vunnet levnadsår			10 549 180 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>7 716 363 kr</b>

### 3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört både deterministiska och probabilistiska känslighetsanalyser. Resultaten av de deterministiska känslighetsanalyserna, där en parameter i taget justeras presenteras i **Fel! Okänt växelargument.**

De antaganden med störst påverkan på resultatet enligt företaget är om kirurgisk gallavledning ska inkluderas eller exkluderas i behandlingsarmen, hur länge behandling med Bylvay pågår samt vilka livskvalitetsvikter som appliceras för patienter med och utan respons.

Tabell 7. Företagets känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
PEBD i behandlingsarmen [-----]	[-----]	34 812 736 kr	3,22	10 802 288 kr
Behandlingslängd [-----]	[-----]	94 397 120 kr	4,49	21 024 060 kr
Årlig förlust av respons för Bylvay ([---] %)	5%	25 955 653 kr	4,11	6 316 966 kr
	10%	12 182 832 kr	3,38	3 600 236 kr
Dosering (dosökning till 120 µg/kg/dag efter 3 månader för patienter som inte svarar på behandling med 40 µg/kg/dag)	Samtliga 40 µg/kg/dag	15 168 319 kr	3,76	4 038 069 kr
	Samtliga 120 µg/kg/dag	22 525 324 kr	2,88	7 818 423 kr
Andel som svarar på off-label läkemedel ([---] % sBA och pruritus-respons)	10%	34 665 923 kr	3,99	8 692 169 kr
Andel som svarar på PEBD	25%	34 646 134 kr	4,49	7 716 363 kr
Hållbarhet på respons för kirurgisk gallavledning	1%	34 672 683 kr	4,30	8 069 532 kr
	15%	34 636 161 kr	4,65	7 454 558 kr

Tidshorisont (100 år)	50 år	32 868 712 kr	3,68	8 936 740 kr
Livskvalitetsvikter (Kamath m.fl., 2015) [13]	PEDFIC 1 (patientrapporterade)	34 646 134 kr	3,03	11 453 010 kr
	PEDFIC 2 (föräldrarapporterade)	34 646 134 kr	3,32	10 425 917 kr
Utfallsmått (respons på sBA och klåda)	Enbart respons på klåda	34 362 093 kr	4,29	8 011 670 kr
Mortalitet vid levertransplantation ([----] %)	4,30%	34 541 738 kr	3,19	10 840 020 kr
Livskvalitet (patientuppskattad)	Föräldrars uppskattning	34 646 134 kr	4,50	7 698 090 kr
Andel patienter med PFIC typ 1 ([---] %)	50%	34 652 381 kr	4,47	7 756 301 kr
Diskonteringsränta	5% kostnader, effekter	34 285 737 kr	2,73	8 906 266 kr
	0% kostnader, effekter	71 198 863 kr	13,31	5 349 433 kr
	3% kostnader, 0% effekter	34 646 134 kr	13,31	2 603 092 kr
Vårdgivares livskvalitet och produktivitetsförluster (exkluderas)	Inkluderas	34 646 134 kr	5,15	6 720 958 kr
Ålder vid baslinje (6 månader)	4,25 år	39 546 307 kr	4,32	9 148 066 kr

### 3.2 TLV:s känslighetsanalyser

Företagets uppskattning av kostnad per vunnet QALY är högre än vad TLV vanligtvis accepterar för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. TLV har därför inte funnit skäl att i detalj utreda alla antaganden som ligger till grund för företagets uppskattning och redovisar därför inget eget grundscenario.

TLV kompletterar företagets analyser med flera känslighetsanalyser där majoriteten av variablerna i företagets hälsoekonomiska modell varieras för att undersöka om Bylvay kan vara kostnadseffektivt. Känslighetsanalyserna representerar inte vad TLV bedömer är mest rimligt för respektive variabel.

Den drivande variabeln i företagets grundscenario är läkemedelskostnaden och den eventuella överlevnads- och livskvalitetsvinsten som Bylvay förväntas ge upphov till genom att fördröja tid till eller ersätta levertransplantation samt minska eller eliminera pruritus (klåda).

