

Medicinrådets anbefaling
vedrørende odevixibat til
behandling af progressiv
familiær intrahepatisk
kolestase

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 14. december 2022

Dokumentnummer 157914

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Odevixibat (Bylvay)

Indikation Behandling af progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos patienter i alderen 6 måneder og derover

Lægemiddelfirma Albireo AB

ATC-kode A05AX05

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 30. september 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 15. juni 2022

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 19. september 2022

Supplerende information fra ansøger modtaget 11. oktober 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 4. november 2022

Rådets anbefaling 14. december 2022

Sagsbehandlingstid 22 uger og 6 dage (160 dage).
Der har været clock-stop i perioden 19. september til 11. oktober 2022, fordi der var behov for at indhente supplerende data.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende leversygdomme



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** behandling med odeixibat til patienter med progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC).

PFIC er en sjælden leversygdom, hvor galde ophobes i lever og blod, fordi kroppens evne til at udskille galde til tarmen er begrænset. Det fører til invaliderende kløe, hæmmet vækst, risiko for leverkræft og leversvigt inden voksenalderen. De fleste patienter har brug for en levertransplantation inden voksenalderen.

Odeixibat gives i tillæg til den nuværende standardbehandling, der består af kløestillende lægemidler, tilskud af vitaminer samt energitilskud.

Medicinrådet vurderer, at odeixibat i kombination med nuværende standardbehandling kan medføre en reduktion i graden af kløe, en reduktion i niveauerne af galdesyre og en normalisering af børns vækst. Datagrundlaget for behandlingens effekt er dog meget usikkert, fordi odeixibat kun er undersøgt hos få patienter i en begrænset periode. Derfor er det ikke dokumenteret, om odeixibat udskyder tiden til levertransplantation.

Medicinrådet vurderer, at omkostningerne til behandlingen er for høje, og opfordrer ansøger til at vende tilbage med en betydeligt lavere pris.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet odevixibat til behandling af patienter med progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Albireo AB.

Progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC)

PFIC er en sjælden kolestatisk leversygdom, hvor galde ophobes i lever og blod, fordi kroppens evne til at udskille galden til tarmen er begrænset.

Symptomerne og sygdomsforløbet kan variere, men fælles for de fleste patienter er udbredt kløe, gulsot og forhøjede niveauer af galdesyre i serum (*serum bile acid*, SBA). Især kløe kan udvikle sig til at påvirke patienter i så alvorlig grad, at det får konsekvenser for søvn, indlæring og trivsel. Derudover har patienterne ofte problemer med vækst pga. hæmmet optag af fedtopløselige vitaminer fra tarmen. De fleste patienter får behov for en levertransplantation inden voksenalderen pga. leversvigt.

Sygdommen skyldes en sjælden genetisk mutation og rammer i gennemsnit 0-1 patienter i Danmark om året. Der lever aktuelt omkring 8 patienter i Danmark, hvoraf ■ stadig har deres oprindelige lever.

Odevixibat (Bylvay)

Odevixibat hæmmer den ileale galdesyretransportør (*ileal bile acid transport*, IBAT). Hæmningen fører til, at mindre galdesyre genabsorberes fra tyndtarmen.

Odevixibat er indiceret til behandling af PFIC hos patienter i alderen 6 måneder og derover. Den anbefalede dosis er 40 µg/kg kropsvægt dagligt. Lægemidlet skal indtages peroralt om morgenen. Dosis kan ifølge EMAs produktresumé øges til 120 µg/kg kropsvægt dagligt, hvis et tilstrækkeligt klinisk respons ikke er opnået efter tre måneders behandling. Medicinrådet forventer, at ■ patienter vil være kandidater til behandling med odevixibat i Danmark. Behandlingen skal gives så længe patienten har respons, og Medicinrådet har derfor opstillet kriterier for dosisøgning og stopkriterier.

Nuværende behandling i Danmark

I dansk klinisk praksis er *standard of care* (SoC) at lindre kløen og sikre tilstrækkelig ernæring. For at lindre kløen bruges ursodeoxycholsyre (UDCA), rifampicin, naltrexon og colestyramin. Patienter med PFIC modtager også vitamintilskud med fedtopløselige vitaminer og har en diætist tilknyttet, så længe de vokser.

Hvis kløen er uudholdelig på trods af behandling med kløestillende lægemidler, tilbydes patienter en operation med det formål at lede galden udenom tarmen, så galden ikke optages i blodet igen fra tarmen (*surgical biliary diversion*, SBD). I Danmark tilbydes



ekstern dræning af galdeblæren med galdestomi (*partiel external biliary diversion*, PEBD). Ingen patienter i Danmark har endnu taget imod tilbuddet om PEBD, fordi behandlingen giver gener, herunder et højt stomioutput, som kan påvirke patienternes livskvalitet. Derudover kan det være nødvendigt at gentage operationen, og det er ikke alle patienter, der har gavn af behandlingen. Operationen anses derfor som en sidste mulighed før levertransplantation blandt et udsnit af patienterne. Dette er i modsætning til odeixibat, som er tiltænkt tidlig behandling af alle patienter med SBA ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$.

Uanset subtypen af PFIC og hvilken gavn patienterne har af kløestillende medicinsk behandling eller PEDB, får de fleste patienter behov for levertransplantation inden voksenalderen pga. leversvigt. I de fleste tilfælde medfører dette, at galde igen kan ledes fra leveren ud i tarmen, og at symptomerne aftager.

Effekt og sikkerhed

Odeixibat + SoC i doserne 40 $\mu\text{g/kg}$ dagligt og 120 $\mu\text{g/kg}$ dagligt er undersøgt i det dobbeltblindede, placebokontrollerede studie PEDFIC1 samt i et open-label opfølgende studie, PEDFIC2, hvor alle patienter fik 120 $\mu\text{g/kg}$ odeixibat dagligt.

PEDFIC1-studiet viste, at 40 $\mu\text{g/kg}$ odeixibat dagligt + SoC reducerer kløen i et klinisk relevant omfang blandt 28,2 %-point (95 % CI: 9,8; 46,4) flere patienter end behandling med placebo + SoC (58,3 % SE: 6,2 vs. 28,4 % SE: 5,2). Samtidig medfører 40 $\mu\text{g/kg}$ odeixibat dagligt + SoC, at 43,5 %-point (95 % CI: 22,9; 65,5) flere opnår SBA-respons, defineret som en 70 % reduktion i SBA eller SBA ≤ 70 $\mu\text{mol/L}$, sammenlignet med placebo + SoC. Det er usikkert, om reduktionen i SBA betyder, at tiden til levertransplantation udskydes. På baggrund af odeixibats virkningsmekanisme samt naturhistoriske data for patienter med PFIC, der viser en sammenhæng mellem reduktion i SBA og risikoen for levertransplantation, finder Medicinrådet det sandsynligt, at odeixibat kan udskyde tiden til levertransplantation. 40 $\mu\text{g/kg}$ odeixibat dagligt + SoC fører også til normalisering af vækst og forbedring af søvn i PEDFIC1 sammenlignet med placebo + SoC. Effekten af at øge dosis af odeixibat til 120 $\mu\text{g/kg}$ dagligt er meget usikker, og Medicinrådet vurderer, at den maksimale dosis i klinisk praksis bør være 80 $\mu\text{g/kg}$ dagligt.

Effekten af PEBD + SoC er ikke belyst i PEDFIC1 og PEDFIC2, fordi PEBD først tilbydes senere i behandlingsforløbet, når kløen er blevet uudholdelig. Derfor har Medicinrådet foretaget en deskriptiv sammenligning med effekten af odeixibat + SoC og PEBD + SoC. Den deskriptive sammenligning er baseret på retrospektive data fra det kliniske, ukontrollerede studie NAPPED, hvor patienter med PFIC1 og PFIC2 er fulgt indtil de dør, eller får foretaget levertransplantation. Der er data fra 61 patienter med PFIC1 og 62 patienter med PFIC2, der har fået foretaget SBD i studiet. Af disse har sammenlagt 96 fået foretaget PEBD.

Konklusionen af sammenligningen er, at PEBD har potentiale til at sænke niveauerne af SBA på lige fod med odeixibat, men at risikoen for infektion og generne ved stomien, herunder det store stomioutput betyder, at behandling med odeixibat vil være at foretrække for patienterne. Der er ikke data, der viser, om den helbredsrelaterede livskvalitet er forskellig ved de to behandlinger.



Behandling med odeixibat er forbundet med få bivirkninger, som generelt er milde. Diarré er den bivirkning, som sandsynligvis vil have den største indvirkning på patientens hverdag.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten af odeixibat + SoC til behandling af PFIC. Som nævnt tilbydes patienterne PEBD i dag, men der er endnu ikke nogen danske patienter, der har taget imod tilbuddet. Medicinrådet forventer dog, at nogle patienter fremadrettet vil få PEBD, hvis odeixibat ikke anbefales som standardbehandling. Da den nuværende standardbehandling med PEBD ikke er en fast etableret praksis, præsenterer Medicinrådet to scenarier, hvor odeixibat sammenlignes med SoC alene (scenarie 1) og SoC samt PEBD (scenarie 2).

Analysen tager udgangspunkt i responsrater fra PEDFIC1, PEDFIC2 og NAPPED. I Medicinrådets hovedanalyse er SBA (70 % reduktion i SBA eller $SBA \leq 70 \mu\text{mol/L}$) valgt som responskriterie.

Der anvendes både data fra PEDFIC1 (PedsQL) og andre studier fra litteraturen til at estimere nytteværdier forbundet med hvert helbredsstadie, og det har ikke været muligt at benytte danske præferencevægte. Medicinrådet vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med de anvendte nytteværdier, da størstedelen af værdierne stammer fra litteraturen, som ikke har undersøgt livskvaliteten hos PFIC-patienter.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

Scenarie 1

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for scenarie 1 viser, at meromkostningerne ved ibrugtagning af odeixibat er ca. [REDACTED] DKK pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY), når odeixibat sammenlignes med SoC alene. Resultaterne er præsenteret Tabel 1.

Scenarie 2

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for scenarie 2 viser, at meromkostningerne ved ibrugtagning af odeixibat er ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY, når odeixibat sammenlignes med SoC + PEBD. Resultaterne er præsenteret i Tabel 2.

Generelt vurderer Medicinrådet, at de sundhedsøkonomiske analyser er behæftet med så store usikkerheder, at alle resultater skal tolkes med stor forsigtighed. Usikkerhederne relaterer sig bl.a. til estimeringen af odeixibats effekt på udskydelse af levertransplantation, estimeringen af nytteværdier, og omkostningerne forbundet med odeixibat, da det er muligt at dosisøge til den tredobbelte dosis, jf. produktresuméet for odeixibat. Derudover vurderes selve modellens opbygning at være behæftet med usikkerheder. Den bygger på flere forskellige datakilder for at estimere patienternes fulde forløb, og der antages årlige konstante sandsynligheder for, at patienterne bevæger sig mellem helbredsstadier. Det er usikkert, om patienternes forløb kan



forsimples på denne måde, og betydningen for analysens resultat kan potentielt være stor, men det er ikke muligt at vurdere i hvilken retning analysens resultat trækkes.

Modellen estimerer, at odeixibat kan udskyde tiden til levertransplantation med ca. 14 år sammenlignet med SoC alene (scenarie 1) og 9 år sammenlignet med SoC + PEBD (scenarie 2). Medicinrådet understreger, at disse estimater er meget usikre. Generelt vurderer Medicinrådet, at datagrundlaget der ligger til grund for analysens resultater er så usikkert, at det ikke kan vurderes, om modellens output afspejler plausible scenarier for patienterne over hele livsforløb.

Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse, hvor odeixibat sammenlignes med SoC (scenarie 1), diskonterede tal

	Odeixibat + SoC	SoC	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	23,2	20,8	2,4
Totale QALY	17,1	14,8	2,3
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår (ICER)		Beregnet med AIP: 13.307.710 Beregnet med SAIP: ■	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 14.312.204 Beregnet med SAIP: ■	

Tabel 2. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse, hvor odeixibat sammenlignes med SoC + PEBD (scenarie 2), diskonterede tal

	Odeixibat + SoC	SoC + PEBD	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	23,2	21,6	1,7
Totale QALY	17,1	14,9	2,1
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår (ICER)		Beregnet med AIP: 19.435.527 Beregnet med SAIP: ■	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 15.172.845 Beregnet med SAIP: ■	



Budgetkonsekvenser

Medicinrådet forventer, at hvis odeixibat anbefales som standardbehandling, vil [redacted] patienter kandidere til behandlingen, og at alle patienter vil opstarte behandlingen det første år efter en anbefaling. Hvis odeixibat + SoC anbefales, estimerer Medicinrådet, at det vil koste regionerne [redacted] DKK mere i det femte år efter en anbefaling, når odeixibat + SoC sammenlignes med SoC (scenarie 1). Det estimeres, at det vil koste regionerne [redacted] DKK mere i det femte år, når odeixibat + SoC sammenlignes med SoC + PEBD.



Indholdsfortegnelse

1. Baggrund	13
1.1 Om vurderingen	13
1.2 Progressiv familiær intrahepatisk kolestase	13
1.2.1 Diagnose, sygdomsforløb og forekomst	14
1.2.2 Overlevelse	14
1.2.3 Livskvalitet	15
1.3 Odevixibat (Bylvay)	16
1.4 Nuværende behandling	16
1.4.1 Levertransplantation.....	17
2. Effekt og sikkerhed	18
2.1 Litteratursøgning.....	18
2.2 Kliniske studier.....	19
2.2.1 PEDFIC1 (A4250-005)	20
2.2.2 PEDFIC2 (A4250-008)	21
2.2.3 NAPPED	23
2.3 Population, intervention, komparator og effektmål.....	24
2.3.1 Population.....	25
2.3.2 Intervention	26
2.3.3 Komparator	26
2.3.4 Effektmål.....	27
2.4 Sammenligning af effekt	27
2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt.....	27
2.4.2 Oversigt over effektestimater	28
2.4.3 Levertransplantation og SBD	29
2.4.4 SBA	30
2.4.5 Kløe	33
2.4.6 Søvn	36
2.4.7 Vækst	37
2.4.8 Livskvalitet	38
2.4.8.1 PedsQL (<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>)	39
2.5 Sammenligning af sikkerhed	40
2.6 Overvejelser om dosisøgning og stopkriterier	42
2.7 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	43
3. Sundhedsøkonomisk analyse.....	44
3.1 Analyseperspektiv.....	44
3.2 Model.....	45
3.2.1 Respons.....	46
3.2.2 Intet respons.....	47
3.2.3 PEBD.....	48



3.2.4	Levertransplantation.....	49
3.2.5	Post-levertransplantation	50
3.2.6	Død.....	50
3.2.7	Opsamling på antagelser vedr. modelantagelserne i de sundhedsøkonomiske analyser	52
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	55
3.3.1	Respons.....	55
3.3.2	Intet respons	56
3.3.3	PEBD.....	57
3.3.4	Levertransplantation.....	58
3.3.5	Post-levertransplantation	58
3.3.6	Opsamling på antagelser vedr. nytteværdier i de forskellige helbredsstadier	58
3.4	Omkostninger	59
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	59
3.4.2	Hospitalsomkostninger	61
3.4.2.1	Omkostninger relateret til PEBD.....	61
3.4.2.2	Omkostninger relateret til levertransplantation	62
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	63
3.6	Resultater.....	64
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	64
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	66
4.	Budgetkonsekvenser	75
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	75
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	76
5.	Diskussion.....	77
6.	Referencer	80
7.	Sammensætning af fagudvalg	83
8.	Versionslog	84
9.	Bilag.....	85
9.1	Anvendte doser ud fra patienternes gennemsnitlige vægt ved de forskellige alderstrin samt de estimerede årlige lægemiddelomkostninger afhængig af dosis	85



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 83.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
ALAT:	Alanin aminotransferase
AST:	Aspartate aminotransferase
BSEP:	<i>Bile salt export pump</i>
CEAC:	<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GGT:	<i>Gamma-glutamyl transferase</i>
GIC:	<i>Global impression of change</i>
GIS:	<i>Global impression of symptoms</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
PEBD:	<i>Partial external biliary diversion</i>
PEDFIC1:	Klinisk studie A4250-005
PEDFIC2:	Klinisk studie A4250-008
PedsQL:	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
PFIC:	Progressiv familiær intrahepatisk kolestase
PGIC:	<i>Patient global impression of change</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	<i>Quality adjusted life year</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko



SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SBA:	<i>Serum bile acids</i>
SBD:	<i>Surgical biliary diversion</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SoC:	<i>Standard of care</i>
UDCA:	Ursodeoxycholsyre



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet odevixibat til behandling af patienter med progressiv familiær intrahepatisk kolestase.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Albireo AB. Albireo AB fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 16. juli 2021.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende leversygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Progressiv familiær intrahepatisk kolestase

Progressiv familiær intrahepatisk kolestase (*progressive familial intrahepatic cholestase*, PFIC) er betegnelsen for en gruppe af sjældne leversygdomme, hvor en eller flere genfejl fører til ophobning af galde i leveren og blodet.

Årsagen til sygdommene er mutationer i gener, der koder for proteiner involveret i transporten af galde til mave-tarmsystemet. Resultatet er, at transporten af galde er reduceret i forskellig grad afhængig af alvorligheden af mutationerne.

6 typer af PFIC er beskrevet, hvoraf PFIC1, PFIC2 og PFIC3 er de mest hyppige. En oversigt over kliniske karakteristika for PFIC1, PFIC2 og PFIC3 er beskrevet nedenfor i Tabel 3 [1][2].

Tabel 3. Oversigt over sygdomskarakteristika ved subtyper af PFIC

	PFIC1	PFIC2	PFIC3
Mutation i gen (alternativt navn)	<i>FIC1 (ATP8B1)</i>	<i>BSEP (ABCB11)</i>	<i>PGY3 (ABCB4, MDR3)</i>
Alder ved symptomdebut	Spædbarnsalder	Oftest den første måned efter fødsel	Barndom til tidlig voksenalder
Risiko for leverkræft	Ingen øget risiko	Høj risiko	Let forøget risiko
Levertransplantation	Omkring 10-årsalderen	Typisk nødvendigt omkring 2-3-årsalderen	Der er for få data til at estimere alderen ved levertransplantation for PFIC3
Kløe	Svær	Meget svær	Moderat
SBA	Forøget ++	Forøget +++	Forøget +

SBA = *serum bile acids*. PFIC = progressiv familiær intrahepatisk kolestase.



Symptomerne og sygdomsforløbet afhænger af subtypen, men fælles for alle subtyperne er udbredt kløe, gulsot og forhøjede niveauer af galdesyre i serum (*serum bile acid*, SBA). Især kløe kan udvikle sig til at være så alvorlig, at det får konsekvenser for søvn, indlæring og trivsel. Andre sygdomstegn er diarré, øget katabolisme, dårlig absorption af fedt (specielt langlædede fedtsyrer) og fedtopløselige vitaminer og dermed påvirket langsom vækst, risiko for benbrud, tør skællet hud, tørre øjne, dårligt nattesyn, blødningsrisiko og neuropati.

1.2.1 Diagnose, sygdomsforløb og forekomst

Ved mistanke om arveligt betinget kolestatisk leversygdom får de fleste patienter taget en blodprøve for at undersøge om der kan påvises specifikke mutationer, som er associeret med PFIC. Når diagnosen er blevet stillet, kommer patienten ind på hospitalet (Rigshospitalet, Odense Universitetshospital eller Århus Universitetshospital) hver 2.-3. uge med henblik på at finde de rigtige kløestillende lægemidler (se afsnit 1.4) samt omlægning af kosten, så væksten kan normaliseres i det omfang, det er muligt.

Når patienten har stabil sygdom, hvor udviklingen af symptomer er begrænset, får patienten foretaget blodprøver hver 1.-3. måned, hvor galdesyreniveauer, bilirubin og vitaminstatus undersøges. Galdesyreniveauerne er vigtige, fordi de høje niveauer er associeret med progressiv sygdomsudvikling og korrelerer med tiden til leversvigt (se afsnit 2.4.4). Hver 3. måned vurderes udviklingen i kløesyntomer, ved at barnet eller barnets forældre bliver spurgt om både graden af kløe og barnets påvirkning af søvn og trivsel. Behovet for ekstern dræning af galdeblæren med galdestomi vurderes løbende (se afsnit 1.4). Efter en periode med relativt stabil sygdom, opstår en akut eller gradvis sygdomsforværring, der fx fører til leversvigt, hvor levertransplantation er den eneste behandlingsmulighed (se afsnit 1.4.1). Dette sker for de fleste patienter inden 20-årsalderen [3][4].

På verdensplan estimeres det, at 1 ud af 50.000-100.000 bliver født med PFIC. På den baggrund forventer Medicinrådet, at 0-1 børn hvert år bliver født med PFIC i Danmark. Medicinrådet har kendskab til, at der i Danmark aktuelt er omkring 8 personer med PFIC. Heraf har ■ patienter stadig deres oprindelige lever.

1.2.2 Overlevelse

Patienter med PFIC har en kortere levetid end baggrundsbefolkningen. Levetiden afhænger af subtype, symptomdebut og symptomalvorlighed [3]. Det er vanskeligt at estimere den præcise dødelighed, fordi sygdommen er sjælden, og fordi patientforløbet er varierende, selv indenfor subtyperne. Data fra NAPPED-studiet (se afsnit 2.4) er på nuværende tidspunkt det bedste til at beskrive levetiden blandt unge patienter med PFIC, der ikke er levertransplanterede. Resultaterne for overlevelse er opgjort i Tabel 4. Medicinrådet vurderer, at den samlede levetid for patienter er omkring 40-50 år (se afsnit 3).



Tabel 4. Oversigt over opgørelser af levetid for patienter med PFIC

Studie	Studietype	Population	Opfølgning	Andel dødsfald i løbet af studiet
Van Wessel (2020) [4]	Retrospektivt kohortestudie	264 patienter med PFIC2. Median alder ved inklusion i studiet var 0,7 år (interval: 0,2; 1,9)	Patienter blev fulgt indtil død, levertransplantation eller sidste behandlingsbesøg. Median opfølgning var 4,1 år (interval: 1,5; 12,3).	16 ud af 264 (6,1 %)
NAPPED				
Van Wessel (2021) [5]	Retrospektivt kohortestudie	130 patienter med PFIC1. Median alder ved inklusion i studiet var 0,6 år (interval: 0,3; 2,2)	Median opfølgning var 4,2 år (interval: 2,2; 9,8).	8 ud af 130 (5,8 %)
NAPPED				

PFIC = progressiv familiær intrahepatisk kolestase.

Årsagen til død blandt patienter med PFIC er især komplikationer relateret til leveren, såsom forhøjet blodtryk i portalvenen, leversvigt og leverkræft [6]. Andre årsager kan være komplikationer relateret til levertransplantation, infektioner eller indre blødning [6].

