

Underlag för beslut om subvention  
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

Förslag till beslut **Avslag**

## GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

<b>Produkt</b>	Bylvay (odevixibat), hård kapsel, ATC-kod: A05AX05
<b>Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen</b>	Patienter från 6 månaders ålder med progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC).
<b>Företagets prognostiserade försäljning</b>	(----- -----)
<b>Trepartsöverläggning</b>	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 inte resulterat i en sidosöverenskommelse mellan företaget och regionerna.
<b>Sista beslutsdag</b>	Preliminärt 2025-01-04

## ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Bylvay	200 µg	30 kapslar	24 548,26	25 210,22
Bylvay	400 µg	30 kapslar	49 096,53	50 372,19
Bylvay	600 µg	30 kapslar	73 644,79	74 944,79
Bylvay	1200 µg	30 kapslar	147 289,58	148 589,58

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anna Westerlund (medicinsk utredare), Örjan Åkerborg (hälsoekonom) och Patricia Isakson Rivas (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 sig från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert, anlitad i TLV:s föregående utvärdering av Bylvay (dnr 4026/2022): Nils Ekvall, specialistläkare i pediatrik, överläkare och sektionschef, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
<b>Sjukdomens svårighetsgrad</b>	TLV bedömer att svårighetsgraden för progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) är mycket hög.
<b>Relevant jämförelsealternativ</b>	<p>TLV bedömer att det finns två relevanta jämförelsealternativ till behandling med Bylvay:</p> <p>För patienter där kirurgisk gallavledning inte är lämplig bedömer TLV att inget tillägg till bästa understödjande vård (BUV) är relevant jämförelsealternativ.</p> <p>För patienter där kirurgisk gallavledning är lämplig bedömer TLV att kirurgisk gallavledning som tillägg till BUV är relevant jämförelsealternativ.</p> <p>Bedömningen följer av att patienter med PFIC idag behandlas enbart med bästa understödjande vård eller, i de fall det är lämpligt, kirurgisk gallavledning för att bryta återupptaget av gallsyror till levern.</p>
<b>Relativ effekt och säkerhet</b>	<p>I den pivotala kliniska studien, PEDFIC1, uppnåddes 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) av cirka en tredjedel av PFIC-patienterna som behandlades med odeixibat (Bylvay). Inga patienter som behandlades med placebo uppnådde det primära effektmåttet. Även för det viktigaste sekundära effektmåttet, andel positiva pruritusskattningar över 24 veckors behandling, sågs skillnader mellan behandlingsarmarna som var till fördel för odeixibat.</p> <p>TLV bedömer att behandling med odeixibat har bättre effekt än inget tillägg till bästa understödjande vård avseende minskning av s-gallsyror och förbättring av pruritus (klåda). TLV bedömer att det råder hög osäkerhet för varaktigheten av effekten och dess betydelse för sjukdomsprogression med avseende på om odeixibat påverkar behovet av kirurgisk gallavledning och fördröjer tiden till levertransplantation. Trots osäkerheten avseende långtidseffekten bedömer TLV att den samlade evidensen från det underlag som företaget har lämnat in ger tillräckligt stöd för att anta att effekten av odeixibat är kliniskt relevant.</p> <p>Det saknas direkt jämförande studier för att bedöma effekten av odeixibat jämfört med kirurgisk gallavledning. Företaget har lämnat in en indirekt jämförande studie där nivån av sänkning av s-gallsyror översätts till andel patienter som svarar på kirurgisk gallavledning. Den skattade andelen patienter som svarar på kirurgisk gallavledning enligt den indirekta studien är i paritet med den andel odeixibatbehandlade patienter som hade ett s-gallsyresvar i den pivotala studien.</p> <p>TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet för den kliniska effekten av odeixibat i jämförelse med kirurgisk gallavledning. Trots detta, bedömer TLV att behandling med odeixibat har fördelar jämfört med kirurgisk gallavledning, som färre komplikationer och mindre inverkan på patientens livskvalitet.</p>
<b>Beskrivning av hälsoekonomisk analys</b>	Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk analys där kostnader och effekter (QALYs) för behandling med Bylvay jämförs med inget tillägg till BUV för patienter där kirurgisk gallavledning inte är lämplig, alternativt kirurgisk gallavledning som tillägg till BUV för patienter där kirurgisk gallavledning är lämplig. TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur omfattar relevanta hälsotillstånd förknippade med sjukdomsförloppet för patienter med PFIC.
<b>Modellering av klinisk effekt</b>	<p>I den hälsoekonomiska analysen används data från PEDFIC1 indirekt genom att leveröverlevnad modelleras utifrån i vilken grad Bylvay skjuter upp behov av kirurgisk gallavledning och levertransplantation. I modellen görs antaganden om hur stor andel patienter som förlorar behandlingssvar och avslutar behandling i varje modellcykel (varje år).</p> <p>TLV bedömer att det är mycket osäkert hur stor frekvensen av behandlingsavslut från Bylvay kommer vara i svensk klinisk praxis. (----- ----- ----- -----)</p>

	----- ----- -----)
<b>Hälsorelaterad livskvalitet</b>	TLV bedömer att det finns osäkerheter kopplade till företagets skattning av livskvalitet. Nyttovikten för hälsotillstånd "bästa understödjande vård" är betydligt högre än nyttovikterna för kirurgisk gallavledning vilket dels gynnar behandlingsarmen, dels förstärker effekten att det är gynnsamt att avsluta behandling med Bylvay. TLV använder i stället livskvalitetsvikter från PEDFIC1.
<b>Viktigaste kostnaderna</b>	Kostnaden med störst betydelse för resultatet är läkemedelskostnaden för Bylvay. Den uppgår till cirka 1,8 miljoner kronor per år för en patient som väger 30 kg och står på låg dos (40 µg/kg/dag) respektive cirka 5,4 miljoner kronor per år för en patient som väger 30 kg och står på hög dos (120 µg/kg/dag).  Övriga kostnader som har stor betydelse för resultatet är kostnader för bästa understödjande vård, för kirurgisk gallavledning samt för levertransplantation. TLV antar, i likhet med företaget, att den lägre doseringen med Bylvay är den som till övervägande del kommer att användas i svensk klinisk praxis.  TLV bedömer att patienter som inte svarar på låg dos i klinisk praxis sannolikt kommer att titreras till högre dos vilket ökar den totala kostnaden för läkemedlet.
<b>Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet</b>	TLV har identifierat ett flertal osäkerheter kopplade till företagets parametrar och antaganden i den hälsoekonomiska analysen. Osäkerheterna är framför allt kopplade till företagets antaganden om frekvensen av behandlingsavslut från Bylvay och i hur stor utsträckning användningen av Bylvay påverkar patientens behov av kirurgisk gallavledning och levertransplantation.
<b>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</b>	I TLV:s grundscenari skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 3,5 miljoner kronor. Behandling med Bylvay är förknippat med en kostnadsökning på cirka 12,7 miljoner kronor och en QALY-vinst på 3,61.
<b>Sammanvägd bedömning</b>	PFIC är ett sällsynt, progredierande tillstånd som kan innebära kraftigt förkortad livslängd och påtagligt försämrad livskvalitet. TLV bedömer att tillståndets svårighetsgrad är mycket hög och att behovet av nya behandlingar är stort. Vidare konstaterar TLV att behandling med Bylvay minskar s-gallsyrevärden och förbättrar klåda. Det är osäkert hur länge Bylvays effekt avseende dessa utfallsmått varar, men preliminära, långsiktiga resultat indikerar en ihållande effekt. Även de uppgifter som företaget lämnat in avseende leveröverlevnad och andra kliniskt relevanta, långsiktiga utfallsmått är preliminära och osäkra. Dock tyder de på att behandling med Bylvay är förknippad med förlängd överlevnad av den medfödda levern, det vill säga förlängd tid till levertransplantation.  Sammantaget konstaterar TLV att det finns omständigheter som talar för att det föreligger skäl att acceptera en något högre kostnad för behandling av patienter med PFIC än vad TLV vanligtvis gör. Kostnaden per vunnet QALY för behandling med Bylvay är dock väsentligt högre än vad TLV vanligtvis accepterar för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Under alla förhållanden är en så hög kostnad för användning av Bylvay inte rimlig.  Mot bakgrund av ovanstående bedömer TLV att kriterierna i 15 § lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) inte är uppfyllda till det ansökta priset. Ansökan ska därför avslås.

# Innehåll

---

<b>1</b>	<b>Företagets ansökan .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Progressiv familjär intrahepatisk kolestas .....</b>	<b>1</b>
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet .....	2
<b>3</b>	<b>Läkemedlet.....</b>	<b>3</b>
3.1	Indikation.....	3
3.2	Verkningsmekanism .....	3
3.3	Dosering/administrering.....	3
<b>4</b>	<b>Aktuella behandlingsrekommendationer .....</b>	<b>4</b>
<b>5</b>	<b>Jämförelsealternativ .....</b>	<b>5</b>
<b>6</b>	<b>Relativ klinisk effekt och säkerhet .....</b>	<b>6</b>
6.1	Kliniska studier .....	6
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	12
<b>7</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>16</b>
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	16
7.2	Effektmått .....	17
7.2.1	Klinisk effekt .....	17
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet .....	20
7.3	Kostnader .....	21
7.3.1	Kostnader för läkemedlet .....	21
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande .....	21
7.3.3	Indirekta kostnader.....	22
<b>8</b>	<b>Resultat av hälsoekonomisk analys .....</b>	<b>24</b>
8.1	<b>Företagets grundscenario.....</b>	<b>24</b>
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario .....	24
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario .....	24
8.1.3	Företagets känslighetsanalyser .....	24
8.2	<b>TLV:s grundscenario .....</b>	<b>25</b>
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario.....	25
8.2.2	Resultat i TLV:s grundscenario.....	25
8.2.3	TLV:s känslighetsanalyser .....	26
8.3	<b>Samlad bedömning av resultaten .....</b>	<b>27</b>
<b>9</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>29</b>
9.1	Den etiska plattformen .....	29
9.2	Författningstext m.m. ....	29
<b>10</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>30</b>
	<b>Bilagor.....</b>	<b>33</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	33

# 1 Företagets ansökan

---

Ipsen AB (företaget) ansöker om generell subvention i enlighet med godkänd indikation för Bylvay: behandling av progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) hos patienter från sex månaders ålder. Albireo AB, det företag som förut hade marknadsstillstånd, har vid två tidigare tillfällen ansökt om subvention för Bylvay. TLV avskrev i april 2022 den första ansökan (dnr 4056/2021) efter att Albireo AB återkallat denna. Ett år senare, i april 2023, avslog TLV Albireo AB:s andra ansökan (dnr 4026/2022). De huvudsakliga skillnaderna mellan den aktuella ansökan och den närmast föregående ansökan rör den hälsoekonomiska analysen. Några nya kliniska data har inte tillkommit i den aktuella ansökan. Ansökt pris är i nivå med den närmast föregående ansökan. Företaget anför att det finns skäl att acceptera en högre kostnad för behandling med Bylvay än vad TLV vanligtvis gör.

## 2 Progressiv familjär intrahepatisk kolestas

---

Progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) är en heterogen grupp sällsynta, genetiska leversjukdomar som upptäcks i spädbarnsåldern eller senare i barndomen. Det finns tre huvudsakliga subtyper: PFIC typ 1, 2 och 3. PFIC typ 1 och typ 2 brukar debutera tidigare och fortskrida snabbare än typ 3 [1]. Samtliga tre subtyper orsakas av mutationer i olika gener som kodar för proteiner som är involverade i levercellernas transport av gallsyror och lipider. Mutationerna leder till försämrad utsöndring och transport av galla till tarmen på grund av brist på eller icke-funktionella transportproteiner, vilket gör att gallsyror och andra komponenter av galla ansamlas i levern. Detta kallas för intrahepatisk kolestas. I takt med att nivåerna av galla inuti levern stiger, utsöndras dess komponenter såsom gallsyror och bilirubin till blodet. Det ger upphov till gulsot (ikterus) och svår klåda (pruritus), där det senare framförallt beror på de förhöjda nivåerna av gallsyror i blodet [1, 2]. Den leverskada som kolestasen orsakar kan leda till fortskridande bindvävsinlagring i levern som så småningom resulterar i skrumplever (cirros), portahypertension, terminal leversjukdom och behov av levertransplantation [1, 3, 4]. Vid PFIC typ 2 kan levertransplantation behövas för majoriteten av patienter före tio års ålder, medan detta behov kan uppstå något senare vid PFIC typ 1 [1, 5].

Utan behandling är PFIC en dödlig sjukdom. Enligt en naturalförloppsstudie uppgick mortaliteten före levertransplantation till nio procent för patienter med PFIC typ 1 [6] och till fem procent för patienter med PFIC typ 2 [7]. I en annan studie av PFIC typ 1 och typ 2 avled 19 procent av de patienter som inte genomgick kirurgisk behandling (levertransplantation eller gallavledning) under uppföljningstiden, motsvarande upp till cirka fyra års ålder i median [5].