TLV konstaterar att samtliga känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY överstiger en nivå som TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Även när TLV kombinerar flera känslighetsanalyser och justerar dem i positiv riktning (kostnad per vunnet QALY minskar), uppgår kostnaden per vunnet QALY till som lägst till cirka 2,6 miljoner kronor. Även denna kostnad överstiger den kostnad som TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Tabell 8. TLV:s känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Patientpopulation (PFIC typ 1 + PFIC typ 2)	Enbart PFIC typ 1	34 679 355 kr	5,15	6 728 308 kr
	Enbart PFIC typ 2	34 654 469 kr	4,22	8 206 761 kr
Genomsnittlig patientålder (6 månader)	1 år	34 699 139 kr	4,48	7 748 508 kr
Respons (sBA och klåda)	Enbart klåda	34 362 093 kr	4,29	8 011 679 kr
PEBD i behandlingsarm [-----]	[-----]	34 812 736 kr	3,22	10 802 288 kr
	1,02% [14]	34 609 427 kr	4,03	8 586 281 kr

Mortalitet levertransplantation år 1 ([-----%])	25% [15]	34 694 882 kr	5,10	6 802 604 kr
Mortalitet post-levertransplantation ([-----, ---] %)	1,02% [14] 3,57%	34 595 208 kr 34 710 400 kr	3,85 5,31	8 978 088 kr 6 539 194 kr
Mortalitetsrisk före levertransplantation ([----] %)	0% 3%	34 631 958 kr 34 781 419 kr	4,38 5,49	7 897 980 kr 6 338 044 kr
Livskvalitetsförlust till följd av [-----]	Exkluderas	34 646 134 kr	4,51	7 675 112 kr
Vårdgivares livskvalitet (exkluderas)	Inkluderas fram till patient-ålder 18 år	34 646 132 kr	5,15	6 720 958 kr
Livskvalitet före kirurgi (Kamath m.fl., 2015 [13])	Livskvalitetsvikter från PEDFIC 1	34 646 132 kr	3,03	11 453 010 kr
Livskvalitet PEBD (antagande från litteratur)	Wassman m.fl., (2018) [16]	34 646 132 kr	3,28	10 552 861 kr
Livskvalitet efter levertransplantation (NICE ERG)	Wassman m.fl., (2018) [16]	34 646 132 kr	4,09	8 467 104 kr
Dosering (40 µg/kg/dag med upptitrering till 120 µg/kg/dag) om ingen respons	40 µg/kg/dag	15 168 319 kr	3,76	4 038 069 kr
	120 µg/kg/dag	22 525 324 kr	2,88	7 818 423 kr
Läkemedelskostnad	50% minskning	17 177 655 kr	4,49	3 825 795 kr
Produktivitetsförluster (exkluderas)	Inkluderas	34 184 969 kr	4,49	7 613 652 kr

### 3.3 Budgetpåverkan

Företaget har kommit in med en uppskattning av antal patienter som kommer att behandlas med Bylvay vid fullskalig förväntad försäljning år 2027, se Tabell 9.

Tabell 9. Företagets uppskattning av antal patienter och förväntad försäljning, AUP, SEK.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

**TLV:s bedömning:** Bylvay förväntas utgöra ny marknad.

### 3.4 Samlad bedömning av resultaten

I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 7,7 miljoner kronor för behandling med Bylvay jämfört med kirurgisk gallavledning och ingen tilläggsbehandling.

Företagets uppskattning av kostnad per vunnet QALY är högre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimligt vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. TLV har därför inte funnit skäl att i detalj utreda alla antaganden som ligger till grund för företagets uppskattning och redovisar därför inget eget grundscenario.

TLV kompletterar företagets analyser med egna känslighetsanalyser. TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY överstiger en kostnad som TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

## 4 Subvention och prisnivåer i andra länder

---

### 4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien har utvärderat och rekommenderar behandling med Bylvay för patienter med PFIC som är sex månader och äldre sedan februari 2022 [17]. Rekommendationen gäller endast under förutsättning att företaget tillhandahåller läkemedlet till konfidentiellt avtalat rabatterat pris.

### 4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

*Tabell 10. Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder, (2022-11-28).*

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).
--

## 5 Regler och praxis

---

### 5.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

## 6 Sammanvägning

---

Progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) är en grupp heterogena, genetiska leversjukdomar som drabbar barn och kan leda till cirros, leversvikt och död. Vid obehandlad sjukdom avlider patienter i allmänhet före 20 års ålder.