1.2.3 Livskvalitet

Evidensen for helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med PFIC er begrænset. Et studie har undersøgt livskvaliteten blandt 49 patienter (5-18 år) med intrahepatisk kolestase, hvoraf 25 havde PFIC [7]. I studiet er livskvaliteten undersøgt med spørgeskemaet *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL). PedsQL er ikke valideret til PFIC. De 49 patienter havde i gennemsnit en lavere total score målt ved PedsQL sammenlignet med raske børn. Der er ikke undersøgt i studiet, om forskellen var klinisk relevant eller statistisk signifikant.

Et andet studie har undersøgt livskvaliteten hos børn med et bredt udsnit af kroniske leversygdomme. Livskvaliteten blev målt med PedsQL blandt 101 patienter og 100 raske børn. Livskvaliteten var klinisk og statistisk signifikant lavere blandt børn med kronisk leversygdom. Den totale score var 55,4 (SD: 14,3) blandt raske børn, mens den totale score var 38,6 (SD: 18,9) blandt syge børn. Den gennemsnitlige patientalder var 12,9 år (SD: 3,9) [8].

Et tredje studie med 32 børn har fundet, at livskvaliteten blandt patienter med PFIC var sammenlignelig med raske børns, mens de har deres oprindelige lever [9]. Blandt 22 af patienterne, der fik foretaget levertransplantation, blev livskvaliteten forværret i domænet 'niveau i skolen' sammenlignet med raske børn. I de resterende domæner, fysisk funktionsniveau, psykisk funktionsniveau og sociale kompetencer var der ikke statistisk signifikant forskel sammenlignet med raske børn. Påvirkningen af skolegangen er også fundet blandt andre patientgrupper, der har fået foretaget en levertransplantation [10,11].



Pårørende til patienter med PFIC er ofte påvirket af barnets sygdom. Forældrene bruger meget tid på regelmæssige hospitalsbesøg, og ofte er det kun den ene forælder, der kan varetage et fuldtidsarbejde. Dette skyldes, specielt hos de mindre børn, hyppig medicinindgift, behov for speciel ernæring, skærme for evt. benbrud, som er opgaver, der ikke altid kan rummes i en daginstitution. Derudover har børn med PFIC ofte forstyrret nattesøvn pga. svær kløe og har derfor behov for hjælp fra forældrene til at falde i søvn om aftenen og ved opvågning om natten.

1.3 Odevixibat (Bylvay)

Odevixibat virker ved at hæmme den ileale galdesyretransportør (*ileal bile acid transport*, IBAT). Hæmningen fører til, at mindre galdesyre genabsorberes fra tyndtarmen til blodet. Forudsætningen for effekt af behandlingen er derfor, at galdesyre og galdesalte i et vist omfang kan udskilles til tarmen. Patienter, hvor dette ikke er muligt, har ikke gavn af behandling med odevixibat. Dette gælder eksempelvis patienter med en alvorlig subtype af PFIC2, hvor proteinet BSEP enten er helt fraværende eller slet ikke har nogen aktivitet. Denne sygdomsvariant er meget sjælden og er ikke observeret i Danmark.

Odevixibat er indiceret til behandling af PFIC hos patienter i alderen 6 måneder og derover. Den anbefalede dosis er 40 µg/kg kropsvægt dagligt. Lægemidlet skal indtages peroralt om morgenen. Dosis kan øges til 120 µg/kg kropsvægt dagligt, hvis et tilstrækkeligt klinisk respons ikke er opnået efter tre måneders behandling [12]. EMAs produktresumé kommer ikke nærmere ind på, hvordan et tilstrækkeligt klinisk respons er defineret. Medicinrådet adresserer dette nærmere i afsnit 2.6.

Odevixibat har status som *orphan drug* hos EMA og har været gennem *accelerated assessment* i EMA. Odevixibat har fået markedsføringstilladelsen under *exceptional circumstances* af EMA, fordi virkningen ikke har været i stand til at forelægge omfattende data for odevixibats effekt og sikkerhed. EMAs markedsføringstilladelse indeholder derfor en forpligtelse om, at virksomheden udfører et studie, hvor de skal undersøge, om odevixibat udskyder tiden til kirurgisk galdevejsdiversion (*surgical biliary diversion*, SBD, se afsnit 1.4) eller levertransplantation sammenlignet med patienter, der ikke har modtaget odevixibat [13].

Odevixibat er ikke tidligere vurderet af Medicinrådet og har ikke andre indikationer.

1.4 Nuværende behandling

Målet med nuværende behandling er at lindre symptomer i det omfang det er muligt, indtil det bliver nødvendigt at få foretaget en levertransplantation.

I dansk klinisk praksis bruges ursodeoxycholsyre (UDCA), rifampicin og naltrexon til at afhjælpe kløen som en del af *standard of care* (SoC). Colestyramin kan også lindre kløen, men pga. smagen bruges det sjældent. Evidensen for brugen af kløestillende lægemidler kommer især fra den kliniske erfaring med lægemidlerne til symptomatisk behandling af kolestatisk kløe [14]. Patienter med PFIC får reduceret deres kløe, men ingen patienter



bliver fuldstændig fri for kløen. Ofte prøver patienterne forskellige kløestillende lægemidler, før de finder et eller to, der virker. Derefter bliver patienterne, eventuelt med hjælp fra pårørende, gode til selv at tage dem ved behov.

Patienter med PFIC modtager også vitamintilskud med fedtopløselige vitaminer samt energitilskud i form af mellemkædede fedtsyrer, og har en diætist tilknyttet, så længe de vokser.

Hvis kløen er uudholdelig på trods af behandling med kløestillende lægemidler, tilbydes patienter en operation med det formål at lede galden udenom tarmen, så galden ikke optages til blodet igen fra tarmen (*surgical biliary diversion*, SBD). Den operation, der tilbydes i Danmark, er en ekstern dræning af galdeblæren med galdestomi (*partiel external biliary diversion*, PEBD). Valget om at tage imod tilbuddet om operationen er ofte vanskeligt for patienten, og ingen patienter har endnu taget imod tilbuddet i Danmark. Det skyldes især risiko for gener forbundet med stomiposen, herunder irritation af huden, fordi galden kan komme i kontakt med huden, periodisk store stomioutput, samt risikoen for infektioner og læk fra stomiposen. Derudover er det ikke alle, der har gavn af operationen, og det kan være nødvendigt med gentagne operationer, hvis god stomifunktion ikke opnås, eller hvis der opstår kirurgiske komplikationer (se afsnit 2.4) [15]. Patienter, der ikke har gavn af behandling med odevixibat vil sandsynligvis have begrænset effekt af PEBD (se afsnit 2.3.2).

1.4.1 Levertransplantation

Uanset subtype og gavn af kløestillende medicinsk behandling eller evt. PEBD får de fleste patienter behov for levertransplantation inden voksenalderen [4][5]. Når patienter indstilles til levertransplantation, er det oftest, fordi de er i en markant øget risiko for at dø som følge af leversvigt. Andre årsager kan være, at kløen er blevet uudholdelig, eller at patienten udvikler leverkræft. Nogle patienter får transplanteret en del af leveren fra et familiemedlem, mens andre patienter får en lever fra en kompatibel organdonor. Typisk venter en patient i Danmark omkring tre til seks måneder på en levertransplantation. Effekten af levertransplantation er hos de fleste patienter en markant reduktion i kløe og niveauerne af galdekomponenter i blodet, såsom SBA.

Risici ved levertransplantation er infektioner og afstødning af leveren, og 10 % dør inden for det første år [16]. Patienter, der er levertransplanteret, skal behandles med immunsupprimerende medicin resten af livet. Dette kan især give problemer hos patienter i 12-18-årsalderen, hvor compliance kan være en særlig udfordring. Patienter i længerevarende immunsupprimerende behandling har øget risiko for nyresvigt og visse kræftformer. I nogle tilfælde vil det være nødvendigt at gentage levertransplantation på grund af komplikationer [17].



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk søgning, som Medicinrådet finder tilfredsstillende. Ansøger har udvalgt to studier (se Tabel 5) til at dokumentere den kliniske effekt og sikkerhed af odeixibat. Begge studier beskriver effekten af odeixibat hos patienter med PFIC. Derudover har ansøger valgt at inddrage data fra ét studie, der beskriver effekten af SoC inklusive SBD blandt patienter med PFIC.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 5. Oversigt over studier

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
PEDFIC1 [18] [NCT03566238]	Patienter med PFIC1 eller PFIC2 < 6 måneder (N=62)	SoC i kombination med 40 µg/kg odevixibat dagligt SoC i kombination med 120 µg/kg odevixibat dagligt	SoC i kombination med placebo	SBA, kløe, vækst, søvn, levermarkører, livskvalitet og sikkerhed	I den sundhedsøkonomiske analyse er responsraten for SBA samt kløerespons anvendt.
PEDFIC2 (ikke publiceret) [NCT03659916]	Patienter med PFIC, uanset subtype (N=69)	SoC i kombination med 120 µg/kg odevixibat dagligt	Ingen komparator	SBA, kløe, vækst og sikkerhed	I den sundhedsøkonomiske analyse er andelen af patienter, der har effekt ved øget dosis brugt.
NAPPED [19,20]	Retrospektive data for patienter med PFIC1 (N=130) og PFIC2 (N=264)	SoC inklusive kløestillende midler og SBD	Ingen komparator	SBA, tid til SBD, samlet overlevelse, kløe, overlevelse med oprindelig lever	I den sundhedsøkonomiske analyse er data for SBA og overlevelse med oprindelig lever anvendt.

SBA = Serum Bile Acid, SBD = Surgical biliary diversion, PFIC = progressiv familiær intrahepatisk kolestase, SoC = Standard of Care.



2.2.1 PEDFIC1 (A4250-005)

PEDFIC1 (også kaldet A4250-005) er et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase 3-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af odeixibat hos patienter med PFIC1 eller PFIC2. Patienterne i studiet fik enten placebo (n=20), 40 µg/kg kropsvægt odeixibat dagligt (n=23) eller 120 µg/kg kropsvægt odeixibat dagligt (n=19) i seks måneder. Kløestillende midler var tilladt i alle 3 behandlingsarme.

Inklusionskriterierne i studiet var:

- Diagnosen PFIC1 eller PFIC2.
- En kropsvægt på mindst 5 kg.
- PFIC1 og PFIC2 bekræftet med en genetisk test.
- Niveau af SBA ≥ 100 µmol/L.
- Betydelig kløe samt at en væрге skulle have observeret kløe hos patienten for nylig.

Eksklusionskriterierne i studiet var:

- Mutationer i genet, *ABCB11*, der antages at medføre, at intet BSEP er til stede.
- Andre leversygdomme, såsom galdevejsatresi, godartet tilbagevendende intrahepatisk kolestase, dekomenseret leversygdom, mistanke eller påvist kræft i leveren eller en leverbiopsi, der påviser en anden årsag end PFIC til kolestasen.
- Tidligere eller nuværende kronisk diarré.
- Alle typer kræft undtagen hudkræft.
- Tidligere eller nuværende kronisk nyresygdom, hvor nyrefunktionen er nedsat og den glomerulære filtrationsrate er < 70 mL/min/1,73 m².
- SBD inden for 6 måneder af studiestart.
- Levertransplantation eller planlagt levertransplantation 6 måneder forud for studiestart.
- Genstridig kløesygdome med anden årsag end PFIC.
- Tidligere behandling med et lægemiddel med samme virkningsmekanisme som odeixibat.

Det primære effektmål i studiet i alle lande (EU og resten af verden), undtagen USA, var andelen af patienter, der fik reduceret den fastende SBA-koncentration med mindst 70 % ift. baseline eller ≤ 70 µmol/L efter 24 uger. I USA var dette effektmål sekundært.