Utöver gulsot och svår klåda yttrar sig PFIC vanligen som minskad viktuppgång och tillväxt, brist på fettlösliga vitaminer och stenar i gallvägarna. Klådan, som kan vara så besvärande att patienten river sig till dess att huden börjar blöda, brukar vara det som har störst inverkan på livskvaliteten och kan leda till bland annat sömnbrist, irritabilitet och försämrade skolresultat [8]. Patienter med PFIC typ 2 har en hög risk att utveckla hepatocellulär cancer under barndomen. Patienter med PFIC typ 1 kan även drabbas av extrahepatiska symtom såsom diarré, bukspottkörtelsvikt, permanent kortväxthet och dövhet [1, 3].

Enligt TLV:s kliniska expert (nedan kallad experten), anlita i den föregående utvärderingen av Bylvay (dnr 4026/2022), orsakar kolestasen en bindvävsomvandling av levern. Bindvävsomvandlingen kan vara olika snabb beroende på mutation och sannolikt andra, för närvarande okända, omgivningsfaktorer. Vidare anger experten att kolestasen kan orsaka ett försämrat fettupptag och, som nämnts, försämrat upptag av fettlösliga vitaminer.

Förhöjda serumvärden för gallsyror (s-gallsyrevärden) är gemensamt för alla subtyper av PFIC. Högst värden brukar observeras vid typ 2, följt av typ 1 och typ 3. Tillsammans med leverfunktionstester och bildiagnostik används s-gallsyrevärden för att utesluta andra orsaker till leversjukdom [1].

PFIC uppges utgöra tio till 15 procent av alla kolestatistiska sjukdomar hos barn och vara orsaken till lika stor andel av levertransplantationer i barndomen. Den globala incidensen av PFIC är osäker men uppskattas till mellan en per 100 000 till en per 50 000 födda barn. PFIC typ 1 och 2 har tillsammans rapporterats utgöra cirka två tredjedelar och PFIC typ 3 cirka en tredjedel av alla PFIC-fall [3]. Fördelningen av PFIC-patienter över de olika subtyperna varierar dock stort mellan olika studier [9].

## 2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

### TLV:s diskussion

PFIC är ett allvarligt, progredierande tillstånd som upptäcks i spädbarnsåldern eller senare i barndomen. Det finns olika subtyper av PFIC som skiljer sig åt avseende symtom och sjukdomsförlopp. Obehandlad sjukdom kan leda till kraftigt förkortad livslängd. Enligt TLV:s kliniska expert saknas definitivt botande behandling för sjukdomen. Symtom som svår klåda har stor påverkan på patientens livskvalitet. Enligt experten har de läkemedel som prövas (off-label) som klådstillande ofta en begränsad eller avklingande effekt.

Sjukdomen kan behandlas med kirurgisk gallavledning, dock svarar en betydande andel patienter inte på denna behandling. Kirurgisk gallavledning innebär i sig även många komplikationer. TLV:s kliniska expert har hänvisat till en studie som visar att i Sverige, Norge och Finland utfördes kirurgisk gallavledning med PEBD (engelska: partial external biliary diversion) som metod på 33 patienter under en 25-årsperiod. Majoriteten av patienterna hade sjukdomen PFIC. Av samtliga patienter fick 42 procent tidiga komplikationer efter den kirurgiska gallavledningen och 55 procent fick kroniska komplikationer relaterade till stomin vilket ledde till 20 omoperationer. Tretton av de 33 patienterna har därefter genomgått levertransplantation och två är i behov av levertransplantation [10]. Att ha en stomipåse kan även påverka livskvaliteten, särskilt i tonårsåldern, enligt TLV:s expert.

En hög andel PFIC-patienter kommer att behöva genomgå en levertransplantation. Transplantationen kan, beroende på sjukdomens subtyp, vara nödvändig tidigt i livet. Levertransplantation innebär risk för många, varav fler allvarliga, komplikationer. Enligt TLV:s expert är framför allt de första månaderna efter en transplantation förknippade med förhöjd mortalitet. Femårsöverlevnaden efter en pediatrik levertransplantation uppgår i Sverige idag till 85–89 procent. Låg ålder och låg vikt vid transplantationstillfället är förknippat med försämrade resultat efter levertransplantation. Vid transplantation före 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 levtt så länge med en transplanterad lever. Enligt TLV:s expert började till exempel Sahlgrenska universitetssjukhuset (ett av två pediatrika levertransplantationscentra i Sverige) så sent som år 1995 med pediatrika levertransplantationer.

Enligt TLV:s expert har patienter som genomgått en levertransplantation en förhöjd mortalitet jämfört med den generella befolkningen. En relativt vanlig komplikation efter levertransplantation är gallgångsförträngning, vilket kan kräva intervention och även leda till behov av upprepad transplantation på längre sikt. Andra relativt vanliga komplikationer är kärlrelaterade, till exempel portavensförträngningar. Behandling med immunnedsättande läkemedel (för att undvika organavstötning) kan i sig ge olika typer av biverkningar såsom ökad infektionsrisk, njurpåverkan och hudcancer. Vidare har TLV:s expert uppgett att det finns risk för att många barn som transplanterats kommer att behöva göra om transplantationen senare i livet eftersom det är okänt hur länge en transplanterad lever överlever. Expertens har också uppgett att många levertransplanterade patienter får en tilltagande leverfibros med åren, vilket kan innebära behov av upprepad levertransplantation. Riskerna för morbiditet och mortalitet ökar för varje transplantation.

Vid PFIC typ 1 kvarstår ofta extrahepatiska symtom, såsom diarré, efter levertransplantation. Förfettning av levern (leversteatos) har också observerats som på sikt kan fortskrida till cirros och leda till behov av upprepad transplantation [1, 4]. Enligt TLV:s expert bör man så långt som möjligt undvika levertransplantation vid PFIC typ 1 på grund av de stora bekymmer det kan innebära för patienten. Vid PFIC typ 2 finns en risk för att sjukdomen återkommer hos en andel patienter (8 procent) på grund av att autoantikroppar bildas mot det leverprotein som berörs av genmutationen (BSEP, engelska: bile salt export pump) [1].

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 stora risker för komplikationer och ökad mortalitet. TLV finner att PFIC, trots nuvarande behandling, är progredierande och innebär en hög risk för sänkt livskvalitet och kraftigt förkortad livslängd.

**TLV:s bedömning:** TLV har i tidigare utvärdering av Bylvay (dnr 4026/2022) bedömt svårighetsgraden för progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) som mycket hög. TLV finner inte skäl att frångå den bedömningen. Bedömningen gjordes mot bakgrund av att PFIC är ett progredierande tillstånd som upptäcks i spädbarnsåldern eller senare i barndomen och medför svåra besvär såsom svår klåda och kraftigt förkortad livslängd. En stor andel av patienterna svarar inte på nuvarande behandling. De aktuella kirurgiska ingreppen gallavledning och levertransplantation innebär i sig stora risker för komplikationer och ökad mortalitet för denna patientgrupp.

## 3 Läkemedlet

Bylvay innehåller den aktiva substansen odeixibat och beredningsformen är hård kapsel.

Bylvay godkändes som säräkemedel i juli 2021 genom den centrala proceduren samt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om läkemedlets effekt och säkerhet under normala omständigheter för dess användning eftersom den sjukdom det är indicerat för är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar vid behov produktresumén.

### 3.1 Indikation

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

### 3.2 Verkningsmekanism

Odeixibat är en reversibel, potent, selektiv hämmare av ileums (tunntarmens slutparti) gallsyretransportör (IBAT). Odeixibat verkar lokalt i distala ileum där det minskar återupptaget av gallsyror till levern och ökar utsöndringen av gallsyror genom kolon (tjocktarmen), vilket minskar koncentrationen av gallsyror i serum.

### 3.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av odeixibat är 40 mikrogram per kg kroppsvikt administrerat oralt en gång dagligen på morgonen. Om ett adekvat kliniskt svar inte har uppnåtts efter tre månaders kontinuerlig behandling kan dosen ökas till 120 mikrogram per kg kroppsvikt och dag. I Tabell 1 och Tabell 2 visas den styrka och det antal kapslar som ska administreras dagligen baserat på kroppsvikten för att uppnå en dos om 40 mikrogram respektive 120 mikrogram per kg och dag. Alternativ behandling bör övervägas för patienter där ingen behandlingsnytta kan fastställas efter sex månaders kontinuerlig daglig behandling med odeixibat.



Tabell 1: Antal kapslar med Bylvay som krävs för att uppnå en dos om 40 mikrogram per kg kroppsvikt och dag. Hämtat från Bylvays produktresumé [11].

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 dos om 120 mikrogram per kg kroppsvikt och dag. Hämtat från Bylvays produktresumé [11].

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.

## 4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas svenska riktlinjer för behandling av PFIC. TLV:s kliniska expert har uppgett att det idag saknas definitivt botande behandling mot PFIC. Därför fokuserar mycket av behandlingen på att symtomlindra och fördröja, eller i bästa fall undvika, att patienten behöver genomgå en levertransplantation.

Det som enligt experten först och främst ges är tillskott av fettlösliga vitaminer och speciella ersättningar med MCT-fett (engelska: medium chain triglycerides). Tillskotten ges för att säkerställa adekvata vitaminnivåer och adekvat tillväxt. För att komma åt ett av huvudproblemen för PFIC-patienter, svår klåda, prövas idag en rad klådstillande läkemedel. Här ingår ursodeoxycholsyra (UDCA), rifampicin, kolestyramin och naltrexon. Expertens har uppgett att dessa läkemedel ofta har begränsad eller avklingande effekt. TLV konstaterar att inget av de nämnda läkemedlen är godkända inom EU för behandling av PFIC [2].

Om off-label-läkemedelsbehandling inte hjälper mot klådan övervägs, enligt TLV:s anlitade expert, kirurgisk gallavledning. Kirurgisk gallavledning kan även övervägas i ett tidigt stadium för att om möjligt förhindra bindvävsutveckling i levern, det vill säga innan patienten har utvecklats cirros [1, 4]. I Sverige används vanligtvis PEBD som metod för kirurgisk gallavledning. Genom en PEBD avleds gallan ut genom bukväggen och samlas vanligtvis upp i en stomipåse utanför kroppen. Gallavledningen syftar till att bryta återupptaget av gallsyror till levern i det så kallade enterohepatiska kretsloppet [1, 4]. I retrospektiva, observationella studier har kirurgisk gallavledning visats vara förknippat med sänkta s-gallsyrevärden, förbättrad klåda och långsiktig förbättring av histologiska tecken på kolestas och fibros efter ingreppet, jämfört med före ingreppet hos patienter med PFIC [12-16]. Långsiktig överlevnad av den medfödda levern

har observerats hos cirka 30 till 60 procent av patienterna över cirka tio års uppföljning i sådana studier. För cirka 20 till 40 procent av dessa patienter har levertransplantation ändå varit nödvändig inom två till två och ett halvt år (i median) efter kirurgisk gallavledning [14-16]. Enligt TLV:s anlitade expert innebär gallavledning som tidigare nämnts (se avsnitt 2.1) en stor risk för komplikationer, såväl i samband med ingreppet som kroniska. Exempel på komplikationer är blödningar, prolaps, strikturer (förträngning av rörformig struktur), läckage och hudirritation runt stomin. Den tidigare experten har också uppgett att kirurgisk gallavledning är relativt ovanligt i svensk klinisk praxis.

I de fall behandling med off-label-läkemedel och/eller kirurgisk gallavledning inte ger symptomlindring, sjukdomen fortskrider och patienten utvecklar terminal leversjukdom, eller vid hepatocellulär cancer, övervägs levertransplantation. Förutom de allvarliga akuta risker som en sådan transplantation medför, såsom komplikationer vid ingreppet och avstötning av donatororganet, innebär en transplantation livslång behandling med immunsuppressiva läkemedel. Vid PFIC typ 1 brukar extrahepatiska symtom, såsom diarré, kvarstå efter levertransplantation. Leversteatos, som kan leda till behov av upprepad transplantation, har också observerats. Vid PFIC typ 2 finns en risk för att sjukdomen återkommer efter levertransplantation [1]. TLV:s expert har uppgett att det är okänt hur länge en transplanterad lever överlever vilket innebär att det finns risk för att många transplanterade barn kommer att behöva göra om transplantationen senare i livet (se även avsnitt 2.1)

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

## 5 Jämförelsealternativ

Företaget anger två jämförelsealternativ till behandling med Bylvay beroende på om patienten kan genomgå kirurgisk gallavledning eller inte: inget tillägg till bästa understödjande vård (BUV) om kirurgisk gallavledning inte är lämplig respektive kirurgisk gallavledning som tillägg till BUV om sådan är lämplig. Företaget motiverar valet av inget tillägg till BUV som jämförelsealternativ för patienter som inte kan genomgå kirurgisk gallavledning med att Bylvay i klinisk praxis förväntas användas som tillägg till BUV, det vill säga i vissa fall tillsammans med klådstillande off-label-läkemedel. Detta var fallet i den pivotala kliniska studien (se avsnitt 6.1). Vidare betraktar företaget kirurgisk gallavledning som ett relevant jämförelsealternativ för patienter som kan genomgå kirurgisk gallavledning eftersom ett sådant ingrepp, i likhet med Bylvay, bryter återupptaget av gallsyror till levern. Företaget anger att behandling med Bylvay förväntas ersätta behandling med kirurgisk gallavledning vid PFIC. Företaget hänvisar också till TLV:s tidigare utvärdering av Bylvay (dnr 4026/2022) som motivering för val av jämförelsealternativ.