Sjukdomssymtomen inkluderar minskad viktuppgång och tillväxt, ikterus (gulsost) och svår klåda (pruritus) där klådan brukar vara det som har störst inverkan på patientens livskvalitet. Vid PFIC typ 2 finns även hög risk att utveckla hepatocellulär cancer under barndomen och PFIC typ 1 kan innebära extrahepatiska symtom såsom diarré, bukspottkörtelsvikt och dövhet.

Bylvay (odevixibat) är avsett för behandling av PFIC hos patienter från sex månaders ålder. Idag behandlas patienter med bästa understödjande vård (off-label läkemedel), kirurgisk gallavledning och levertransplantation. Det saknas läkemedel som är godkänd av EMA för behandling vid PFIC.

TLV bedömer att det finns två relevanta jämförelsealternativ till behandling med Bylvay: kirurgisk gallavledning som tillägg till bästa understödjande vård för patienter där kirurgisk gallavledning är lämplig och inget tillägg till bästa understödjande vård för patienter där kirurgisk gallavledning inte är lämplig. Detta eftersom patienter med PFIC idag behandlas med kirurgisk gallavledning för att bryta återupptag av gallsyror alternativt endast erhåller bästa understödjande vård i de fall kirurgisk gallavledning inte är lämplig.

TLV bedömer att svårighetsgraden vid PFIC på gruppnivå är mycket hög eftersom sjukdomen är progredierande, innebär svåra besvär och en kraftigt förkortad livslängd. Nuvarande behandling är för en stor andel patienter ineffektiv och innebär stora risker. Patienterna insjuknar i mycket ung ålder.

Den pivotala, placebokontrollerade kliniska studien visar att cirka en tredjedel av patienterna som behandlades med odevixibat uppnådde det primära effektmåttet, minst 70 procent minskning av s-gallsyror (alternativt serumvärde för gallsyror  $\leq 70$  mikromol/liter) jämfört med utgångsvärde.

TLV bedömer att behandling med Bylvay har bättre effekt, avseende minskning av serumgallsyra och förbättring av pruritus, jämfört med inget tillägg till bästa understödjande vård.

TLV bedömer att det råder osäkerhet avseende varaktigheten av Bylvays behandlingseffekt. Vidare råder osäkerhet om användningen av Bylvay påverkar patientens behov av kirurgisk gallavledning och levertransplantation.

TLV bedömer att behandling med odevixibat har fördelar jämfört med kirurgisk gallavledning så som färre komplikationer och mindre inverkan på livskvalitet. Osäkerhet kvarstår avseende om båda behandlingarna har jämförbar effekt.

Ansökt pris för Bylvay är 24 893,45 kronor (AUP), 49 740,65 kronor, 74 126,25 kronor och 147 206,25 kronor i styrkorna 200, 400, 600 respektive 1200 µg för förpackningar om 30 kapslar. Detta motsvarar en läkemedelskostnad på cirka 1,8 miljoner kronor per år för en patient som väger 35 kg som står på låg dos (40 µg/kg/dag) respektive cirka 5,4 miljoner kronor per år för en patient som väger 35 kg som står på hög dos (120 µg/kg/dag).

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en markovmodell där Bylvay jämförs mot kirurgisk gallavledning och ingen tilläggsbehandling. I företagets grund-scenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 7,7 miljoner kronor.

Företagets uppskattning av kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är högre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimligt för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. TLV har därför inte funnit skäl att i detalj utreda alla antaganden som ligger till grund för företagets uppskattning och redovisar därför inget eget grundscenario.

TLV kompletterar företagets analyser med egna känslighetsanalyser. Samtliga analyser visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår överstiger en kostnad som TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användningen av Bylvay inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