Det primære effektmål i USA var andelen af positive evalueringer af kløe efter 24-ugers behandling. En positiv evaluering var defineret som en *scratching score* på ≤ 1 eller mindst 1 point lavere end ved baseline målt med Albireos ObsRO (se afsnit 2.4.5) spørgeskema. I resten af verden var dette effektmål sekundært.



Øvrige sekundære effektmål var vækst, søvnforstyrrelse, alaninaminotransferase (ALAT) koncentration i plasma, behov for levertransplantation eller galdestomi samt sikkerhed. Eksplorative effektmål inkluderede livskvalitet målt ved PedsQL.

Tabel 6. Baselinekarakteristika i PEDFIC1

	Placebo (n=20)	Odevixibat (n=42)
Alder, år (interval)	3,75 (0,5; 15,0)	4,48 (0,6; 15,9)
Andel piger, %	40,0	54,8
Antal med PFIC-type, n (%)	Type 1: 5 (25) Type 2: 15 (75)	Type 1: 12 (28,6) Type 2: 30 (71,4)
Galdesyre, µmol/L (interval)	247,5 (56,5; 435)	252,1 (36; 605)
Kløe, målt ud fra scratching score (0-4), gennemsnit (interval)	3,0 (1,5; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)
Antal med UDCA (%)	18 (90)	32 (76,2)
Rifampicin, antal (%)	17 (85)	24 (57,1)
ALAT, U/L (interval)	76,9 (19; 236)	110,2 (16; 798)
Total bilirubin, mg/dl (interval)	3,12 (0,3; 11,4)	3,18 (0,2; 18,6)

UDCA = ursodeoxycholic, ALAT = alanin aminotransferase, PFIC = progressiv familiær intrahepatisk kolestase

2.2.2 PEDFIC2 (A4250-008)

PEDFIC2 (også kaldet A4250-008) er et igangværende ikke-blindet, fase 3-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af 120 µg/kg odevixibat dagligt hos patienter med PFIC. Patienterne i studiet er delt op i to kohorter.

Kohorte 1 består af patienter (n=53) fra PEDFIC1, der gennemførte 24-ugers behandling eller stoppede efter 12-ugers behandling, grundet intolerable symptomer trods behandling. Patienterne fra PEDFIC1 kunne ikke fortsætte i PEDFIC2, hvis de var seksuelt aktive uden at bruge prævention, eller hvis de havde været non-kompliance med behandlingen i PEDFIC1.

Kohorte 2 består af behandlingsnaive patienter (n=16) med PFIC. Inklusionskriterierne i kohorte 2 var de samme som i PEDFIC1, dog kunne patienter med alle subtyper af PFIC indgå. Eksklusionskriterierne i kohorte 2 var også de samme som i PEDFIC1.

Opfølgningstiden i studiet er planlagt til at være 72 uger. På nuværende tidspunkt er 69 patienter inkluderet i studiet, hvoraf der er data for 37 patienter med mindst 24-ugers



opfølgning (data cut-off den 15. juli 2020). Der er kun data for 5 patienter fra kohorte 2 med 24-ugers opfølgning.

Det primære effektmål i studiet ved data cut-off den 15. juli 2020 var ændring i SBA fra baseline efter 24 uger i Europa og andelen af positive kløevurderinger efter 24-ugers behandling i USA. I Europa var andelen af positive kløevurderinger efter 24-ugers behandling et sekundært effektmål, mens ændring i SBA fra base efter 24-ugers behandling var et sekundært effektmål i USA. Andre sekundære effektmål var samlet overlevelse, antal patienter, der får SBD, antal patienter, der indstilles til levertransplantation, ændring i vækst og sikkerhed.

Tabel 7. Baselinekarakteristika i PEDFIC2

PEDFIC2 (open-label extension study)				
	Kohorte 1 (Fra PEDFIC1)			Kohorte 2 (behandlings-naive patienter)
	Placebo-odevixibat 120 µg/kg/dag (placebogruppe fra PEDFIC1) (n=19)	Odevixibat 120 µg/kg/dag (40 µg/kg/dag fra PEDFIC1) (n=19)	Odevixibat 120 µg/kg/dag (120 µg/kg/dag fra PEDFIC1) (n=15)	Odevixibat 120 µg/kg/dag (n=16)
Alder, år (interval)	4,34 (1,0; 15,6)	3,82 (1,2; 10,5)	5,5 (1,6; 13,9)	7,89 (1,3; 19,5)
Andel piger, %	36,8	52,6	53,3	56,3
Antal med PFIC-type, n (%)	Type 1: 5 (26,3) Type 2: 14 (73,7)	Type 1: 6 (31,6) Type 2: 13 (68,4)	Type 1: 4 (26,7) Type 2: 13 (73,3)	Type 1: 3 (18,8) Type 2: 13 (43,8) Type 3: 5 (31,1) Andet: 1 (6,3)
Galde syre, µmol/L (interval)	270,79 (11; 528)	104,89 (1; 327)	155,87 (2,5; 439)	221,53 (10,5; 465)
Kløe	-	-	-	-
Behandling med UDCA, n (%)	17 (89,5)	14 (73,7)	9 (60,0)	13 (81,3)
Behandling med rifampicin, n (%)	17 (89,5)	8 (42,1)	7 (46,7)	7 (43,8)
ALAT, U/L (interval)	71,3 (14; 231)	74,4 (9; 352)	73,2 (14; 239)	69,8 (14; 231)



PEDFIC2 (open-label extension study)				
Kohorte 1 (Fra PEDFIC1)			Kohorte 2 (behandlings-naive patienter)	
	Placebo-odevixibat 120 µg/kg/dag (placebogruppe fra PEDFIC1) (n=19)	Odevixibat 120 µg/kg/dag (40 µg/kg/dag fra PEDFIC1) (n=19)	Odevixibat 120 µg/kg/dag (120 µg/kg/dag fra PEDFIC1) (n=15)	Odevixibat 120 µg/kg/dag (n=16)
Total bilirubin, mg/dl (interval)	53,3 (3,3; 39,3)	22,6 (2,5; 12,6)	37,4 (2,2; 10,4)	41,5 (11,2; 19,2)

UDCA = ursodeoxycholic, ALAT = alanin aminotransferase, PFIC = progressiv familiær intrahepatisk kolestase

2.2.3 NAPPED

The Natural Course and Prognosis of PFIC and Effect of Biliary Diversion (NAPPED) er et kohortestudie, hvor patienter med PFIC løbende rekrutteres med henblik på at følge deres sygdomsudvikling. Studiet er retrospektivt og har til formål at undersøge sammenhængen mellem subtype og sygdomsbyrde, effekten af kirurgisk bypass og at identificere surrogatmål for overlevelse med oprindelig lever.

Patienter kan deltage i studiet, hvis de har PFIC1 eller PFIC2. Patienter kan kun deltage, hvis de har fået undersøgt de specifikke mutationer, der er årsagen til deres sygdom.

Data for patienter er blevet indsamlet siden 2017, og med nuværende data cut-off er der data for 130 patienter med PFIC1 (cut-off maj 2020) og 264 patienter med PFIC2 (cut-off marts 2019). Patienterne bliver fulgt i studiet, indtil de får foretaget en levertransplantation, de dør eller indtil seneste studiebesøg.

Tabel 8. Baselinekarakteristika i NAPPED

	PFIC1	n (%)	PFIC2	n (%)
Fødselsår	2007 (1999-2012)	130 (100)	2004 (1995-2012)	263 (99)
Drenge, n (%)	71 (55)	130 (100)	125 (50)	252 (95)
Alder ved første studiebesøg, år (interval)	0,6 (0,3-2,2)	130 (100)	0,7 (0,2-1,9)	251 (95)
Behandling:				
- UDCA, n (%)	41/103 (40)	-	122/264 (46)	-
- Rifampicin, n (%)	16/103 (16)		52/264 (20)	
- Colestyramin, n (%)	12/103 (12)		40/264 (15)	



	PFIC1	n (%)	PFIC2	n (%)
SBA, $\mu\text{mol/L}$	179 (122; 220)	69 (53)	252 (161; 363)	141 (53)
Serum bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	129 (64; 220)	103 (79)	107 (43; 162)	200 (75)
ALAT, IU/L	48 (31; 82)	102 (78)	199 (83; 386)	189 (71)
AST, IU/L	66 (50; 86)	89 (68)	242 (97; 422)	169 (64)

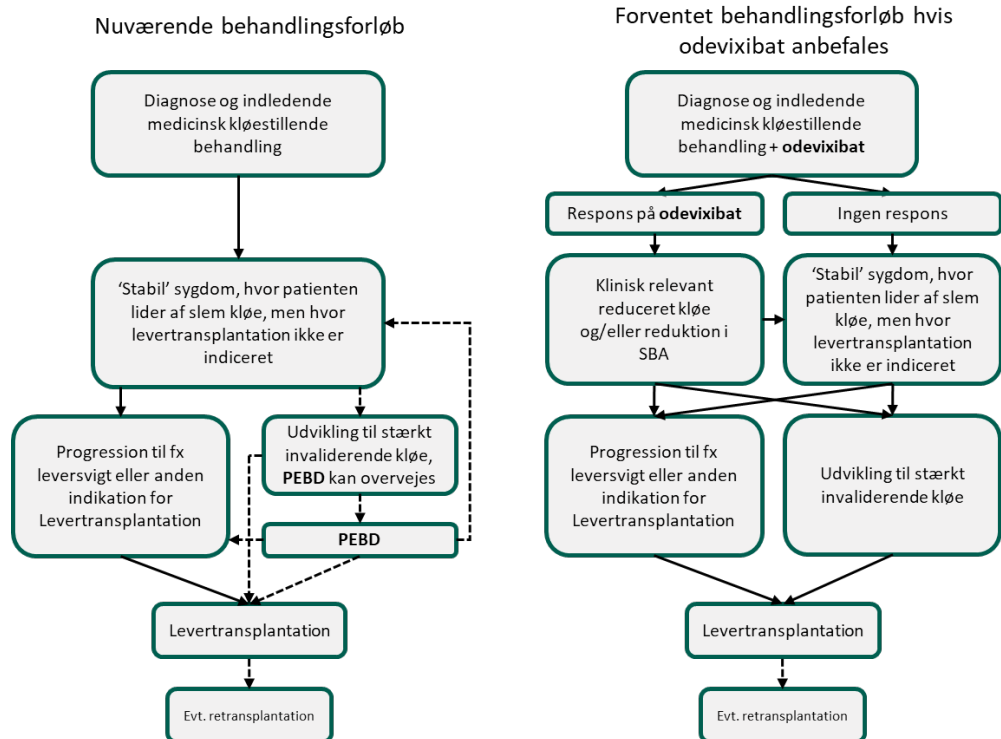
UDCA = ursodeoxycholic, ALAT = alanin aminotransferase, SBA = *Serum Bile Acid*, AST = aspartate aminotransferase, PFIC = progressiv familiær intrahepatisk kolestase.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 9. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med hovedsageligt PFIC1 og PFIC2.	Populationen er relevant ift. dansk klinisk praksis, men det er hovedsageligt patienter med PFIC1 og PFIC2, der er undersøgt i de kliniske studier.	Data fra patienter hovedsageligt med PFIC1 og PFIC2
Intervention	odevixibat + SoC i doserne 40 $\mu\text{g/kg/dag}$ og 120 $\mu\text{g/kg/dag}$ med mulighed for SBD (herunder PEBD).	Odevixibat er undersøgt i begge doser. EMA anbefaler at starte med 40 $\mu\text{g/kg/dag}$ og derefter øge dosis ved manglende effekt. SBD vil ikke være relevant hos patienter, som ikke har gavn af odevixibat.	SoC i kombination med 40 $\mu\text{g/kg/dag}$ er anvendt som startdosis i den sundhedsøkonomiske analyse, hvorefter en andel får øget dosis (se afsnit 3.2). SBD er ikke en mulig behandling.
Komparator	placebo + SoC og mulighed for SBD (herunder PEBD).	Medicinrådet vurderer, at PEBD er et relevant behandlingstilbud og dermed bør indgå som del af SoC i komparatorarmen. PEBD er ikke relevant i interventionsarmen pga. den overlappende mekanisme mellem de to behandlinger.	SoC med mulighed for PEBD er anvendt.
Effektmål	SBA, kløe, søvn, vækst, livskvalitet og sikkerhed	Effektmålene er relevante. Data for overlevelse og tid til levertransplantation ville også være relevant, men er ikke tilgængeligt på nuværende tidspunkt	SBA, kløe, livskvalitet og sikkerhed.