### TLV:s diskussion

Bylvay är godkänt för behandling av PFIC hos patienter från sex månaders ålder. Det finns inga andra läkemedel som är godkända i EU för samma indikation.

TLV instämmer i stort med företaget kring användningen av Bylvay i svensk klinisk praxis. TLV anser att behandling med symptomlindrande off-label-läkemedel kommer att 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 6.1). Vidare anser TLV att det är rimligt att anta att Bylvay kan komma att ersätta kirurgisk gallavledning eftersom både Bylvay och kirurgisk gallavledning verkar genom att bryta återupptaget av gallsyror till levern. Behandling med Bylvay har även fördelar jämfört med kirurgisk gallavledning, såsom färre komplikationer och mindre inverkan på livskvalitet. Det är ytterligare skäl till att anta att Bylvay kan komma att ersätta kirurgisk gallavledning eller åtminstone prövas före kirurgisk gallavledning i klinisk praxis.

För en andel patienter genomförs levertransplantation utan att patienterna har prövat kirurgisk gallavledning, till exempel på grund av snabbt fortskridande leversjukdom eller av psykosociala skäl [12]. Även klåda i sig kan vara en transplantationsindikation enligt TLV:s anlitade expert. TLV anser däremot att det är sannolikt att nästan alla PFIC-patienter med symtom kommer att påbörja behandling med Bylvay innan de blir aktuella för levertransplantation. Undantaget är patienter med en mutation som leder till att BSEP-proteinet saknas eller är helt icke-funktionellt och därmed inte svarar på behandling med Bylvay [2]. TLV:s expert har uppgett att det för en andel PFIC-patienter kan vara fördelaktigt att så tidigt som möjligt påbörja behandling med Bylvay för att eventuellt undvika levertransplantation eller ge barnet möjlighet att växa innan transplantationen genomförs, och därmed minska både morbiditet och mortalitet. Sammantaget anser TLV att behandling med Bylvay inte kommer att ersätta levertransplantation för majoriteten av patienterna. Således utgör levertransplantation inte ett relevant jämförelsealternativ till Bylvay.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, i enlighet med tidigare utvärdering av Bylvay (dnr 4026/2022), att det finns två relevanta jämförelsealternativ till behandling med Bylvay:

För patienter där kirurgisk gallavledning inte är lämplig bedömer TLV att inget tillägg till bästa understödande vård (BUV) är relevant jämförelsealternativ.

För patienter där kirurgisk gallavledning är lämplig bedömer TLV att kirurgisk gallavledning som tillägg till BUV är relevant jämförelsealternativ.

Bedömningen följer av att patienter med progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) idag behandlas enbart med bästa understödande vård eller, i de fall det är lämpligt, kirurgisk gallavledning för att bryta återupptaget av gallsyror till levern.

## 6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

### 6.1 Kliniska studier

Effekten av odeixibat (Bylvay) på bland annat s-gallsyrevärden och pruritus har studerats i två kliniska studier. I den pivotala fas III-studien, PEDFIC1, utvärderades effekten av behandling med odeixibat jämfört med placebo för pediatrika PFIC typ 1 och 2-patienter [17]. Studiedeltagarna följdes i 24 veckor. PEDFIC2 är en pågående, öppen, okontrollerad uppföljningsstudie av PEDFIC1 som studerar långtidseffekten av behandling med odeixibat. Båda de kliniska studierna sammanfattas i Tabell 3.

Tabell 3: Sammanfattning av de kliniska fas III-studierna

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
PEDFIC1 (A4250-005), Thompson m. fl, 2022 [17]	Multicenter-, multinationell, dubbelblindad, randomiserad, kontrollerad fas III-studie.  Två doser av odeixibat: 40 respektive 120 mikrogram/kg kroppsvikt och dag.  24 veckors behandling.	Placebo	62 pediatrika patienter, varav 42 behandlade med odeixibat, i åldrarna 6 månader till 15,9 år (median: 3,2 år) med PFIC typ 1 (27 %) eller PFIC typ 2 (73 %).  Patienterna skulle bl. a. ha genetiskt bekräftad PFIC typ 1 eller typ 2, förhöjda s-gallsyrevärden ( $\geq 100$ mikromol/L) och en	33 % av odeixibatbehandlade patienter nådde det primära effektmåttet (sänkning av s-gallsyror med minst 70 % jämfört med utgångsvärdet alternativt s-gallsyror $\leq 70$ mikromol/liter) jämfört med 0 % i placebogruppen. Den justerade, genomsnittliga andelen positiva pruritusskattningar* på patientnivå var 55 % för odeixibatbehandlade patienter och 30 % för placebobehandlade patienter,

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
			historia av betydande pruritus för att inkluderas i studien.	sett över hela behandlingsperioden.
PEDFIC2 (A4250-008), Thompson m. fl., 2023 pågående [18, 19]	Multicenter-, öppen, enkelarmad förlängningsstudie till PEDFIC1.  Patienter nyrekryterades också till PEDFIC2 utan föregående deltagande i PEDFIC1.  Enkel dos av odeixibat: 120 mikrogram/kg kroppsvikt och dag.  72 veckors behandling.	-	69** pediatrika patienter i åldrarna 1–19,5 år (median: 4,1 år) med PFIC typ 1 (26 %), typ 2 (65 %), typ 3 (7 %) eller typ 6 (1 %).  För patienter som rekryterades från PEDFIC1 krävdes komplett deltagande i den studien över 24 veckors behandling eller att åtminstone 12 veckors behandling genomförts. För patienter som nyrekryterades till PEDFIC2 liknade inklusionskriterierna dem i PEDFIC1. Genetiskt bekräftad PFIC var ett krav, men utan begränsning till specifika subtyper.	Preliminära resultat där data från PEDFIC1 och PEDFIC2 slås ihop tyder på att effekten av odeixibat avseende minskning av s-gallsyrevärden och förbättrad pruritus är varaktiga upp till 96 veckors behandling.

\* Kliniskt relevant förbättring av pruritus, definierat som en prurituskattningspoäng  $\leq 1$  eller en minskning från baslinjevärdet till vecka 24 med åtminstone 1 poäng.

\*\* Avser databrytpunkt 15 juli 2020.

## Metod

Den pivotala PEDFIC1 var en multicenter-, dubbelblindad, randomiserad, placebokontrollerad fas III-studie. Studiens primära syfte var 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 utfallsmåttet uppmättes vid vecka 24 och definierades som en minskning av utgångsvärdet av s-gallsyror vid baslinjen om minst 70 procent eller ett s-gallsyrevärde under 70 mikromol per liter. Det viktigaste sekundära effektmåttet var andel positiva prurituskattningar, beräknat på patientnivå över 24 veckors behandling. En positiv prurituskattning definierades som en prurituskattningspoäng på högst ett eller en minskning från baslinjevärdet till vecka 24 med åtminstone ett poäng, baserat på ObsRO-instrumentet PRUCISION. Barnets vårdnadshavare skattade klådan två gånger dagligen (morgon och kväll) med det aktuella instrumentet. Instrumentet klassar klådan på en ordinalskala mellan noll och fyra (ju högre nivå desto allvarligare symtom av klåda). En positiv prurituskattning såsom ovan definierat ansågs även vara en klinisk relevant förbättring av klåda. Andra sekundära effektmått inkluderade förändring avseende tillväxt, sömnparametrar, fastevärden av s-gallsyror, serum-alaninaminotransferas (s-ALAT), olika mått på klåda och antal patienter som genomgick kirurgisk gallavledning eller levertransplantation under studieperioden. Förändring av levervärden, såsom totalt bilirubin, och livskvalitet över studieperioden ingick bland de explorativa effektmåtten.

PEDFIC2 är en pågående, öppen, enarmad uppföljningsstudie där patienter inkluderas från PEDFIC1 eller nyrekryteras. PEDFIC2 syftar till att undersöka långtidseffekt och -säkerhet för

odevixibat i dosen 120 mikrogram per kg kroppsvikt och dag hos PFIC-patienter över 72 veckors behandling. Studiens primära effektmått är förändring av s-gallsyrevärdet från baslinjen till vecka 72. Andel positiva pruritusskattningar på patientnivå över 72 veckors behandling ingår bland de sekundära effektmåtten. Förväntat slutdatum (sista patients sista besök) för PEDFIC2 är i mars 2025.

Behandling med läkemedel såsom UDCA och rifampicin var tillåtet i både PEDFIC1 och PEDFIC2.

Vid databrytpunkten den 15 juli 2020 hade sammanlagt 69 patienter med PFIC typ 1, typ 2, typ 3 eller typ 6 inkluderats i PEDFIC2. Av patienterna härstammade 53 stycken, behandlade med odevixibat eller placebo, från PEDFIC1. Sexton av patienterna var nyrekryterade och behandlingsnaiva med avseende på odevixibat.

Preliminära analyser har utförts där data från PEDFIC1 och PEDFIC2 (med databrytpunkt 31 januari 2022) kombinerats i syfte att studera olika utfallsmått och klassificeringar för odevixibatbehandlade patienter:

- 36 patienter med åtminstone 96 veckors odevixibatbehandling följdes avseende förändring av s-gallsyrevärden och pruritusskattningspoäng över tid. De analyserade utfallsmåtten hade inte förspecificerats. Resultaten presenterades i form av en konferensposter i juni 2023 [19].
- 98 odevixibatbehandlade patienter klassades utifrån s-gallsyrarespons vid vecka 24 och följdes i maximalt 156 veckor avseende transplantationsfri överlevnad (överlevnad av den medfödda levern) [18]. Enligt författarna utgjorde analysen ett *ad hoc*-tillägg till de primära analyserna i PEDFIC2.

## Resultat

I Tabell 4 och Figur 1 redovisas resultat från PEDFIC1 avseende det primära effektmåttet. En statistiskt säkerställd högre andel patienter som behandlats med odevixibat jämfört med placebo nådde det fördefinierade tröskelvärdet för minskning av s-gallsyror. Effekten var numeriskt bättre i dosgruppen som erhöll 40 mikrogram odevixibat per kg och dag än i den som erhöll 120 mikrogram per kg och dag. En post hoc-analys visade dock att skillnaden mellan grupperna inte var statistiskt säkerställd (tvåsidigt p-värde: 0,11) [2].

Tabell 4: Andel studiedeltagare i PEDFIC1 som uppnådde det primära utfallsmåttet\* vid vecka 24

	Placebo-behandlade patienter, n=20	Alla odevixibat-behandlade patienter, n=62	Patienter behandlade med 40 mikrogram odevixibat/kg/dag, n=23	Patienter behandlade med 120 mikrogram odevixibat/kg/dag, n=19
Andel studiedeltagare som uppnådde det primära utfallsmåttet	0 %	33 % (95 % KI: 20–50 %), p-värde: 0,003**	43 % (95 % KI: 23–66 %), p-värde: 0,0006**	21 % (95 % KI: 6–46 %), p-värde: 0,035**

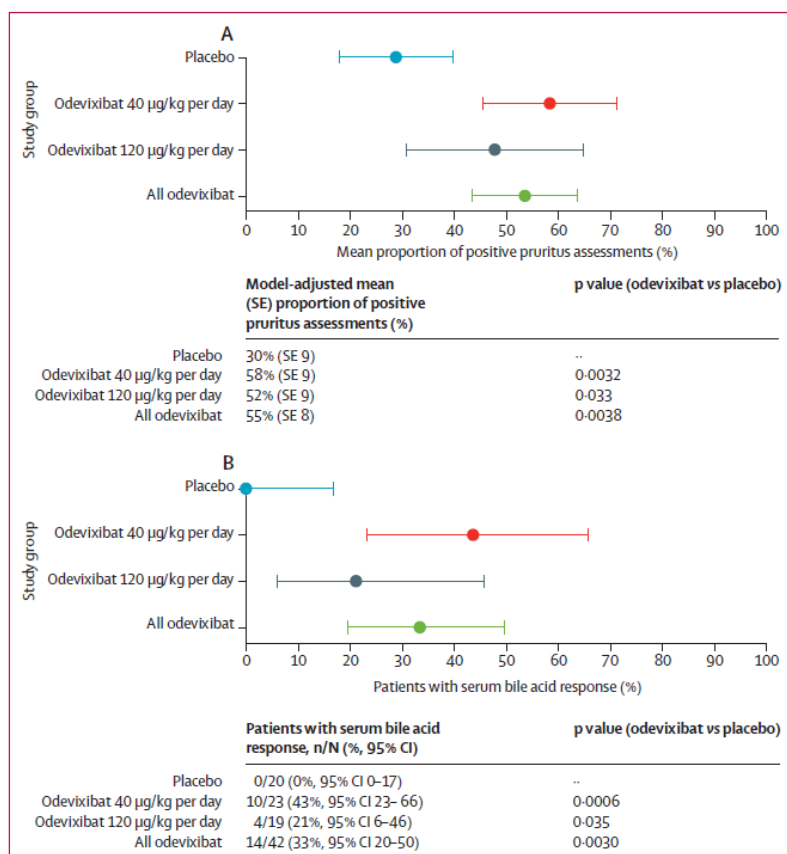
KI, konfidensintervall.