## 7 Referenser

---

- [1] A. Davit-Spraul, E. Gonzales, C. Baussan, and E. Jacquemin, "Progressive familial intrahepatic cholestasis," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 4, p. 1, Jan 8 2009, doi: 10.1186/1750-1172-4-1.
- [2] M. Gunaydin and A. T. Bozkurter Cil, "Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment," *Hepat Med*, vol. 10, pp. 95-104, 2018, doi: 10.2147/HMER.S137209.
- [3] L. Pawlikowska, S. Strautnieks, I. Jankowska, P. Czubkowski, K. Emerick, A. Antoniou *et al.*, "Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies," *J Hepatol*, vol. 53, no. 1, pp. 170-8, Jul 2010, doi: 10.1016/j.jhep.2010.01.034.
- [4] "Produktresumé Bylvay," (2023-03-15).
- [5] EMA, "EPAR Bylvay," 2021.
- [6] Regionernas samverkansmodell för läkemedel, "Odevixibat vid progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC), Tidig bedömningsrapport," 2021-06-15. Available: <https://janusinfo.se/download/18.13de125317a50669b3ad105/1624878378867/Odevixibat-vid-PFIC-tidig-bedomningsrapport-210615.pdf>.
- [7] A. Srivastava, "Progressive familial intrahepatic cholestasis," *J Clin Exp Hepatol*, vol. 4, no. 1, pp. 25-36, Mar 2014, doi: 10.1016/j.jceh.2013.10.005.
- [8] K. Bjornland, M. Hukkinen, V. Gatzinsky, H. Arnell, M.P. Pakarinen, R. Almaas & J.F. Svensson, "Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases," *Eur J Pediatr Surg*, vol. 31, no. 4, pp. 341-346, Aug 2021, doi: 10.1055/s-0040-1714657.
- [9] R. J. Thompson, E. Sturm, Ö. Durmaz, T. Grammatikopoulos, A. Di Giorgio, N. Quanhong *et al.*, "Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial," *Lancet Gastroenterol Hepatol*, vol. 7, no. 9, pp. 830-842, Sep 2022, doi: 10.1016/S2468-1253(22)00093-0.
- [10] Albireo, "A4250-008 Clinical Study Report: An Open-label Extension Study to Evaluate Long-term Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2 (PEDFIC 2)," 2020.
- [11] E. S. Richard J. Thompson, Özlem Durmaz, Tassos Grammatikopoulos, Angelo Di Giorgio, Quanhong Ni, Philip Stein, Christine Clemson, "Long-term Efficacy and Safety of Odevixibat in Patients with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: Results with 96 Weeks or More of Treatment," *Poster presentation at American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) conference, 2022*.
- [12] D.B.E. van Wessel, R. Thompson, E. Gonzales, I. Jankowska, E. Sokal, T. Grammatikopoulos *et al.*, "Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency." *Journal of Hepatology*, 73(1), 84–93.
- [13] B. M. Kamath, Z. Chen, R. Romero, E.M. Fredericks, E.M. Alonso, R. Arnon *et al.*, "Quality of Life and Its Determinants in a Multicenter Cohort of Children with Alagille Syndrome," *J Pediatr*, vol. 167, no. 2, pp. 390-6 e3, Aug 2015, doi: 10.1016/j.jpeds.2015.04.077.
- [14] C. Wanty, R. Joomye, N. Van Hoorebeek, K. Paul, J.B. Otte, R. Reding & E.M. Sokal, "Fifteen years single center experience in the management of progressive familial intrahepatic cholestasis of infancy," *Acta Gastroenterol Belg*, vol. 67, no. 4, pp. 313-9, Oct-Dec 2004. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15727074>.
- [15] S. Aydogdu, M. Cakir, C. Arikan, G. Tumgor, H.A. Yuksekkaya, F. Yilmaz & M. Kilic, "Liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: clinical and histopathological findings, outcome and impact on growth," *Pediatr Transplant*, vol. 11, no. 6, pp. 634-40, Sep 2007, doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00722.x.
- [16] S. Wassman, E.-D. Pfister, J.F. Kuebler, B.M. Ure, I. Goldschmidt, J. Dingemann *et al.*, "Quality of Life in Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: No Difference Between Post-liver Transplantation and Post-partial External Biliary



- Diversion," *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 67, no. 5, pp. 643-648, Nov 2018, doi: 10.1097/MPG.0000000000002118.
- [17] NICE (National Institute for Health and Care Excellence). "Odevixibat for treating progressive familial intrahepatic cholestasis." <https://www.nice.org.uk/guidance/hst17/resources/odevixibat-for-treating-progressive-familial-intrahepatic-cholestasis-pdf-50216263887301> (accessed 01-03 2023).

## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

#### **8 § första stycket**

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

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

**11 §** Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

**15 §** 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.

## Bilaga 2 – Figurer över andelen patienter i respektive hälsotillstånd över tid, per behandlingsarm.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

*Figur 4. Andel patienter i respektive hälsotillstånd över tid, behandlingsarm.*

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

*Figur 5. Andel patienter i respektive hälsotillstånd över tid, jämförelsearm.*