PFIC = progressiv familiær intrahepatisk kolestase, UDCA = ursodeoxycholic, SBA = *serum bile acids*. SoC = *Standard of Care*, SBD = *Surgical biliary diversion*, PEBD = *Partial External Biliary Diversion*.



Figur 1. Oversigt over det nuværende behandlingsforløb og det forventede behandlingsforløb ved ibrugtagning af odevixibat. Stiplede linjer i det nuværende behandlingsforløb angiver mulige forløb, der dog ikke har fundet sted i Danmark, pga. sygdommens sjældenhed, samt at flere patienter har fravalgt PEBD. I begge scenarier er der fra begyndelsen tale om patienter, som ville leve op til startkriterier for odevixibat (se afsnit 2.3.1 og 2.6).

2.3.1 Population

I PEDFIC1 var der krav til, at patienter skulle have over 100 $\mu\text{mol/L}$ SBA for at kunne indgå i studiet. I den sundhedsøkonomiske analyse antager ansøger, at alle patienter med PFIC vil modtage behandling, uanset hvad deres SBA-koncentration er. I NAPPED-studiet var der ingen grænseværdi for SBA, men patienterne i studiet havde alle over 100 $\mu\text{mol/L}$ SBA.

PEDFIC1 og PEDFIC2 inkluderede primært patienter med PFIC1 og PFIC2. 5 patienter ud af 69 i PEDFIC2 havde PFIC3, og 1 havde PFIC6. Odevixibat er derfor ikke undersøgt hos patienter med PFIC4 og PFIC5. EMAs indikation tillader behandling med odevixibat uanset subtype. Dette har EMA baseret på odevixibats virkningsmekanisme, som teoretisk vil have en effekt på reduktion af SBA, så længe funktionelt BSP er til stede.

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at det vil være patienter med progressiv kolestase med klinisk invaliderende kløe og SBA ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ over mindst 14 dage, der vil være kandidater til behandling med odevixibat. Derudover skal patienter have en påvist gendefekt i et gen, der fører til PFIC.



Patienterne i PEDFIC1 og PEDFIC2 ligner generelt de patienter, der vil være kandidater til behandling i Danmark. Nye patienter vil på sigt være yngre end patienterne i PEDFIC1 og PEDFIC2, fordi de kan begynde behandlingen, når de er seks måneder gamle, ifølge EMAs indikation.

Patienterne i NAPPED er sammenlignelige med patienterne i PEDFIC1 og PEDFIC2, hvad angår alvorligheden af PFIC, men patienterne i NAPPED var yngre ved inklusion.

Grundet sjældenheden af sygdommen er det ikke sandsynligt, at tilstrækkeligt data vil blive indsamlet for PFIC4, PFIC5 og PFIC6 til at kunne drage en konklusion vedr. effekten af odevixibat. Medicinrådet diskuterer overførbare resultaterne i de kliniske studier til PFIC4, PFIC5 og PFIC6 under afsnit 5.

2.3.2 Intervention

Odevixibat er undersøgt i to forskellige doser, 40 µg/kg og 120 µg/kg dagligt i kombination med SoC. EMAs anbefalede dosis er 40 µg/kg dagligt med mulighed for at øge dosis til 120 µg/kg dagligt.

I den sundhedsøkonomiske analyse anvender ansøger 40 µg/kg dagligt, som udgangspunkt, med mulighed for dosisøgning.

I PEDFIC1 og PEDFIC2 inkluderende SoC mulighed for SBD, herunder PEBD (se afsnit 2.4.3 og Figur 1).

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet er enige i ansøgers tilgang til startdosering af odevixibat, som følger EMAs anbefalinger. Kriterier for dosisøgning og behandlingsstop beskrives nærmere i afsnit 2.6.

Medicinrådet vurderer ikke, at SBD er relevant blandt de patienter, der modtager eller har modtaget odevixibat, og som ikke har effekt på behandling med odevixibat. Årsagen er overlappet i virkningsmekanisme mellem SBD og odevixibat. Ved begge behandlinger er formålet nemlig, at den galde, der ledes ud fra leveren, ikke genoptages til blodet i tarmen. Hvis reduktion i genoptaget fra tarmen af galdesyre med odevixibat ikke er tilstrækkelig, forventer Medicinrådet derfor ikke, at dræning af galde ved galdestomi vil være det. Denne antagelse er ikke baseret på data fra kliniske studier.

2.3.3 Komparator

Ansøger havde indledningsvist valgt placebo + SoC som komparator, selvom den relevante komparator er SoC + tilbuddet om PEBD, som er nuværende klinisk praksis i Danmark. Årsagen var, at ansøger mente, at PEBD ikke er en behandlingsmulighed i Danmark. Efter dialog med Medicinrådet har ansøger også indsendt data for effekten af PEBD + SoC.

Medicinrådets vurdering af komparator

Der er endnu ikke patienter i Danmark, der har taget imod tilbuddet om PEBD i Danmark. Årsagen er komplikationerne forbundet med PEBD, som beskrevet i afsnit 1.4. Medicinrådet forventer alligevel, at der kan være patienter, der vil modtage PEBD,



selvom det i udgangspunktet vil være færre patienter, end der vil være kandidater til behandling med odeixibat (se Figur 1). Årsagen er, at PEBD bruges senere i behandlingsforløbet end odeixibat vil blive brugt, fordi PEBD kun overvejes til patienter, der har stærkt invaliderende kløe. Medicinrådet tager højde for dette i den sundhedsøkonomisk analyse (se afsnit 3).

49 ud af 62 patienter med PFIC1, der fik foretaget SBD i NAPPED, fik PEBD. 47 ud af 61 patienter med PFIC2, der fik foretaget SBD i NAPPED, fik PEBD. I den kliniske gennemgang antager Medicinrådet, at effekten af SBD som gruppe af mulige operationer er repræsentativ for effekten af PEBD.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for SBA, kløe, søvn, vækst, ændring i levermarkører (ALAT, bilirubin og GGT), sikkerhed samt livskvalitet målt med *pediatric quality of Life Inventory* (PedsQL), *global impression of change* (GIC) og *global impression of symptoms* (GIS) fra PEDFIC1. Data vedr. hyppighed af levertransplantation og PEBD blev også indsamlet i PEDFIC1 og PEDFIC2.

Fra NAPPED har virksomheden indsendt data for SBA, kløe og levertransplantationer.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Effektmålene, SBA, kløe, søvn, vækst, livskvalitet målt ved PedsQL samt sikkerhed er relevante. Medicinrådet inddrager ikke data vedr. ændring i levermarkørerne ALAT, bilirubin og GGT, fordi de ikke bidrager med yderligere væsentlig information til vurderingen. Data for GIC og GIS præsenteres ikke, da de ikke bidrager med yderligere væsentlig information til vurderingen, som ikke er dækket af PedsQL og kløe.

Data for samlet overlevelse er også et relevant effektmål i vurderingen af odeixibats effekt. Grundet den korte opfølgningstid er der ikke studiedata til at vurdere effekten af odeixibat på overlevelse. Dette behæfter især den sundhedsøkonomiske analyse med usikkerhed (se afsnit 2.7 og 3.2.1)



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemethode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemethode

Ansøger har foretaget en direkte sammenligning af odeixibat med placebo, begge i kombination med SoC inklusive mulighed for SBD, på baggrund af PEDFIC1. Derudover



præsenterer ansøger resultaterne fra NAPPED, men foretager ikke nogen egentlig statistisk sammenligning med resultaterne af odevixibat fra PEDFIC1 og PEDFIC2.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Den direkte sammenligning af odevixibat med placebo er relevant, men er ikke tilstrækkelig pga. den korte opfølgning. I fraværet af et komparativt studie med lang opfølgningstid er den deskriptive sammenligning med retrospektive data fra NAPPED det bedste alternativ for at sammenligne sygdomsforløbene ved de to behandlinger.

Medicinerådet har inddraget en svensk ekspert i sin vurdering af PEBD, fordi der ikke er erfaring med operationen i Danmark.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Table 10. Resultater fra uge 24 i PEDFIC1 og NAPPED

Effektmål	Odevixibat 40 µg/kg (n=23)	Odevixibat 120 µg/kg (n=19)	Placebo (n=20)	Patienter, der har fået SBD i NAPPED
Andel patienter, der opnår 70 % reduktion i SBA-koncentration fra baseline eller en SBA-koncentration ≤ 70 µmol/L, % (95 % CI)	43,5 (23,2; 65,5)	21,1 (6,1; 45,6)	0 (0; 16,8)	52 % af patienter med PFIC1 havde en reduktion til < 65 µmol/L. 63 % af patienter med PFIC2 havde en reduktion på ≥ 75%.
Andelen af positive kløevurderinger, % (SE)	58,3 (6,2)	47,7 (8,1)	28,7 (5,2)	Ikke opgjort
Forskellen fra baseline i antal dage, patienten har behov for hjælp til at sove i uge 21-24, % (SE)	-51,8 (9,9) (n=19)	-32,6 (14,6) (n=16)	-3,2 (2,9) (n=14)	Ikke opgjort
Forskel i højde fra baseline, z-værdi (SE)	0,29 (0,1) (n=18)	0,15 (0,1) (n=15)	0,1 (0,1) (n=12)	Ikke opgjort
Forskel i vægt fra baseline, z-værdi (SE)	0,05 (0,1) (n=17)	0,00 (0,1) (n=15)	-0,16 (0,1) (n=12)	Ikke opgjort
Forskel i PedsQL (total score) fra baseline efter 24 uger, point (SE)	5,5 (5,1) (n=13)	11,0 (8,3) (n=9)	0,5 (5,0) (n=10)	Ikke opgjort

SE = Standard error. SBA = Serum Bile Acid, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, SBD = Surgical biliary diversion.



2.4.3 Levertransplantation og SBD

PEDFIC1 og PEDFIC2

Fra PEDFIC1 og PEDFIC2 er data sparsomme vedr. levertransplantation og SBD pga. den korte opfølgningstid.

NAPPED

I NAPPED fik 62 ud af 130 (48 %) patienter med PFIC1 og 61 ud af 264 (23 %) patienter med PFIC2 foretaget SBD. Den mediane alder ved SBD for patienter med PFIC1 var 5,9 år (interval: ikke oplyst) og median 2,3 år (interval: 1,2; 4,7) for patienter med PFIC2.