\* Minst 70 procents minskning av utgångsvärdet av s-gallsyror vid baslinjen eller ett s-gallsyrevärde under 70 mikromol per liter vid vecka 24.

\*\* Ensidigt p-värde för jämförelse mellan odevixibat och placebo.

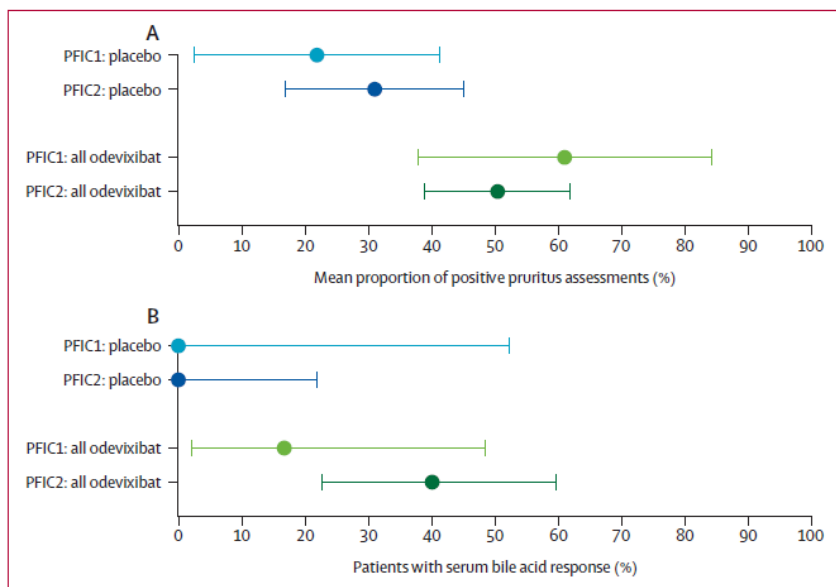
I en förspecificerad subgruppsanalys undersöktes effekten av odevixibat på det primära effektmåttet separat för patienter med PFIC typ 1 respektive typ 2. Andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet avseende minskning av s-gallsyrevärde var 17 procent för patienter med PFIC typ 1 och 40 procent för dem med PFIC typ 2 (Figur 2).

Behandling med odeixibat var också förknippad med en större förbättring av pruritus jämfört med placebo (Figur 1). Den justerade<sup>1</sup> genomsnittliga andelen positiva pruritusskattningar på patientnivå sett över studieperioden på 24 veckor var 55 procent för den odeixibatbehandlade gruppen som helhet. Motsvarande andel i den placebobehandlade gruppen var 30 procent. Skillnaden mellan de två grupperna var statistiskt säkerställd. En post hoc-analys påvisade ingen skillnad i andel positiva pruritusskattningar mellan de två dosgrupperna av odeixibat (tvåsidigt p-värde: 0,50). En subgruppsanalys för PFIC-subtyp visade liknande resultat som den primära analysen, det vill säga en högre andel positiva pruritusskattningar för de patienter som erhöll odeixibat jämfört med dem som erhöll placebo (Figur 2).



Figur 1: Det primära effektmåttet och det viktigaste sekundära effektmåttet i PEDFIC1-studien. Genomsnittlig andel positiva pruritusskattningar på patientnivå över 24 veckors behandling (A) och andel patienter som nådde det fördefinierade tröskelvärdet för minskning av s-gallsyrevärde vid vecka 24 (minst 70 procenta minskning av utgångsvärdet av s-gallsyror vid baslinjen eller ett s-gallsyrevärde under 70 mikromol per liter) (B) [17].

<sup>1</sup> Baserat på en kovariansanalys (ANCOVA) med justering för avrundade baslinjevärden för pruritusskattningspoäng (morgon och kväll). Behandlingsgrupp och stratifieringsfaktorer för randomisering (PFIC-typ och ålderskategori) inkluderades i modellen som fasta effekter.

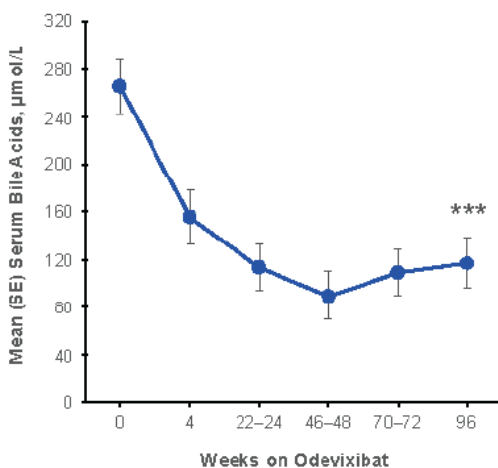
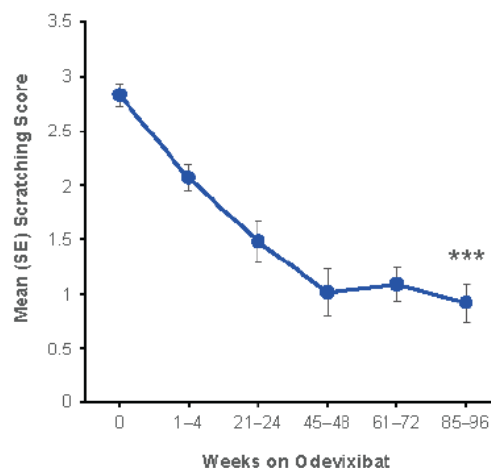


Figur 2: Behandlingseffekt av odevixibat hos patienter med PFIC typ 1 eller PFIC typ 2. Genomsnittlig andel positiva pruritusskattningar på patientnivå över 24 veckors behandling (A) och andel patienter som nådde det fördefinierade tröskelvärdet för minskning av s-gallsyrevärde vid vecka 24 (minst 70 procent minskning av utgångsvärdet av s-gallsyror vid baslinjen eller ett s-gallsyrevärde under 70 mikromol per liter) (B) [17].

Förbättringar av andra effektmått såsom sömnparametrar och livskvalitet observerades också under studieperioden för de odevixibatbehandlade patienterna. Det framgår inte av PEDFIC1-studien om de observerade förbättringarna utgör en statistiskt säkerställd fördel för odevixibat jämfört med placebo. Ingen av de 62 patienterna i PEDFIC1 genomgick kirurgisk gallavledning eller levertransplantation under studieperioden.

Av de patienter som erhöll odevixibat i PEDFIC1 avslutade totalt åtta (19 procent) behandling. Fem patienter var från dosgruppen 40 mikrogram per kg och dag och tre patienter från dosgruppen 120 mikrogram per kg och dag. För fyra respektive två av patienterna var skälet bristande effekt av behandlingen. I placeboarmen avslutade fem (25 procent) patienter behandling, samtliga på grund av bristande effekt. De sammanlagt elva patienter som avslutade behandling på grund av bristande effekt inkluderades i PEDFIC2 efter minst 12 veckors behandling i PEDFIC1. Vid databrytpunkten den 15 juli 2020 hade fem (7 procent) patienter i PEDFIC 2 avslutat behandling.

Den preliminära analysen av kombinerade data från PEDFIC1 och PEDFIC2 avseende effekt av odevixibat på s-gallsyror och pruritus över 96 veckors behandling tyder på en ihållande behandlingseffekt över tid (Figur 3).

**A. Serum Bile Acids****B. Scratching Scores**

Patients, n

36

33

35

32

35

36

Patients, n

36

36

36

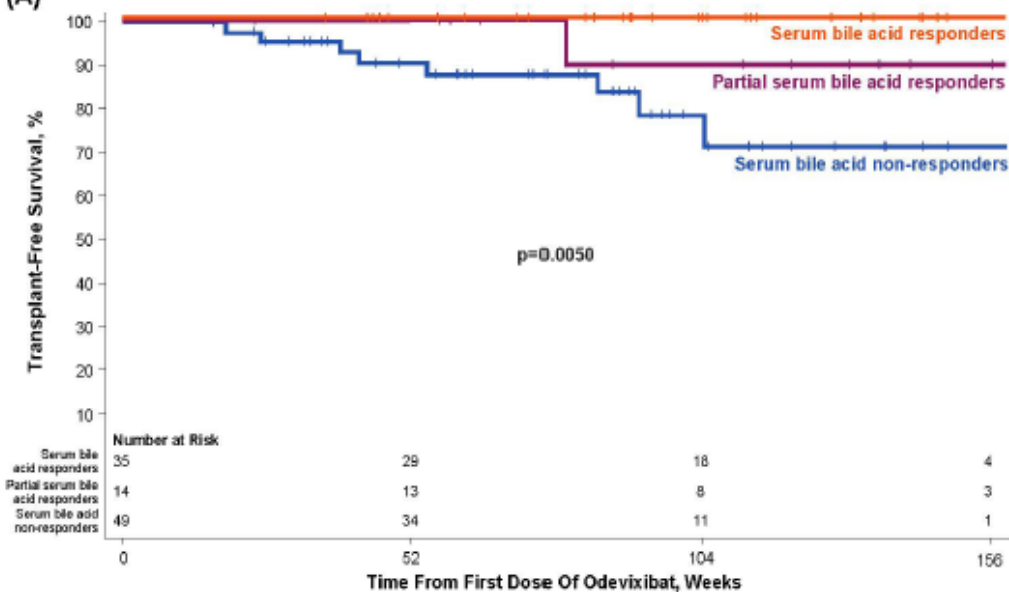
21

34

17

Figur 3: S-gallsyrevärden (A) och pruritusskattningspoäng (B) över tid hos patienter behandlade med odevixibat i åtminstone 96 veckor i PEDFIC1- och PEDFIC2-studierna. Besöksfönstret för patienter med s-gallsyremätning vid vecka 96 inkluderar besök mellan vecka 94 och 104. P-värden baseras på ett "one-sample" t-test för resultatet vid 96-veckorsbesöket jämfört med utgångsvärdet vid baslinjen. \*\*\* $p < 0,001$  [19].

Ytterligare en preliminär analys av sammanslagna data från PEDFIC1 och PEDFIC2 undersökte överlevnad av den medfödda levern hos odevixibatbehandlade patienter i upp till 156 veckor (3 år). Patienter som nådde det fördefinierade tröskelvärdet för minskning av s-gallsyrevärde vid vecka 24 hade en statistiskt säkerställd bättre överlevnad av den medfödda levern jämfört med patienter som inte hade något s-gallsyresvar vid vecka 24 (Figur 4). Fram till databrytpunkten för PEDFIC2 den 15 juli 2020 hade inga patienter som behandlades med odevixibat i PEDFIC1 och senare gick vidare till PEDFIC2 genomgått levertransplantation (eller kirurgisk gallavledning).

**(A)**

Figur 4: Överlevnad av den medfödda levern hos patienter som behandlats med odevixibat i PEDFIC1- och PEDFIC2-studierna och klassificerats utifrån s-gallsyresvar vid vecka 24. Patienter med s-gallsyresvar ("serum bile acid responders") hade en minskning av s-gallsyror på  $\geq 70$  % från baslinjen eller ett värde på s-gallsyror på  $\leq 70$  mikromol/liter vid vecka 24. Patienter med partiellt s-gallsyresvar ("partial serum bile acid responders") hade en minskning av s-gallsyror på  $\geq 30$  % till  $< 70$  %



vid vecka 24. Patienter med uteblivet s-gallsyresvar ("serum bile acid non-responders") hade en minskning av s-gallsyror <30 %, levertransplantation eller avslutad behandling före vecka 24. P-värdet baseras på ett log-ranktest för jämförelse mellan responders och icke-responders. + indikerar censurering [18].

## Biverkningar

Enligt produktresumén är diarré den vanligaste rapporterade biverkningen. Andra vanliga biverkningar är buksmärta, hemorragisk diarré, mjuk avföring och förstörd lever (hepatomegali) [11]. Feber, övre luftvägsinfektion, kräkningar, ökat s-ALAT och ökat s-bilirubin observerades i den pivotala kliniska studien [17].

Sammanlagt avslutade fyra (5 procent) patienter behandling med odeixibat på grund av biverkningar i PEDFIC1- och PEDFIC2-studierna<sup>2</sup>. En av patienterna hade behandlats med 120 mikrogram odeixibat per kg och dag i PEDFIC1; övriga hade behandlats med samma dos i PEDFIC2. Av de fyra biverkningarna bedömdes en (diarré) vara relaterad till behandling med odeixibat [2].

## 6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

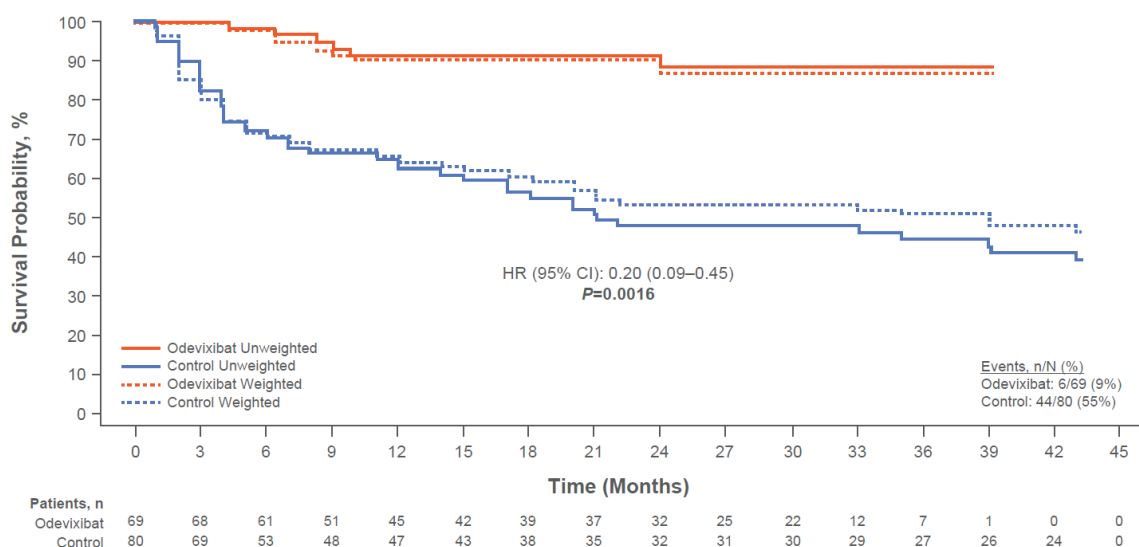
Som ytterligare stöd för långtidseffekten av odeixibat hänvisar företaget till en indirekt jämförande studie, OvEC (engelska: Odeixibat versus External Controls). OvEC-studien jämför odeixibatbehandlade patienter med matchade, externa kontrollpatienter med PFIC som inte behandlats med odeixibat. Data kommer från PEDFIC1 och PEDFIC2 respektive NAPPED (engelska: NATural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion). NAPPED är en pågående, observationell, retrospektiv studie som syftar till att studera naturlförloppet för PFIC och kliniska utfall av kirurgisk gallavledning [15, 16].

OvEC har två delar, A och B. I del A utvärderas tilläggseffekten av odeixibat på kliniska utfallshändelser (händelsefri överlevnad) hos PFIC-patienter som inte genomgått kirurgisk gallavledning. I del B utvärderas den kliniska effekten av odeixibat i jämförelse med kirurgisk gallavledning, det vill säga patienter som behandlats med odeixibat jämförs med kontrollpatienter som genomgått kirurgisk gallavledning. Analyserna i de olika delarna möjliggörs genom att skapa odeixibat- och kontrollkohorter som är så lika varandra som möjligt med hjälp av att tillämpa olika selektionskriterier. Dessutom används propensity score-metoder för att balansera (matcha) odeixibat- och kontrollkohorterna avseende viktiga baslinjekaraktäristika och därmed minska påverkan av störfaktorer på resultaten [20].

Preliminära resultat från del A avseende händelsefri överlevnad (definierad som tid till första förekomst av kirurgisk gallavledning, levertransplantation eller död) visar att odeixibatbehandlade patienter (n=69) hade bättre händelsefri överlevnad än externa kontrollpatienter (n=80) som inte behandlats med odeixibat (propensity score-viktad hazardkvot 0,20; 95 % konfidensintervall: 0,09 – 0,45; p-värde: 0,0016) (Figur 5). Resultaten har redovisats som en konferensposter [21].

---

<sup>2</sup> Inkluderar patienter som erhöi odeixibat enbart i PEDFIC1 utan att sedan inkluderas i PEDFIC2, patienter som erhöi placebo eller odeixibat i PEDFIC1 och sedan inkluderades i PEDFIC2 samt patienter som nyrekryterades till PEDFIC2 utan att dessförinnan ha deltagit i PEDFIC1 (n=77).



Figur 5: Händelsefri överlevnad hos odevixibatbehandlade patienter från PEDFIC-studierna och icke-odevixibatbehandlade externa kontrollpatienter från NAPPED-studien. Antal patienter och utfallshändelser är oviktade med avseende på propensity score-metoder; hazardkvot och p-värde är viktade [21].

Företaget utgår också från OvEC-studien (del B) när det gäller skattning av hur stor andel av PFIC-patienter som svarar på behandling med kirurgisk gallavledning. Sänkta s-gallsyrevarlden enligt det tröskelvärde som användes i PEDFIC1 (minst 70 procent minskning av utgångsvärdet av s-gallsyror vid baslinjen eller ett s-gallsyrevärde under 70 mikromol per liter) används som mått för att uppskatta hur stor andel av de externa kontrollpatienterna i OvEC som svarar på kirurgisk gallavledning. Andelen skattas till 32,3 procent och är följaktligen i nivå med den andel odevixibatbehandlade patienter som hade ett s-gallsyresvar i den pivotala studien.

### TLV:s diskussion

Företaget har i sin ansökan lämnat in en pivotal klinisk fas III-studie, PEDFIC1, som visar att 24 veckors behandling med odevixibat minskar s-gallsyrevarlden och förbättrar pruritus hos en statistiskt säkerställd högre andel patienter jämfört med placebo. Vidare har företaget lämnat in en matchad indirekt jämförelse, OvEC-studien, för att uppskatta effekten av odevixibat i jämförelse med kirurgisk gallavledning.

Enligt EMA kunde den observerade effekten av odevixibat, baserat på tillgängliga data från de kliniska studierna vid det regulatoriska godkännandet, inte översättas till att behandling med odevixibat fördröjer tid till kirurgisk gallavledning och/eller levertransplantation [2]. Företaget har lämnat in preliminära kombinerade data från PEDFIC1 och PEDFIC2 som inte fanns vid godkännandet av odevixibat. I viss mån stödjer dessa data antagandet att de fördelaktiga effekterna avseende s-gallsyror och pruritus är ihållande över en längre tids användning (cirka 1,8 år). Av flera skäl är resultaten dock behäftade med osäkerheter. Bland osäkerheterna kan nämnas att analysen baserades på ett förhållandevis lågt antal patienter och utfallsmått som inte hade förspecificerats. Vidare var PEDFIC2 enarmad, vilket gör det svårt att dra slutsatser om hur de observerade resultaten jämför sig mot placebo/BUV över tid. I förlängningsstudien PEDFIC2 användes dessutom enbart dosen 120 mikrogram per kg kroppsvikt och dag. Följaktligen finns inte effektdata för längre tid än 24 veckor för den enligt produktresumén rekommenderade dagliga dosen om 40 mikrogram odevixibat per kg kroppsvikt. EMA framhåller dock i sin bedömningsrapport för odevixibat att de flesta patienter som behandlades med dosen 40 mikrogram per kg och dag och hade ett s-gallsyresvar i PEDFIC1, samt senare fortsatte till PEDFIC2, även fortsatte att svara på behandling med 120 mikrogram per kg och dag i förlängningsstudien [2].

Beträffande de två studerade doserna av odeixibat, föreföll behandling med dosen 40 mikrogram per kg och dag vara mer effektiv än dosen 120 mikrogram per kg och dag avseende andel patienter med s-gallsyresvar respektive positiva prurituskattningar i den pivotala studien. Skillnaderna mellan dosgrupperna var inte statistiskt säkerställda. Av EMA:s bedömningsrapport för odeixibat framgår att nio patienter gick vidare från PEDFIC1 till PEDFIC2 efter att ha behandlats med 40 mikrogram per kg och dag i PEDFIC1 utan att få något s-gallsyresvar. Fyra (44 procent) av dessa patienter hade ett s-gallsyresvar efter 24 veckors behandling med 120 mikrogram odeixibat i PEDFIC2. Sammantaget anser TLV att viss osäkerhet råder för behandlingseffekten över de två doseringarna av odeixibat, men tillgängliga uppgifter från PEDFIC2 motverkar osäkerheten. I takt med att odeixibat används över längre tid förväntas denna osäkerhet minska.

Preliminära data har tillkommit till stöd för den potentiellt sjukdomsmodifierande effekten av odeixibat. Dessa data baseras också på PEDFIC-studierna, delvis i en indirekt jämförelse med externa kontroller som inte behandlats med odeixibat (OvEC-studien). Här visar kombinerade data från PEDFIC1 och PEDFIC2 på ett samband mellan sänkta s-gallsyrevärden vid vecka 24 och överlevnad av den medfödda levern under en uppföljningsperiod på maximalt tre år hos odeixibatbehandlade patienter. Den indirekta jämförelsen med externa kontroller i OvEC-studien indikerar en bättre händelsefri överlevnad (lägre förekomst av kirurgisk gallavledning, levertransplantation eller död) för odeixibatbehandlade patienter över maximalt tre och ett halvt års uppföljning. Utöver de redan nämnda osäkerheterna beträffande PEDFIC2 omfattade även dessa analyser relativt få patienter, ett stort bortfall av patienter över tid och få utfallshändelser. För OvEC-studien är det oklart om skillnaderna mellan odeixibat- och kontrollkohorten avseende baslinjekaraktäristika utjämnades med hjälp av de propensity score-metoder som användes. Därmed finns risk för att störfaktorer har en kvarvarande påverkan på resultaten, även om deras påverkan sannolikt skulle behöva vara omfattande för att helt utjämna den observerade relativa fördelen för odeixibat avseende bättre överlevnad av den medfödda levern.

En stor andel av deltagarna som behandlades med placebo eller odeixibat i den pivotala kliniska studien fortsatte behandling med BUV (off-label-läkemedel såsom UDCA och rifampicin) under studietiden. TLV anser därför att resultaten från den pivotala studien är representativa för att bedöma den relativa effekten mellan odeixibat och inget tillägg till BUV.

Den pivotala kliniska studien inkluderade enbart patienter med PFIC typ 1 eller typ 2. I den pågående PEDFIC2-studien inkluderas även andra subtyper, såsom PFIC typ 3. Det finns preliminära resultat från PEDFIC2 för fem patienter med PFIC typ 3 som hade inkluderats fram till databrytpunkten den 15 juli 2020. Tillgängliga resultat visar att de fem patienterna hade en betydande genomsnittlig sänkning av s-gallsyrevärden jämfört med baslinjen och en hög genomsnittlig andel positiva prurituskattningar över de 12 första veckornas behandling med odeixibat [18]. TLV konstaterar att uppgifter om klinisk effekt för odeixibat hos patienter med PFIC typ 3 är begränsade och därmed kan anses vara behäftade med mycket hög osäkerhet. Enligt EMA är det dock möjligt att extrapolera de kliniska data som främst omfattar PFIC typ 1 och typ 2 till en bredare PFIC-population. Extrapoleringen är möjlig eftersom alla PFIC-patienter delar bakomliggande sjukdomsmekanism såtillvida att IBAT-receptorn, genom vilken odeixibat verkar, är gemensam för alla patienter [2].

Det är mycket osäkert om en lika stor andel patienter svarar på behandling med odeixibat och kirurgisk gallavledning eftersom det underlag som företaget har lämnat in utgörs av en indirekt jämförelse. Andelen externa kontrollpatienter som svarar på kirurgisk gallavledning baserat på data från den indirekt jämförande OvEC-studien är i paritet med den andel odeixibatbehandlade patienter som hade ett s-gallsyresvar i den pivotala studien. Företaget redovisar dock inga resultat avseende effekt på s-gallsyror och pruritus för odeixibat i jämförelse med kirurgisk gallavledning från OvEC-studien. Företaget har meddelat att uppdaterade resultat från OvEC väntas under 2025.

**TLV:s bedömning:** I den pivotala kliniska fas III-studien uppnåddes 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) av cirka en tredjedel av PFIC-patienterna som behandlades med odeixibat. Inga patienter som behandlades med placebo uppnådde det primära effektmåttet. Även för det viktigaste sekundära effektmåttet, andel positiva pruritusskattningar på patientnivå över 24 veckors behandling, observerades skillnader mellan behandlingsarmarna som var till fördel för odeixibat.

TLV bedömer att behandling med odeixibat har bättre effekt än inget tillägg till bästa understödande vård avseende minskning av s-gallsyror och förbättring av pruritus hos patienter med PFIC. TLV bedömer att det råder hög osäkerhet för varaktigheten av effekten och dess betydelse för sjukdomsprogression med avseende på om odeixibat påverkar behovet av kirurgisk gallavledning och fördröjer tiden till levertransplantation. Trots osäkerheten avseende långtidseffekten bedömer TLV att den samlade evidensen från det underlag som företaget har lämnat in ger tillräckligt stöd för att anta att effekten av odeixibat är kliniskt relevant.