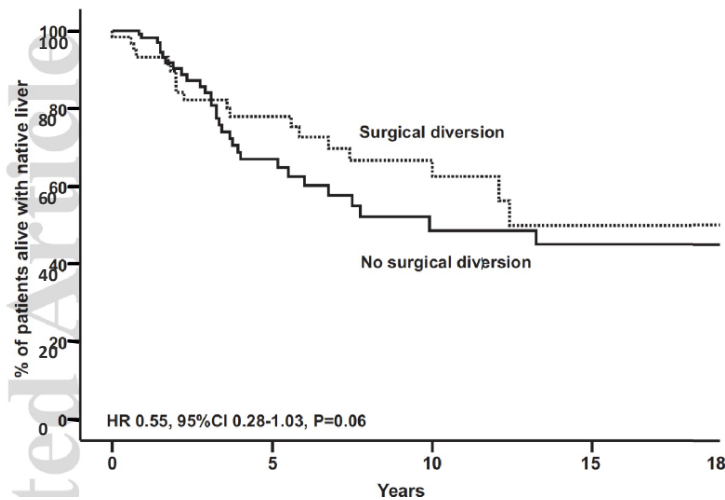
38 ud af 130 (29 %) patienter med PFIC1 havde fået foretaget en levertransplantation, mens 120 ud af 264 (45 %) patienter med PFIC2 havde fået foretaget en levertransplantation. Data er opsummeret i Tabel 11 nedenfor.

Tabel 11. Oversigt over resultater fra NAPPED

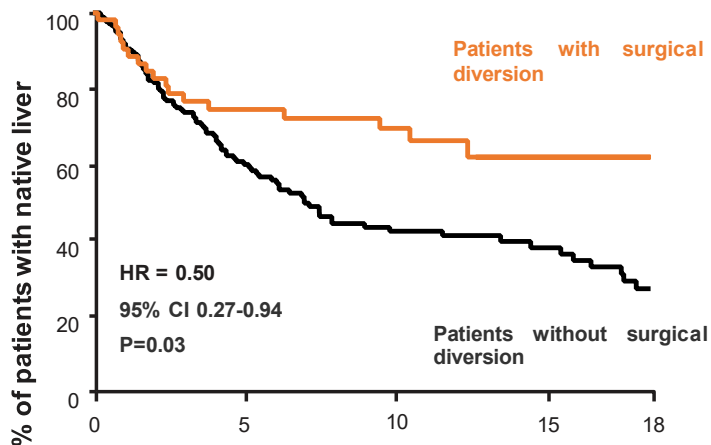
	PFIC1 (n=130)	PFIC2 (n=264)
Alder ved inklusion, år (interval)	0,6 (0,3; 2,2)	0,7 (0,2; 1,9)
Opfølgningstid, år (interval)	4,2 (2,2; 9,8)	4,1 (1,5; 12,3)
SBD, n (%)	62 (48 %)	61 (23 %)
Alder ved SBD, år (interval)	5,9 år (ikke oplyst)	2,3 år (1,2; 4,7)
Levertransplantation, n (%)	38 (29 %)	120 (45 %)

PFIC = progressiv familiær intrahepatisk kolestase, SBD = *surgical biliary diversion*.

Der var en tendens til, at SBD hos patienter med PFIC1 kunne udskyde tiden til levertransplantation (se Figur 2). Blandt patienter med en reduktion i SBA til < 65 µmol/L var effekten størst. Patienter med PFIC2, der fik SBD, havde en signifikant lavere risiko for at få behov for levertransplantation (se Figur 3). Forskellen er ikke opgjort som en relativ risiko. Effekten var statistisk signifikant større blandt patienter, der opnåede en reduktion i SBA til < 102 µmol/L. Forskellen er ikke opgjort som en relativ risiko. Et vigtigt forbehold i begge tilfælde er dog, at patienterne ikke er randomiserede til de to arme, så forskellene kan afspejle andre forhold end operationen. Derudover afspejler x-aksen tiden fra SBD i den ene arm, mens x-aksen afspejler tiden siden inklusion i den anden arm.



Figur 2. Andelen af patienter med deres oprindelige lever over tid. Den stiplede linje repræsenterer de patienter, der har modtaget SBD.



Figur 3. Andelen af patienter med deres oprindelige lever over tid. Den orange linje repræsenterer de patienter, der har modtaget SBD.

2.4.4 SBA

Forhøjet koncentration af galdesyre i serum (*serum bile acid*, SBA) er en central del af sygdomsbilledet ved PFIC (se afsnit 1.2). SBA bruges klinisk til at monitorere ændringer i ophobningen af galdesyre i blod og er dermed en surrogatmarkør for sygdomsprogression. EMA skriver, at sammenhængen mellem koncentrationen af SBA og overlevelse med oprindelig lever ikke er fuldt etableret [13]. Evidensen for sammenhængen stammer især fra NAPPED, hvor patienter, der får en reduktion i SBA som følge af PEBD, har deres oprindelige lever i længere tid (se afsnit 2.4.3). Derudover er der evidens for, at en reduktion i SBA fører til nedsat fibrose [21].

Et studie peger også på, at SBA kan være en del af mekanismen bag kløen ved PFIC [22]. I klinisk praksis korrelerer SBA med kløe, men en reduktion i SBA medfører ikke



nødvendigt en bedring af kløe, fordi SBA kun er ét af flere komponenter i galden, der kan give anledning til kløe.

PEDFIC1

I PEDFIC1 er effektmålet opgjort som andelen af patienter, der opnår mindst 70 % reduktion i SBA-koncentration ift. baseline eller opnår en SBA-koncentration på ≤ 70 $\mu\text{mol/L}$. Disse patienter vurderes at respondere på behandlingen. Resultatet efter 24-ugers opfølgning i PEDFIC1 kan ses i Tabel 12 nedenfor.

Tabel 12. Andelen af patienter, der opnåede SBA-respons i PEDFIC1 efter 24 uger

Effektmål	Odevixibat 40 $\mu\text{g/kg}$ (n=23)	Odevixibat 120 $\mu\text{g/kg}$ (n=19)	Placebo (n=20)
Andel patienter, der opnår 70 % reduktion i SBA-koncentration fra baseline eller en SBA-koncentration ≤ 70 $\mu\text{mol/L}$, % (95 % CI)	43,5 (23,2; 65,5)	21,1 (6,1; 45,6)	0 (0; 16,8)
Forskel sammenlignet med placebo, %-point (95 % CI)	43,5 (22,9; 65,5)	21,1 (2,1; 45,6)	-

SBA = *serum bile acid*

En større andel af patienterne, der modtog 40 $\mu\text{g/kg}$, havde SBA-respons sammenlignet med patienter, der modtog 120 $\mu\text{g/kg}$ odevixibat. Ansøger har post-hoc sammenlignet SBA-respons for de to doser med en Cochran–Mantel–Haenszel-test og oplyser, at testen gav en to-sidet p-værdi på 0,11.

PEDFIC2

I PEDFIC2 er effektmålet opgjort som en gennemsnitlig ændring i koncentration af SBA fra baseline. Alle patienterne fik 120 $\mu\text{g/kg}$ dagligt. Kohorte 1 består af patienter, der deltog i PEDFIC1, og patienter er opdelt, alt efter hvilken dosis de fik i PEDFIC1 henholdsvis placebo. Kohorte 2 består af behandlingsnaive patienter rekrutteret til studiet efter PEDFIC1 (se afsnit 2.2.2). Der er ikke data for alle inkluderede patienter ved nuværende data cut-off (15. juli 2020). Resultaterne er opgjort i Tabel 13 nedenfor.

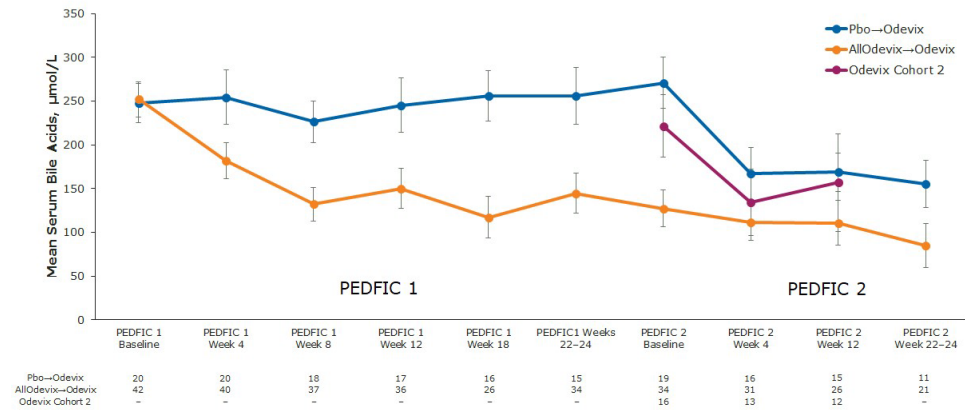
Tabel 13. Gennemsnitlig ændring af SBA i PEDFIC2 efter 24 uger

Effektmål	Kohorte 1			Kohorte 2 (n=)
	Odevixibat 40 $\mu\text{g/kg}$ (n=)	Odevixibat 120 $\mu\text{g/kg}$ (n=)	Placebo (n=)	
Gennemsnitlig ændring i SBA, $\mu\text{mol/L}$ (SE)				
Relativ reduktion fra baseline, % (SE)				

SE = *standard error*, SBA = *Serum bile acid*.



Udviklingen i SBA-koncentration ift. baseline over tid i PEDFIC1 og PEDFIC2 kan ses i Figur 4 nedenfor. Af figuren fremgår det, at reduktionen i SBA sker indenfor de første 1-2 måneders behandling.

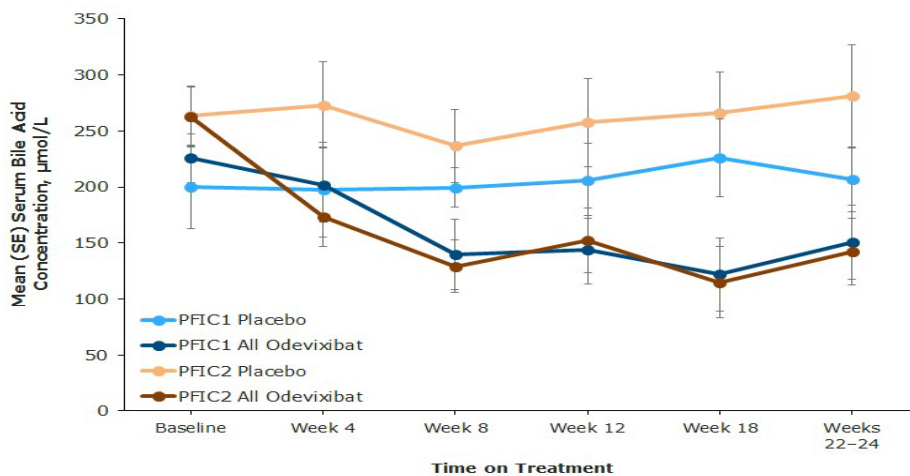


Figur 4. Udviklingen af SBA-koncentration over tid i PEDFIC1 og PEDFIC2. Den blå linje repræsenterer de patienter, der modtog placebo i PEDFIC1, og som efterfølgende modtog 120 µg/kg odevixibat dagligt i PEDFIC2. Den orange linje repræsenterer den samlede gruppe af patienter, der modtog odevixibat, uanset dosis, i PEDFIC1, og som efterfølgende modtog 120 µg/kg odevixibat dagligt i PEDFIC2. Den lilla linje repræsenterer behandlingsnaive patienter i PEDFIC2, der ikke var med i PEDFIC1.

■ ud af ■ patienter (■), der fik 40 µg/kg odevixibat i PEDFIC1, opnåede SBA-respons på 120 µg/kg odevixibat i PEDFIC2 efter ikke at have haft respons i PEDFIC1.

Subgrupper af særlig interesse

Ansøger har undersøgt, om effekten af odevixibat er forskellig, alt efter hvilken subtype patienterne har. 40 % af patienter med PFIC2 og 16,7 % af patienter med PFIC1 havde SBA-respons efter 24 uger i PEDFIC1. Blandt begge subtyper var de absolutte niveauer af SBA dog tilsvarende efter 24 uger (se Figur 5).



Figur 5. Udviklingen af SBA-koncentration over tid i PEDFIC1.