Det saknas direkt jämförande studier för att bedöma effekten av odeixibat jämfört med kirurgisk gallavledning. Företaget har lämnat in en indirekt jämförande studie där nivån av sänkning av s-gallsyror översätts till andel patienter som svarar på kirurgisk gallavledning. Den skattade andelen patienter som svarar på kirurgisk gallavledning enligt den indirekta studien är i paritet med den andel odeixibatbehandlade patienter som hade ett s-gallsyresvar i den pivotala studien.

Företaget redovisar inte några resultat avseende sänkning av s-gallsyror och förbättring av pruritus för behandling med odeixibat i jämförelse med kirurgisk gallavledning.

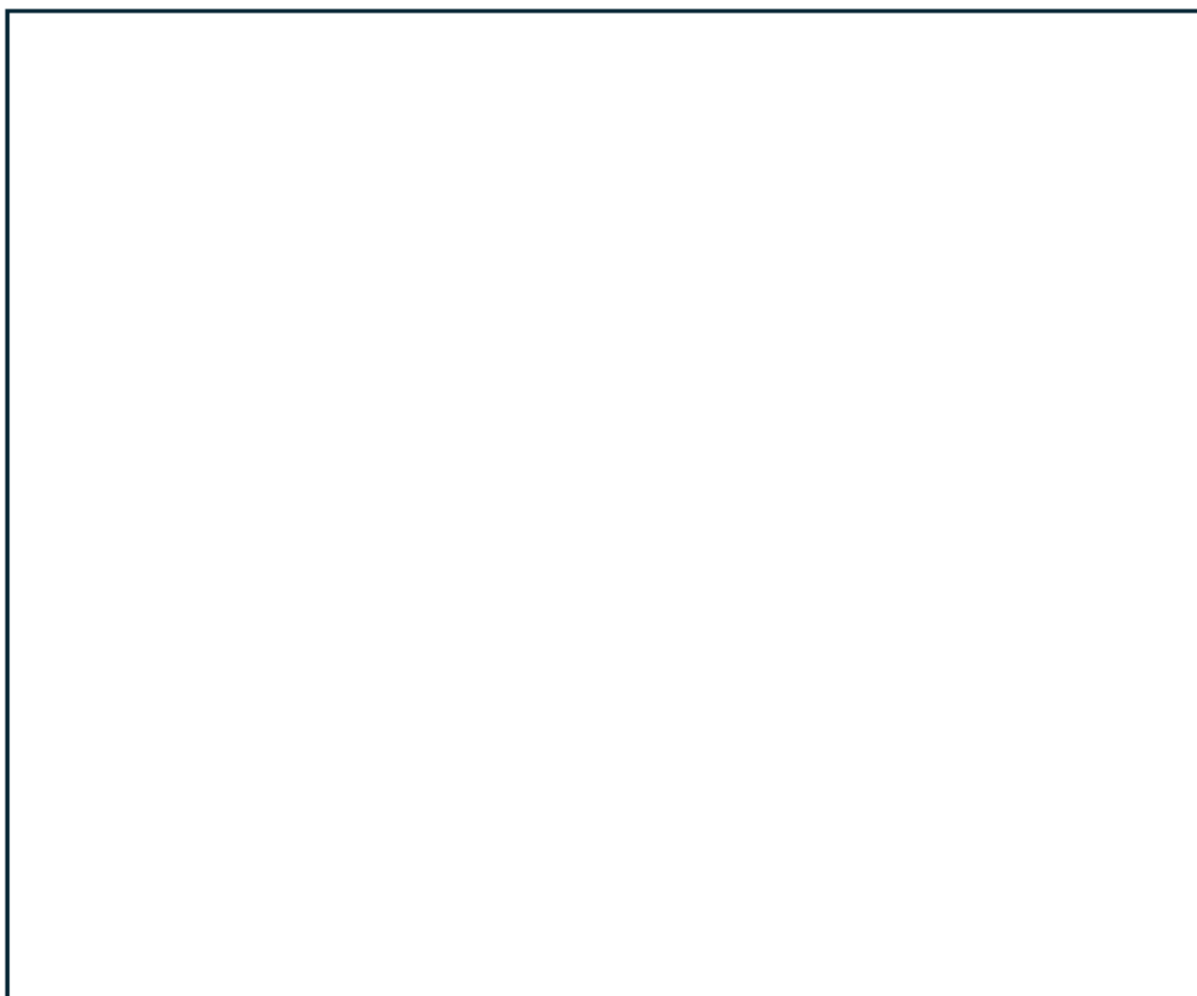
TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet för den kliniska effekten av odeixibat i jämförelse med kirurgisk gallavledning. Trots detta, bedömer TLV att behandling med odeixibat har fördelar jämfört med kirurgisk gallavledning, som färre komplikationer och mindre inverkan på patientens livskvalitet.

## 7 Hälsöekonomi

---

### 7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk analys där kostnader och effekter (QALYs) för behandling med Bylvay jämförs med inget tillägg till bästa understödjande vård, BUUV, för patienter där kirurgisk gallavledning inte är lämplig, alternativt kirurgisk gallavledning som tillägg till BUUV för patienter där kirurgisk gallavledning är lämplig. De två jämförelsealternativen är därför kombinerade och den hälsoekonomiska analysen resulterar i en enda kvot för kostnads-effektivitet (ICER). Analysen baseras på en Markovmodell (-----  
-----  
-----  
-----)



Figur 6: Företagets hälsoekonomiska modellstruktur (-----  
-----  
-----)

(-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----)

(-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----)

(-----  
-----  
-----  
-----  
-----)

I modellen antas att andelen män och kvinnor är lika stora (50 procent). Modellering sker över patientens hela livstid med modelleringsstart vid 0,5 år och en maximal livstid på 100 år. En cykellängd på ett år används och företaget motiverar valet av cykellängd med att den är relevant för att fånga progression och behandlingsmönster för sjukdomen. Halvcykelkorrigering används så att förflyttningar mellan hälsotillstånd antas ske mitt i aktuell cykel. Alla kostnader och effekter diskonteras med tre procent.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur innefattar samtliga relevanta hälsotillstånd förknippade med sjukdomsförloppet för patienter med PFIC och att strukturen därför lämpar sig för modellering av sjukdomen. TLV noterar att kirurgisk gallavledning endast modelleras i jämförelsearmen och redovisar känslighetsanalyser där effekten av detta antagande utvärderas.

## 7.2 Effektmått

### 7.2.1 Klinisk effekt

I den pivotala kliniska studien PEDFIC<sub>1</sub> utgör andelen patienter med s-gallsyresvar primärt utfallsmått och andelen positiva pruritusskattningar det viktigaste sekundära utfallsmåttet (se även avsnitt 6.1). Förekomsten av pruritus antas påverka patientens livskvalitet. Minskning av s-gallsyrevärden antas däremot utgöra ett surrogatmått där den önskade effekten – minskad negativ påverkan på levern – är långsiktig. I modellen används inte dessa utfallsmått, i stället gör företaget antaganden om hur stor andel av patienter som förlorar behandlingssvar i varje cykel och denna andel flyttas till motsvarande hälsotillstånd utan behandlingssvar. I Figur 6 motsvaras dessa förflyttningar av pil nummer ett (förlorat behandlingssvar på Bylvay) respektive fyra (förlorat behandlingssvar på kirurgisk gallavledning).

Övergångssannolikheter mellan modellens hälsotillstånd är sammanfattade i Tabell 5.

Tabell 5: Övergångssannolikheter i den hälsoekonomiska modellen

--

**TLV:s diskussion**

Frekvensen av behandlingsavslut med Bylvay är av särskild betydelse för modellresultaten. TLV anser att flera olika antaganden är möjliga baserat på frekvensen av behandlingsavslut på grund av biverkningar observerade för olika subgrupper i PEDFIC1 och PEDFIC 2:

- (-----  
-----  
-----  
-----)
- (-----  
-----)
- (-----  
-----)
- (-----  
-----)





## 7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteteten är i första hand kopplad till sjukdomens progression, det vill säga ett försämrat hälsotillstånd ger en lägre livskvalitetsvikt. I företagens grundscenario används livskvalitetsmått från litteraturen hämtade från närliggande sjukdomstillstånd i avsaknad av PFIC-specifika vikter. Modellen möjliggör att vikterna hämtas från någon av fyra källor, "vinjettstudie", "vinjettstudie med extra livskvalitetreduktion för stomipåsen", "PEDFIC1 CFB" eller litteraturen. Vikterna i PEDFIC 1 CFB baseras på patienter från den pivotala studien medan litteraturvikterna tagits fram till sjukdomar liknande PFIC. Vignettestudierna utfördes i England där hälsostadier förklarades för ett urval av den engelska allmänheten och vikterna representerar alltså en värdering från ett genomsnitt av en engelsk population.

I Tabell 6 är samtliga fyra alternativ listade samt referenser till litteraturkällor som använts för respektive vikt.

Tabell 6: Livskvalitetsvikter i den hälsoekonomiska modellen

Hälsotillstånd	Vinjettstudie	Vinjettstudie med extra avdrag för stomipåse	PEDFIC 1 CFB * analys	Litteratur (används i företagens grundscenario)	
	Vikt	Vikt	Vikt	Vikt	Källa
(----- -----)	(-----)	(-----)	(-----)	(-----)	(----- -----)
(----- ----- -----)	(-----)	(-----)	(-----)	(-----)	(----- -----)
(----- ----- -----)	(-----)	(-----)	(-----)	(-----)	(----- ----- ----- -----)
(----- ----- -----)	(-----)	(-----)	(-----)	(-----)	(----- ----- -----)
(----- -----)	(-----)	(-----)	(-----)	(-----)	(-----)
(----- -----)	(-----)	(-----)	(-----)	(-----)	(-----)

\*CFB = Change from Baseline

### TLV:s diskussion

(-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----)

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att livskvalitetsvikterna från den kliniska studien PEDFIC1 CFB har högre evidens och använder därför dessa i myndighetens grundscenario. TLV varierar vald källa för livskvalitetsvikterna i känslighetsanalyser för att visa hur resultatet påverkas.

## 7.3 Kostnader

### 7.3.1 Kostnader för läkemedlet

#### *Bylvay*

Ansökt pris för Bylvay är 25 210,22 kronor (AUP) i styrkan 200 µg, 50 372,19 kronor i styrkan 400 µg, 74 944,79 kronor i styrkan 600 µg och 148 589,58 kronor i styrkan 1200 µg för förpackningar om 30 kapslar.

Läkemedelskostnaden per patient och år beror på patientens kroppsvikt och vilken dos som används, se Tabell 1 och Tabell 2. Detta motsvarar en årlig läkemedelskostnad på cirka 1,8 miljoner kronor för en patient som väger 30 kg och behandlas med låg dos respektive cirka 5,4 miljoner kronor vid behandling med hög dos (120 µg/kg/dag), se Tabell 7.

I modellen antas att patienter behandlas med låg dos initialt men det är möjligt att utvärdera titrering till hög dos om behandlingssvar uteblir. Patientvikterna är hämtade från en studie på vikt för den allmänna befolkningen [29] där den tionde percentilen används för att fånga upp faktumet att patienter med PFIC är kortväxta och har vårt att öka i vikt på ett normalt vis under uppväxten.

Företaget antar att behandlingen är livslång eller fram till dess att behandlingsavslut antas ske.

Tabell 7: Läkemedelskostnad per patient och år, AUP, SEK.

Produkt	Pris per förpackning (AUP)	Styrka	Rekommenderad dosering enligt SPC	Kapslar per administreringstillfälle*	Läkemedelskostnad per patient och år*
Bylvay (odevixibat)	25 210,22 kr	200 µg	40 µg/kg/dag	6	1 841 607 kr
	50 372,19 kr	400 µg		3	1 839 844 kr
	74 944,79 kr	600 µg	120 µg/kg/dag	6	5 474 717 kr
	148 589,58 kr	1200 µg		3	5 427 234 kr

\*Baserat på en genomsnittlig patientvikt på 30 kg.

#### *Bästa understödjande vård*

Läkemedelskostnader för patienter som behandlas med bästa understödjande vård redovisas i Tabell 8. Kostnaderna appliceras i modellen för patienter på behandling med Bylvay samt för patienter på bästa understödjande vård.

Tabell 8: Läkemedelskostnad bästa understödjande vård per patient och år, AUP, SEK.

Produkt	Pris per förpackning (AUP)	Styrka	Rekommenderad dosering enligt SPC	Kapslar per förpackning	Andel patienter	Läkemedelskostnad per patient och år*
UDCA **	241,49 kr	250 mg	12 mg/kg kroppsvikt	100 st	95%	1 270,20 kr
Kolestyramin (barn)	298,70 kr	4 000 mg	4 000 mg	50 st	37,5%	2 182,00 kr
Kolestyramin (vuxen)			6 000 mg			3 273,01 kr
Rifampicin (barn)	1 052,75 kr	300 mg	10 mg/kg kroppsvikt	100 st	66%	3 845,10 kr
Rifampicin (vuxen)			450 mg			5 767,75 kr
Naltrexone	226,96 kr	50 mg	2 mg/kg kroppsvikt	28 st	10%	3 552,60 kr

\*Baserat på en genomsnittlig patientvikt på 30 kg.

\*\*UDCA=ursodeoxicholsyra

### 7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Enhetskostnader för de procedurer som ingår i kirurgisk gallavledning och levertransplantation listas i Tabell 9 respektive Tabell 10. Kirurgisk gallavledning antas bara vara relevant för

patienter i jämförelsearmen medan levertransplantation är det sista behandlingsalternativet i båda armarna.

Tabell 9: Kostnader för kirurgisk gallavledning, SEK.

Procedur	Enhetskostnad	Andel patienter	DRG-kod	Källa
Kirurgisk gallavledning – huvudoperation	137 495 kr	100%	G06C Gallväg-sop u bara kolecystekt K	Enligt NordDRG 2024 [30]
Kirurgisk gallavledning – re-operation	137 495 kr	67%	G06C Gallväg-sop u bara kolecystekt K	
Behandling av infektion	63 834 kr	43%	S20C Postop/post-traum infection K	
Operation av framfall	11 126 kr	7%	F09O Mindre tarmoperation O	

Tabell 10: Kostnader för levertransplantation, SEK.

Procedur	Enhetskostnad	DRG-kod	Källa
Levertransplantation	1 065 122 kr	G01N Levertransplantation	Enligt NordDRG 2024 [30]
Total kostnad för de två åren efter levertransplantation	121 584 kr	G06C Gallvägsop u bara kolecystekt K	Folkhälsomyndigheten [31], SCB [32]

I modellen inkluderas även kostnader för immunosuppressiva läkemedel, vårdbesök, uppföljningstester samt behandling av biverkningar. Dessa kostnader appliceras relativt lika i de två behandlingsarmarna och har liten inverkan på modellresultaten.

### 7.3.3 Indirekta kostnader

I modellen inkluderas indirekta kostnader i form av produktionsförluster för anhöriga. Kostnaderna antas fram till dess att barnet fyller 18 år och appliceras i motsvarande modellcykler (mellan ålder 0,5 år och ålder 17,5 år). Antaganden avseende dessa kostnader redovisas i Tabell 11.

Tabell 11: Antaganden gällande indirekta kostnader, SEK.

Årslön anhörig	Antal anhöriga per hushåll	Andel av befolkningen i arbete	Källor
495,000 kr	1,58	78,2%	SCB [33-35]
Hälsotillstånd	Produktionsförlust	Källa	Årlig kostnad
Bästa understödande vård	45,6%	Albireo litteraturoversikt [36]	278 666 kr
Kirurgisk gallavledning utan behandlingssvar			139 333 kr
Bylvaybehandling med behandlingssvar	22,8%		
Kirurgisk gallavledning med behandlingssvar			

### TLV:s diskussion

Kostnaden för Bylvay är den dominerande kostnadsposten och drivande för modellresultaten. De kliniska studierna har studerat två olika styrkor, 40 och 120 µg/kg kroppsvikt och dag, och utvärderat effekten av dessa dels separat, dels avseende titrering när behandlingssvar uteblir på den lägre doseringen. Eftersom kostnaden varierar beroende på styrkan blir det avgörande för resultaten att modelleringen baseras på den lägre doseringen 40 µg/kg och dag. Den högre doseringen enligt Tabell 7 kommer att ha viss inverkan på den kliniska effekten – men om den högre dosen skulle användas i klinisk praxis blir kostnadseffektiviteten kraftigt försämrad.

Kostnaderna för de kirurgiska ingreppen kirurgisk gallavledning och levertransplantation påverkar i första hand patienter i jämförelsearmen. Kirurgisk gallavledning antas bara erhållas av patienter i jämförelsearmen och eftersom levertransplantation är vanligare och sker i tidigare ålder i jämförelsearmen, blir dessa kostnader betydligt högre där.

Företaget inkluderar antaganden om reducerat pris på Bylvay dels efter 15 år (en minskning av priset med 7,5 procent), dels efter 20 år då patentet antas gå ut och en prissänkning med 80 procent antas bli relevant och kostnader för produktionsförluster för anhöriga. TLV inkluderar inte dessa kostnader i sitt grundscenario.

**TLV:s bedömning:** TLV antar, i likhet med företaget, att den lägre doseringen med Bylvay är den som till övervägande del kommer att användas i svensk klinisk praxis. TLV gör heller inga avvikande bedömningar avseende enhetskostnader, användning av läkemedel eller avseende resursutnyttjande. Däremot väljer TLV att exkludera besparingar från 15-årsregeln, besparingar när patentet antas gå ut efter 20 år och de kostnader som antas uppstå som en följd av produktionsförluster för anhöriga.

## 8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för Bylvay som behandling för PFIC, jämfört med inget tillägg till BUV alternativt kirurgisk gallavledning som tillägg till BUV, till cirka (-----).

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för Bylvay som behandling för PFIC, jämfört med inget tillägg till BUV alternativt kirurgisk gallavledning som tillägg till BUV, till cirka 3,5 miljoner kronor.

### 8.1 Företagets grundscenario

#### 8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Patienternas startålder i modellen är 0,5 år och simuleringen pågår fram till patienten avlider eller som längst i 100 år.
- Jämförelsealternativet är BUV följt av kirurgisk gallavledning alternativt endast BUV för patienter där kirurgisk gallavledning inte är som lämplig.
- Den årliga frekvensen av behandlingsavslut antas vara (-----).
- Livskvalitetsvikter hämtas från litteraturen.
- Doseringen av Bylvay är låg dos 40 µg/kg kroppsvikt och dag för alla patienter. Ingen titrering till 120 µg/kg och dag sker.
- Produktivitetstförluster för förlorad arbetsinkomst appliceras i båda behandlingsarmarna.
- Kostnadsänkningar i Bylvayarmen antas som följd av antagna prissänkningar efter 15 år och som följd av patentets utgång efter 20 år.
- Alla kostnader och effekter diskonteras med tre procent.
- Modellens tidshorisont är livstid.

#### 8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för Bylvay i jämförelse med inget tillägg till BUV alternativt kirurgisk gallavledning som tillägg till BUV till cirka (-----).

Tabell 12: Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges

	Bylvay	BUV och kirurgisk gallavledning eller endast BUV	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	(-----)	(-----)	(-----)
Kostnader för läkemedelsadministrering	(-----)	(-----)	(-----)
Övriga sjukvårdskostnader inklusive kirurgiska ingrepp	(-----)	(-----)	(-----)
Produktivitetstförluster	(-----)	(-----)	(-----)
Kostnader, totalt	(-----)	(-----)	(-----)
Levnadsår (odiskonterade)	(----)	(----)	(----)
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	(----)	(----)	(----)
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			(-----)

#### 8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Enligt företaget har modellens tidshorisont och den årliga frekvensen av behandlingsavslut från Bylvay störst påverkan på resultatet.

Tabell 12 Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
<b>Företagets grundscenario</b>		(-----)	(---)	(-----)
Modellhorisont (livstid)	10 år	(-----)	(---)	(-----)
	25 år	(-----)	(---)	(-----)
	50 år	(-----)	(---)	(-----)
	75 år	(-----)	(---)	(-----)
Diskonteringsränta kostnader och effekter (3%; 3%)	Kostnader 5% Effekter 5%	(-----)	(---)	(-----)
	Kostnader 3% Effekter 0%	(-----)	(---)	(-----)
Årlig frekvens av behandlingsavslut Bylvay (-----)	(-----)	(-----)	(---)	(-----)
	(-----)	(-----)	(---)	(-----)
Livskvalitetsavdrag anhörig (inkluderade)	Exkluderade	(-----)	(---)	(-----)
Produktivitetförluster (inkluderade)	Exkluderade	(-----)	(---)	(-----)
Källa för livskvalitetsvikter (litteraturen)	PEDFIC1	(-----)	(---)	(-----)
Kostnader för biverkningar (inkluderade)	Exkluderade	(-----)	(---)	(-----)
Prissänkning på Bylvay efter 15 år (7,5%)	0,0%	(-----)	(---)	(-----)
Prissänkning på Bylvay efter 20 år (80,0%)	0,0%	(-----)	(---)	(-----)

## 8.2 TLV:s grundscenario

### 8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

De antaganden som skiljer TLV:s grundscenario från företagets är följande:

- Den årliga frekvensen av behandlingsavslut från Bylvay antas till (-----) (se avsnitt 7.2.1).
- Titring till den högre dosen 120 µg/kg kroppsvikt och dag antas för patienter som inte svarar på den lägre dosen 40 µg/kg kroppsvikt och dag (se avsnitt 7.3.1).
- Livskvalitetsvikter hämtade från PEDFIC1 CFB.
- Livskvalitetsavdrag för anhöriga används inte.
- Produktivitetförluster för förlorad arbetsinkomst beaktas inte.
- Kostnadssänkningar i Bylvayarmen som följd av antagna prissänkningar efter 15 år och som följd av patentets utgång efter 20 år beaktas inte.

### 8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

Tabell 13 Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, AUP, SEK.

	Bylvay	BUV och kirurgisk gallavledning eller endast BUV	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	13 337 239 kr	200 989 kr	13 136 249 kr
Administreringskostnader	8 003 kr	0 kr	8 003 kr
Övriga sjukvårdskostnader inklusive kirurgiska ingrepp	1 481 792 kr	1 945 751 kr	-463 959 kr
Produktivitetförluster	0 kr	0 kr	0 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>14 827 034 kr</b>	<b>2 146 740 kr</b>	<b>12 680 294 kr</b>
Levnadsår (odiskonterade)	67,63	56,25	11,37

	Bylvay	BUV och kirurgisk gallavledning eller endast BUV	Skillnad (ökning/minskning)
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	19,55	15,94	3,61
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>3 513 029 kr</b>

### 8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Enligt TLV har modellens tidshorisont och diskonteringsräntan störst påverkan på resultatet. Det är tänkbart att kirurgisk gallavledning i klinisk praxis skulle erbjudas patienter även i Bylvayarmen. En sådan analys medges inte av företagets modellstruktur och TLV har analyserat tänkbara konsekvenser i två känslighetsanalyser i slutet av tabellen.

Tabell 14 TLV:s känslighetsanalyser, AUP, SEK

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
<b>TLV:s grundscenario</b>		<b>12 680 294 kr</b>	<b>3,61</b>	<b>3 513 029 kr</b>
Modellhorisont (livstid)	10 år	3 587 907 kr	1,00	3 588 096 kr
	20 år	7 989 798 kr	1,78	4 498 998 kr
Diskonteringsränta kostnader och effekter (3%; 3%)	Kostnader 0% Effekter 0%	24 206 192 kr	9,68	2 500 630 kr
	Kostnader 5% Effekter 5%	3 879 614 kr	2,35	3 879 614 kr
	Kostnader 3% Effekter 0%	1 309 943 kr	9,68	1 309 943 kr
Årlig frekvens av behandlingsavslut Bylvay (-----)	(-----)	(-----)	(---)	(-----)
	(-----)	(-----)	(---)	(-----)
	(----- --)	(-----)	(---)	(-----)
Livskvalitetsavdrag anhörig (exkluderade)	Inkluderade	12 680 294 kr	4,17	3 043 373 kr
Källa för livskvalitetsvikter (PEDFIC1)	Litteraturen	12 680 294 kr	4,32	2 935 054 kr
	Vinjettstudie	12 680 294 kr	1,60	7 941 549 kr
	Vinjettstudie med extra avdrag för stomipåse	12 680 294 kr	1,92	6 590 440 kr
Patienters medelvikt (10:e percentilen)	25:e percentilen	12 697 921 kr	3,61	3 517 912 kr
Sannolikhet att patienter i jämförelsearmen svarar på kirurgisk gallavledning (åldersberoende)	0,0%	12 658 946 kr	3,74	3 384 118 kr
Jämförelse med endast BUV	Kombinerat jämförelsealternativ	12 638 629 kr	3,78	3 347 931 kr

### Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Medelhög	Den hälsoekonomiska modellstrukturen speglar sjukdomsförloppet. Det är tänkbart att kirurgisk gallavledning i klinisk praxis skulle erbjudas även patienter i Bylvayarmen vilket modellen inte medger. Valet mellan att inkludera eller att inte inkludera kirurgisk gallavledning i TLV:s grundscenario har begränsad påverkan på de hälsoekonomiska resultaten.

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
		Långtidsstudier med robusta resultat avseende Bylvaybehandlingens effekt på överlevnad av den medfödda levern och mortalitet saknas.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Frekvens av behandlingsavslut med Bylvay	Mycket hög	TLV bedömer att det är osäkert hur stor frekvensen av behandlingsavslut från Bylvay kommer vara i svensk klinisk praxis. Den årliga frekvensen av behandlingsavslut från Bylvay har stor påverkan på modellresultaten.
ii) Hälsorelaterad livskvalitet	Låg	Antaganden rörande livskvalitetsvikter påverkar modellresultaten i viss mån.
iii) Behandlingseffekt uttryckt i överlevnad av den medfödda levern och mortalitet	Hög	I den hälsoekonomiska analysen antas behandlingen med Bylvay ha en tydlig effekt på s-gallsyranivån. Det är osäkert i vilken grad denna effekt kan kopplas till långsiktig påverkan på levern och i vilken grad Bylvay skjuter upp behov av kirurgisk gallavledning och levertransplantation eftersom långtidsstudier med robusta resultat avseende detta saknas.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	Medelhög	Den skattade frekvensen av behandlingsavslutens påverkan på totalkostnaden och bristen på robusta långtidsresultat är de huvudsakliga källorna till osäkerhet.