NAPPED

Blandt de 62 patienter med PFIC1, der fik foretaget SBD, faldt den gennemsnitlige SBA-koncentration fra 230 (interval: 125; 282) $\mu\text{mol/L}$ til 74 (interval: 11; 177) $\mu\text{mol/L}$. Det svarer til et medianfald på 49 %. 52 % af patienterne havde en reduktion til $< 65 \mu\text{mol/L}$.

Blandt de 61 patienter med PFIC2, der fik foretaget SBD, faldt den gennemsnitlige SBA-koncentration fra 363 (interval: 254; 452) $\mu\text{mol/L}$ til 48 (interval: 4; 258) $\mu\text{mol/L}$. Det svarer til et medianfald på 90 %. 63 % af patienterne havde en reduktion på $\geq 75 \%$.

Medicinrådets vurdering af SBA

Behandling med placebo + SoC reducerede ikke koncentration af SBA i PEDFIC1.

Odevixibat + SoC sænkede niveauet af SBA blandt en klinisk relevant andel af patienterne i PEDFIC1, uanset dosis. Det kan på baggrund af det nuværende data ikke konkluderes, om der er forskel på effekten af odevixibat mellem subtyperne, hvad angår SBA-respons.

Patienter, der modtog SoC inklusive SBD i NAPPED, havde en højere SBA-responsrate end ved behandling med odevixibat + SoC i PEDFIC1. En væsentlig forskel mellem NAPPED samt PEDFIC1 og PEDFIC2 er dog, at det ikke var alle patienter i NAPPED, der fik SBD. Det betyder, at de patienter, der kan have haft mest gavn af operationen, er blevet udvalgt. Der er dermed ikke data for, hvad responsraten ville have været blandt den gruppe patienter, hvis de havde fået odevixibat i stedet. Medicinrådet anser imidlertid ikke dette som et problem, fordi de to behandlinger vil blive brugt forskelligt, som beskrevet i afsnit 2.3, og forskellen i behandlingsstrategi er også afspejlet i den sundhedsøkonomiske analyse (se afsnit 3).

Samlet set kan Medicinrådet derfor ikke konkludere, at der er forskel mellem odevixibat eller PEBD, hvad angår effekten på reduktion i SBA.

SBA i den sundhedsøkonomiske analyse

Der anvendes data for SBA fra PEDFIC1, PEDFIC2 og NAPPED i den sundhedsøkonomiske analyse (se afsnit 3.2).

2.4.5 Kløe

Som nævnt i afsnit 1.2 er kløe et alvorligt symptom blandt de fleste patienter med PFIC. Ansøger oplyser, at kløe er den hyppigste årsag til levertransplantation. I Danmark er leversvigt den primære årsag til levertransplantation.

PEDFIC1

I PEDFIC1 er effektmålet opgjort som andelen af positive kløevurderinger, defineret som en *scratching score* ≤ 1 eller en *scratching score*, der var lavere en baseline. *Scratching scoren* er beregnet ud fra omsorgspersonens (fx en af forældrene) dagbogsføring (ObsRO) over kløesyntomer og er vurderet to gange dagligt på en skala fra 0-4, hvor en højere score indikerer værre symptomer. Kløevurderingerne er opgjort ved uge 4, 8, 12, 16, 18, 20 og 24. Alle omsorgspersoner gennemførte alle kløevurderingerne. Resultaterne er opgjort i Tabel 14.



Tabel 14. Andelen positive kløevurderinger i PEDFIC1 efter 24 uger

Effektmål	Odeixibat 40 µg/kg (n=23)			Odeixibat 120 µg/kg (n=19)			Placebo (n=20)		
Andelen af positive kløevurderinger defineret som en <i>scratching score</i> ≤ 1 eller en <i>scratching score</i> , der var lavere end baseline, % (SE)	58,3 (6,2)			47,7 (8,1)			28,4 (5,2)		
Forskel (LSMD) sammenlignet med placebo, %-point (95 % CI)	28,2 (9,8; 46,4)			21,7 (1,9; 41,5)			-		

SE = *Standard error*.

Der var en større andel positive kløevurderinger blandt patienter, der modtog 40 µg/kg odeixibat, sammenlignet med patienter, der modtog 120 µg/kg odeixibat. Ansøger har foretaget en post-hoc analyse og oplyser, at der ikke var statistisk signifikant forskel på andelen af positive kløevurderinger ved de to doser.

PEDFIC2

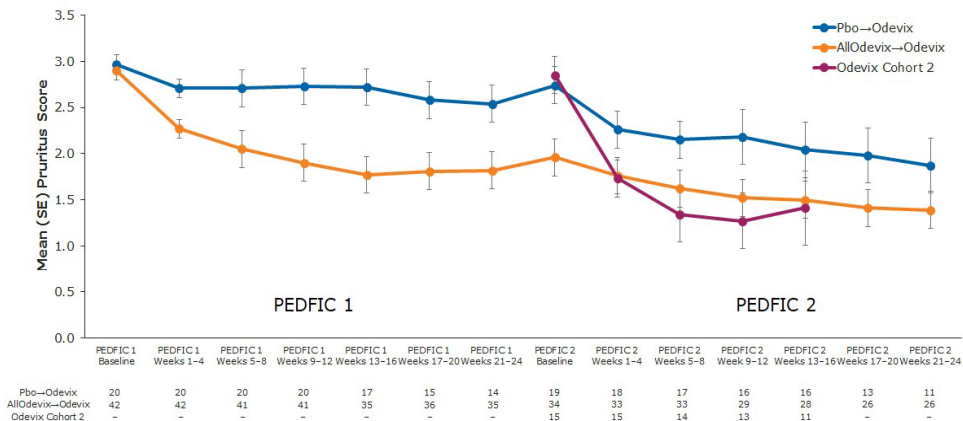
I PEDFIC2 er effektmålet opgjort på samme måde som i PEDFIC1. Kløevurderingerne blandt de patienter, der havde modtaget placebo, 40 µg/kg eller 120 mg/kg odeixibat i PEDFIC1, er opgjort ud fra den baselineværdi patienter havde efter 24-ugers behandling i PEDFIC1. Resultaterne er opgjort i Tabel 15 nedenfor.

Tabel 15. Andel positive kløevurderinger i PEDFIC2 efter 24 uger

Effektmål	Kohorte 1			Kohorte 2 (n=)
	Odeixibat 40 µg/kg (n=)	Odeixibat 120 µg/kg (n=)	Placebo-odeixibat (n=)	
Andel positive kløevurderinger, defineret som en <i>scratching score</i> ≤ 1 eller en <i>scratching score</i> , der var lavere end baseline, % (SE)	37,0 (9,4)	26,6 (8,7)	56,2 (10,9)	61,6 (9,4)

SE = *standard error*.

Udviklingen i kløe opgjort som den gennemsnitlige *scratching score* over tid i PEDFIC1 og PEDFIC2 kan ses i Figur 6 nedenfor. Af figuren fremgår det, at reduktionen i kløe sker gradvist, men at den største effekt fremkommer i løbet af 1-3 måneders behandling.



Figur 6. Udviklingen i kløe opgjort som den gennemsnitlige *scratching score* over tid i PEDFIC1 og PEDFIC2. Den blå linje repræsenterer de patienter, der modtog placebo i PEDFIC1, og som efterfølgende modtog 120 µg/kg odevixibat dagligt i PEDFIC2. Den orange linje repræsenterer den samlede gruppe af patienter, der modtog odevixibat, uanset dosis, i PEDFIC1, og som efterfølgende modtog 120 µg/kg odevixibat dagligt i PEDFIC2. Den lilla linje repræsenterer behandlingsnaive patienter i PEDFIC2, der ikke var med i PEDFIC1.

Subgrupper af særlig interesse



NAPPED

I NAPPED-studiet er kløe undersøgt med udgangspunkt i informationer fra journaler. Derfor er der kun data for kløe for 29 ud af de 62 patienter med PFIC1 i perioden både før og efter SBD. 28 ud af 29 patienterne havde kløe før SBD. Efter SBD var det 23 af patienterne, der stadig havde kløe efter opfølgning mellem 2 måneder og 1 år efter operationen. Ansøger oplyser samtidig, at 6 ud af 23 patienter (26 %) havde vedvarende delvist eller komplet respons på kløe efter SBD.

Blandt patienter med PFIC2 er der data for 37 ud af 61 patienter i perioden både før og efter SBD. 36 ud af 37 af patienterne havde kløe før SBD. Efter SBD havde 17 af de 37 patienter kløe. Ansøger oplyser samtidig, at 22 ud af 41 (54 %) havde vedvarende delvist eller komplet respons på kløe efter SBD.

Medicinrådets vurdering af kløe

Scratching score-redskabet, som ansøger har anvendt, er relevant til at vurdere patienternes påvirkning fra kløe. Begge doser af odevixibat i kombination med SoC øger andelen af positive kløevurderinger sammenlignet med placebo + SoC i PEDFIC1. De 28,4 % positive kløevurderinger blandt patienter, der modtog placebo + SoC, viser, at der er et naturligt udsving i graden af kløe.



Det kan på baggrund af det nuværende data ikke konkluderes, om der er forskellig effekt af odeixibat mellem subtyperne, hvad angår kløerespons.

Data fra NAPPED er begrænset, og i fraværet af en standardiseret metode til at opgøre kløe i studiet, er det ikke meningsfuldt at sammenligne resultaterne med PEDFIC1 og PEDFIC2. Derfor kan Medicinrådet ikke konkludere, at der er forskel mellem odeixibat eller PEBD, hvad angår effekten på reduktion af kløe.

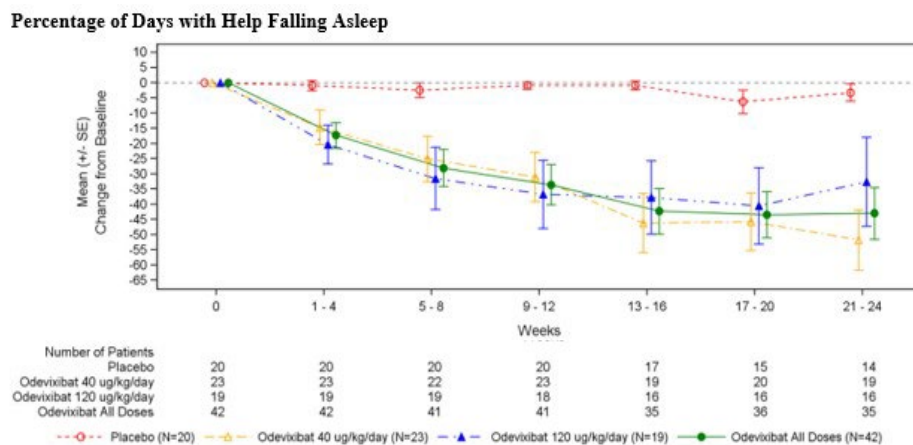
Kløe i den sundhedsøkonomiske analyse

Der anvendes data for kløe fra PEDFIC1 og PEDFIC2 i den sundhedsøkonomiske analyse (se afsnit 3.2).

2.4.6 Søvn

De fleste patienter med PFIC har kløe i en grad, der giver dem problemer med at falde i søvn og fastholde søvn. Nogle patienter har vedvarende problemer med søvn, selvom de rapporterer en reduktion i kløe. Derfor er søvn et vigtigt supplerende effektmål til kløemålinger. Det er Medicinrådets vurdering, at alle patienter med PFIC har problemer med at sove pga. kløe, også selvom de kløestillende lægemidler har haft en effekt på kløen.