### 8.3 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för behandling med Bylvay jämfört med inget tillägg till BUV alternativt kirurgisk gallavledning i tillägg till BUV till cirka 3,5 miljoner kronor. I TLV:s grundscenario genereras en QALY-vinst på 3,61, vilket är något högre än i företagets grundscenario. Detta beror på att fler patienter står på behandling under längre tid som följd av antagandet om lägre frekvens av behandlingsavslut.

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är hög. Denna bedömning grundar sig i såväl behandlingseffekt som den hälsoekonomiska analysen. Behandlingseffekten är svårbedömd främst beroende på avsaknad av långtidsstudier med robusta resultat avseende Bylvays effekt över tid samt på överlevnad av den medfödda levern. Vidare är frekvensen av behandlingsavslut från Bylvay drivande för modellresultaten. En hög frekvens av behandlingsavslut ger förväntad negativ behandlingseffekt men medför också att det uppstår en så stor kostnadsbesparing att kostnaden per vunnet QALY sjunker kraftigt. TLV bedömer av dessa skäl att beslutsosäkerheten sammantaget är medelhög.

Företaget har anfört att det föreligger skäl att acceptera en högre kostnad än vad TLV vanligtvis gör.

TLV har i några tidigare ärenden accepterat en högre kostnad per vunnet QALY än vad myndigheten vanligtvis gör i förhållande till det aktuella tillståndets svårighetsgrad (exempelvis dnr 1967/2015 och 1082/2024). TLV har i dessa ärenden konstaterat att det under särskilda förutsättningar kan vara rimligt att ett medicinskt tillstånd sällsynt motiverar en högre kostnad i förhållande till nyttan av läkemedlet, samt att förutsättningarna är att det ska vara ett mycket svårt sjukdomstillstånd, mycket god behandlingseffekt och att det saknas andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ.



Enbart det förhållande att ett läkemedel har status som sär läkemedel enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1441/2000 av den 16 december 1999 om sär läkemedel medför dock inte att det finns skäl för TLV att acceptera en högre kostnad än vanligt.

PFIC är ett sällsynt, progredierande tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Företaget uppger att patientgruppen för närvarande omfattar 25–40 patienter, med en skattad årlig incidens på 1–2 patienter. Företaget bedömer att upp till (--) patienter årligen kan vara aktuella för behandling med Bylvay. TLV finner inga skäl att ifrågasätta företagets uppgifter. För närvarande finns inga tillgängliga farmakologiska behandlingsalternativ till Bylvay. Läkemedlet Livmarli godkändes i juli 2024 för behandling av PFIC i EU, men marknadsförs ännu inte i Sverige. De farmakologiska behandlingsalternativen för patienter med PFIC är således mycket begränsade och behovet av nya behandlingar är stort.

Vad gäller den kliniska effekten konstaterar TLV att det i den placebokontrollerade kliniska fas III-studien observerades både minskade s-gallsyrevärden och förbättrad klåda över 24 veckors behandling. Det är osäkert hur länge Bylvays effekt avseende dessa utfallsmått varar, mot bakgrund av att endast preliminära resultat från en enkelarmad förlängningsstudie, i kombination med uppgifter från den placebokontrollerade studien, finns tillgängliga. Dock indikerar tillgängliga resultat en ihållande, fördelaktig effekt avseende s-gallsyrevärden och klåda under cirka 1,8 års behandling med Bylvay. Även de uppgifter som företaget lämnat in avseende leveröverlevnad och andra kliniskt relevanta, långsiktiga utfallsmått är preliminära samt omfattar få patienter. Uppgifterna kommer dels från de två nämnda kliniska studierna, dels från en indirekt jämförelse där externa kontroller matchas till patienter som behandlats med Bylvay. Resultaten ska betraktas som osäkra, men tyder på att behandling med Bylvay är förknippad med förlängd överlevnad av den medfödda levern, det vill säga förlängd tid till levertransplantation. Resultaten baseras på drygt tre års uppföljning.

Sammantaget konstaterar TLV att det finns omständigheter som talar för att det föreligger skäl att acceptera en något högre kostnad för behandling av patienter med PFIC än vad TLV vanligtvis gör. Kostnaden per vunnet QALY för behandling med Bylvay är cirka 3,5 miljoner kronor i TLV:s grundscenario. Denna kostnad är väsentligt högre än vad TLV vanligtvis accepterar för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Under alla förhållanden är en så hög kostnad för användning av Bylvay inte rimlig. Mot bakgrund av ovanstående bedömer därför TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen inte är uppfyllda och att ansökan ska avslås.

## 9 Regler och praxis

---

### 9.1 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 accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 9.2 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.

## 10 Referenser

---

- [1] 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.
- [2] European Medicines Agency, "European Public Assessment Report (EPAR). Bylvay (odevixibat).", 2021. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bylvay-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bylvay-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- [3] A. Davit-Spraul, E. Gonzales, C. Baussan, and E. Jacquemin, "Progressive familial intrahepatic cholestasis," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 4, p. 1, 2009, doi: 10.1186/1750-1172-4-1.
- [4] A. Srivastava, "Progressive familial intrahepatic cholestasis," *J Clin Exp Hepatol*, vol. 4, pp. 25-36, 2014, doi: 10.1016/j.jceh.2013.10.005.
- [5] 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, pp. 170-8, 2010, doi: 10.1016/j.jhep.2010.01.034.
- [6] D. B. E. van Wessel, R. J. Thompson, T. Grammatikopoulos, A. Kadaristiana, I. Jankowska I, P. Lipinski, *et al.* "Factors associated with the natural course of disease in patients with FIC1-deficiency: The NAPPED-consortium," *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 68, Supplement 1, pp. 688-9, 2019.
- [7] D. B. E. van Wessel, R. J. Thompson, T. Grammatikopoulos, A. Kadaristiana, I. Jankowska, P. Lipinski, *et al.*, "The natural course of BSEP deficiency: Results from the global NAPPED-consortium," *Hepatology*, vol. 68, Supplement 1, pp. 117A-A118, 2018.
- [8] A. Mehl, H. Bohorquez, M. S. Serrano, G. Galliano, and T. W. Reichman, "Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children," *World J Transplant*, vol. 6, pp. 278-90, 2016, doi: 10.5500/wjt.v6.i2.278.
- [9] A. Baker, N. Kerkar, L. Todorova, B. M. Kamath, and R. H. J. Houwen, "Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis," *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, vol. 43, pp. 20-36, 2019, doi: 10.1016/j.clinre.2018.07.010.
- [10] K. Bjornland, M. Hukkinen, V. Gatzinsky, H. Arnell, M. P. Pakarinen, R. Almaas, *et al.* "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, pp. 341-346, 2021, doi: 10.1055/s-0040-1714657.
- [11] Ipsen Pharma, "Produktresumé Bylvay," 2024-02-16.
- [12] H. Arnell, N. Papadogiannakis, H. Zemack, A. S. Knisely, A. Nemeth, and B. Fischler, "Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion," *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 51, pp. 494-9, 2010, doi: 10.1097/MPG.0b013e3181df99d5.
- [13] A. Sahloul, E. Lainka, S. Kathemann, S. Swoboda, C. Droge, V. Keitel, *et al.* "Progressive familial intrahepatic cholestasis-outcome and time to transplant after biliary diversion according to genetic subtypes," *Front Surg*, vol. 10:1074229, 2023, doi: 10.3389/fsurg.2023.1074229.
- [14] N. Schukfeh, M. L. Metzelder, C. Petersen, M. Reismann, E. D. Pfister, B. M. Ure, *et al.* "Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis," *J Pediatr Surg*, vol. 47, pp. 501-5, 2012, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.08.010.
- [15] D. B. E. van Wessel, R. J. Thompson, E. Gonzales, I. Jankowska, B. I. Shneider, E. Sokal, *et al.* "Impact of genotype, serum bile acids, and surgical biliary diversion on native liver survival in FIC1 deficiency," *Hepatology*, vol. 74, pp. 892-906, 2021, doi: 10.1002/hep.31787.

- [16] D. B. E. van Wessel, R. J. Thompson, E. Gonzales, I. Jankowska, E. Sokal, T. Grammatikopoulos, *et al.* "Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency," *J Hepatol*, vol. 73, pp. 84-93, 2020, doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.007.
- [17] R. J. Thompson, H. Arnell, R. Artan, U. Baumann, P. L. Calvo, P. Czubkowski, *et al.*, "Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial," *Lancet Gastroenterol Hepatol*, vol. 7, pp. 830-842, 2022, doi: 10.1016/S2468-1253(22)00093-0.
- [18] R. J. Thompson, R. Artan, U. Baumann, P. L. Calvo, P. Czubkowski, B. Dalgic, *et al.* "Interim results from an ongoing, open-label, single-arm trial of odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis," *JHEP Rep*, vol. 5:100782, 2023, doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100782.
- [19] R. J. Thompson, Ö. Durmaz, T. Grammatikopoulos, A. Di Giorgi, Q. Ni, P. Stein, *et al.* "Long-term efficacy and safety of odevixibat in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: results with 96 weeks or more of treatment," *Annual meeting of the European Association for the study of the liver (EASL)*, Vienna, Austria, 2023.
- [20] Albireo, "Operational Statistical Analysis Plan: Analysis of the effect of odevixibat (A4250) versus external controls on clinical outcomes in children with PFIC, version 3.0," 2022.
- [21] B. Hansen, V. Valcheva, Q. Yu, D. B. E. van Wessel, R. J. Thompson, E. Gonzales, *et al.* "Analysis of long-term treatment effects of odevixibat on clinical outcomes in children with progressive familial intrahepatic cholestasis in odevixibat clinical studies vs external controls from the NAPPED database," *Annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL)*, Vienna, Austria, 2023.
- [22] L. N. Bull, L. Pawlikowska, S. Strautnieks, I. Jankowska, P. Czubkowski, J. L. Dodge, *et al.* "Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies," *Hepatol Commun*, vol. 2, pp. 515-528, 2018, doi: 10.1002/hep4.1168.
- [23] U. Baumann, V. Karam, R. Adam, C. Fondevila, A. Dhawan, E. Sokal, *et al.* "Prognosis of children undergoing liver transplantation: a 30-year European study," *Pediatrics*, vol. 150, 2022, doi: 10.1542/peds.2022-057424.
- [24] A. M. Kavallar, C. Mayerhofer, D. Aldrian, T. Okamoto, T. Muller, and G. F. Vogel, "Management and outcomes after liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: A systematic review and meta-analysis," *Hepatol Commun*, vol. 7, 2023, doi: 10.1097/HC9.000000000000286.
- [25] R. L. Fleurence and C. S. Hollenbeak, "Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application," *Pharmacoeconomics*, vol. 25, pp. 3-6, 2007, doi: 10.2165/00019053-200725010-00002.
- [26] 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, pp. 390-6 e3, doi: 10.1016/j.jpeds.2015.04.077.
- [27] S. P. Kini, L. K. DeLong, E. Veleadar, A. M. McKenzie-Brown, M. Schaufele, and S. C. Chen, "The impact of pruritus on quality of life: the skin equivalent of pain," *Arch Dermatol*, vol. 147, pp. 1153-6, 2011, doi: 10.1001/archdermatol.2011.178.
- [28] NICE, "Odevixibat for treating progressive familial intrahepatic cholestasis. Highly specialised technologies guidance, reference number: HST17," 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst17>
- [29] B. Werner and L. Bodin, "Growth from birth to age 19 for children in Sweden born in 1981: descriptive values," *Acta Paediatr*, vol. 95, pp. 600-13, 2006, doi: 10.1080/08035250600582822.
- [30] Socialstyrelsen, "Prospektiva sjukhusvikter för slutenvårds- och öppenvårdsgrupper i somatik, NordDRG 2024".
- [31] Folkhälsomyndigheten, "Hepatit B-vaccination som ett särskilt vaccinationsprogram – Hälsoekonomisk utvärdering," 2016.
- [32] SCB, "Konsumentprisindex, skuggindex samt index för huvudgrupper, årsmedelvärden," 2023.

- [33] SCB, "Antal personer efter hushållstyp, hushållsställning, ålder och kön. År 2011 - 2023," 2023.
- [34] SCB, "Antal och andel hushåll samt personer efter region och hushållsstorlek. År 2011 - 2023," 2023.
- [35] SCB, "Genomsnittlig månadslön inom regioner efter verksamhetsområde, överenskommen sysselsättningsgrad och kön. År 2021".
- [36] Albireo & Roboleo, "Caregiver burden related to the care of children with rare and ultra-rare diseases: Targeted literature review," 2021.

# 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.

**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.