I PEDFIC1 er søvn undersøgt ud fra omsorgspersonens (fx en af forældrene) dagbogsføring (ObsRO), over hvor ofte omsorgspersonen enten 1) måtte sove med barnet, 2) berolige barnet før søvn eller 3) måtte hjælpe barnet med at sove. Medicinrådet vurderer, at der er et væsentligt overlap mellem de tre måder at beskrive patienternes problemer med at sove, og præsenterer derfor kun data for antallet af dage, patienten har brug for hjælp til at sove. Data opgjort fra baseline til uge 24 er opgjort i Figur 7 nedenfor. Ansøger har ikke indsendt data for de absolutte forskelle mellem placebo og odeixibat.



Figur 7. Antallet af dage patienter havde brug for hjælp til at sove i PEDFIC1

Ansøger har ikke indleveret data fra PEDFIC2, og der er ikke data fra NAPPED, der beskriver effekten af PEBD på patienternes søvn.



Medicinerådets vurdering af søvn

Blandt patienter, der modtog placebo + SoC, var der ingen eller en ubetydelig reduktion i antallet af dage, hvor patienten har brug for hjælp til at sove ift. baseline. Blandt patienter, der modtog odeixibat + SoC, var der en reduktion fra baseline ved alle opfølgningstidspunkterne.

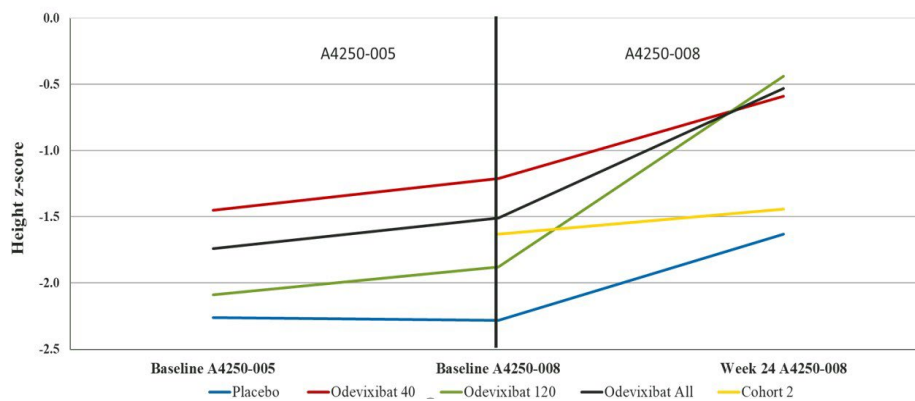
I fraværet af en statistisk analyse, der opgør forskellen på effekten mellem placebo + SoC og odeixibat + SoC, er det ikke muligt at afgøre, om der er en statistisk signifikant forskel. Baseret på værdierne opgjort som forskel fra baseline ser odeixibat, uanset dosis, ud til at medføre færre dage med behov for hjælp til at sove sammenlignet med placebo + SoC.

I fraværet af data fra NAPPED er det ikke muligt at vurdere, om odeixibat + SoC er mere effektivt til at forbedre søvn sammenlignet med PEBD + SoC.

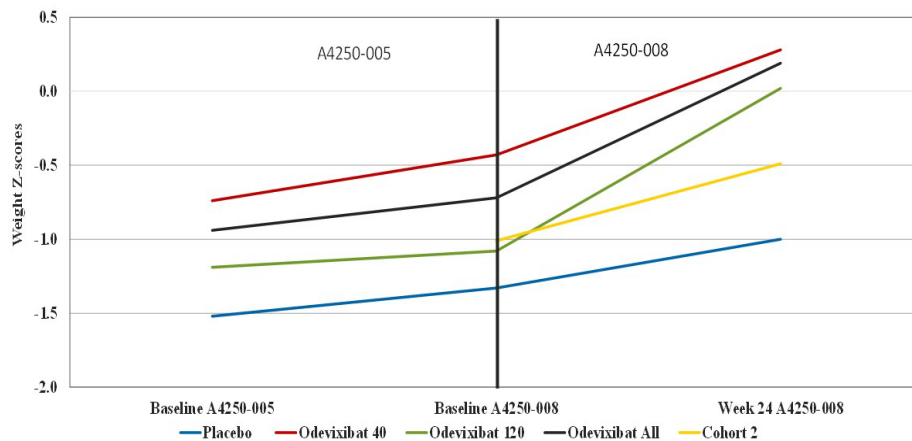
2.4.7 Vækst

Patienter med PFIC har ofte påvirkning af vækst, bl.a. fordi optaget af fedt og fedtopløselige vitaminer fra tarmen er påvirket hos patienterne (se afsnit 1.2).

Vækst er i PEDFIC1 og PEDFIC2 opgjort som en gennemsnitlig ændring fra baseline i z-score for vægt og z-score for højde. Z-scorerne angiver antal standardafvigelser fra aldersnormalen. Ved z-scorer over -2 regnes væksten som hovedregel for at være inden for normalen.



Figur 8. Udviklingen i højde fra baseline i PEDFIC1 (A4250-005) og PEDFIC2 (A4250-008). Den sorte vertikale streg indikerer resultaterne i PEDFIC1 efter 24 uger. Linjerne på den højre side afspejler de foreløbige data fra PEDFIC2.



Figur 9. Udviklingen i vægt fra baseline i PEDFIC1 (A4250-005) og PEDFIC2 (A4250-008). Den sorte vertikale streg indikerer resultaterne i PEDFIC1 efter 24 uger. Linjerne på den højre side afspejler de foreløbige data fra PEDFIC2.

I PEDFIC2 er der endnu ikke data med 24-ugers opfølgning for alle patienterne i studiet. Der er derfor kun data fra 1 patient ved 24 uger i kohorte 2 (gule linjer i Figur 8 og Figur 9), 10 patienter, der fik odevixibat i PEDFIC1 (sorte linjer i Figur 8 og Figur 9) samt 9 patienter, der fik placebo i PEDFIC1 (blå linjer i Figur 8 og Figur 9).

Medicinrådets vurdering af vækst

Data peger dog i retning af, at odevixibat + SoC, uanset dosis, har en effekt på normalisering af højde og vægt, som er klinisk relevant sammenlignet med placebo + SoC. Effekten ser ud til at indtræde mellem 6 og 12 måneders behandling med odevixibat. Det lave patientantal ved 24-ugers opfølgning i PEDFIC2 betyder, at det er usikkert, i hvor høj grad væksten normaliseres.

I fraværet af en statistisk analyse, der opgør forskellen på effekten mellem placebo + SoC og odevixibat + SoC, er det ikke muligt at afgøre, om der er en statistisk signifikant forskel.

I fraværet af data fra NAPPED er det ikke muligt at vurdere, om odevixibat + SoC er mere effektivt til at forbedre væksten sammenlignet med PEBD + SoC.

Vækst i den sundhedsøkonomiske model

Vækstdata fra PEDFIC-studierne indgår ikke direkte i den sundhedsøkonomiske analyse. I stedet antager ansøger, at patienter, der responderer på odevixibat i modellen, har normal vækst. Patienter, der ikke responderer, antages at have en lavere vækst, som udtryk for en større sygdomsbryde, med konsekvenser for HRQoL som følge (se afsnit 3.3.1).

2.4.8 Livskvalitet

Ansøger har indsendt helbredsrelateret livskvalitetsdata indsamlet med spørgeskemaet PedsQL. Data er tilgængeligt fra PEDFIC1.



2.4.8.1 PedsQL (*Pediatric Quality of Life Inventory*)

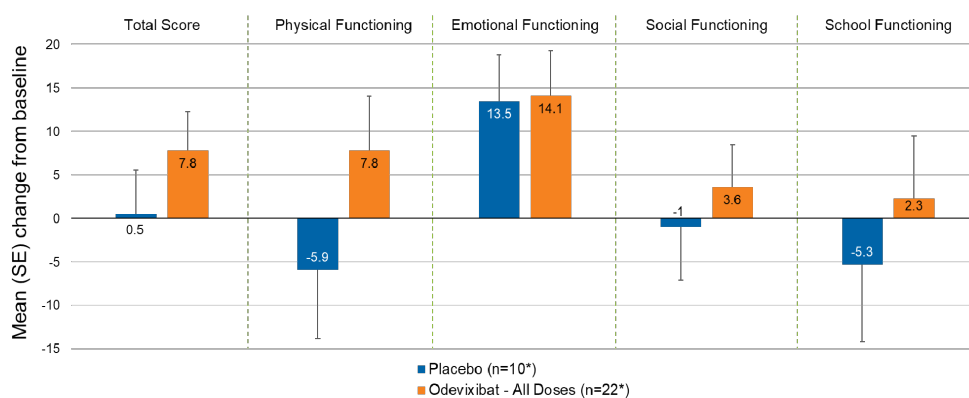
PedsQL bruges til at undersøge helbredsrelateret livskvalitet hos børn. Overordnet undersøger værktøjet livskvaliteten inden for fire domæner: Fysisk funktionsniveau, psykisk funktionsniveau, sociale kompetencer og niveau i skolen. Spørgeskemaets scoringssystem er forskelligt, alt efter hvilken aldersgruppe værktøjet skal bruges til, men i alle tilfælde kan svarene inden for hvert spørgsmål i domænerne gradueres på en skala fra 0-4. For børn i alderen 2-4 år er det kun omsorgspersonen, der har besvaret skemaet. For børn i alderen 5-18 år har både barnet og omsorgspersonen svaret på skemaet. For patienter mellem 18 og 25 år er det kun patienten, der har svaret på skemaet.

Værktøjet er ikke valideret til børn med PFIC. Data for PedsQL er indsamlet i PEDFIC1 ved baseline, uge 4, 12 og 24. Data er opgjort som en gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 24 for hvert domæne, samt en total score. Data er opgjort i Figur 10 og Tabel 16 nedenfor. Ansøger har ikke indsendt data fra PEDFIC2.

Tabel 16. Total score for PedsQL i PEDFIC1

Effektmål	Odevixibat 40 µg/kg (n=23)	Odevixibat 120 µg/kg (n=19)	Placebo (n=20)
Forskel i PedsQL (total score) fra baseline efter 24 uger, point (SE)	5,5 (5,1) (n=13)	11,0 (8,3) (n=9)	0,5 (5,0) (n=10)

SE = standard error, PedsQL = *Pediatric Quality of Life*.



Figur 10. Oversigt over resultater for hvert domæne i PedsQL efter 24 uger. I Domænet 'school functioning' (niveau i skolen) var der kun data for 6 patienter, der fik placebo, og 15, der fik odevixibat.

Ansøger har ikke oplyst, om forskellene mellem odevixibat og placebo er statistisk signifikante.

Medicinrådets vurdering af PedsQL

Tolkningen af effektmålet er vanskelig, fordi en ændring i svargraduering for et givent spørgsmål fra fx 0 til 2 ikke nødvendigvis anses af patientgruppen som lige så betydelig som en ændring fra 2 til 4, men i værktøjet forskellen regnes som tilsvarende. Resultatet er dermed ikke præferencebaseret, og derfor afspejler en højere score i én gruppen ikke



nødvendigt en bedre samlet helbredsrelateret livskvalitet. Yderligere er det, i fraværet af en statistisk analyse, der opgør forskellen på effekten mellem placebo + SoC og odevixibat + SoC, ikke muligt at afgøre, om der er en statistisk signifikant forskel. Derudover er der kun data for 32 ud af 62 patienter for den totale score målt med PedsQL. Ansøger har ikke beskrevet, hvorfor alle besvarelser ikke er indsamlet og/eller analyseret ved uge 24. Dette besværliggør yderligere tolkningen af effektmålet.

Samlet set er det derfor ikke muligt at bestemme, om odevixibat + SoC giver en forbedret livskvalitet sammenlignet med placebo + SoC, vurderet ud fra PedsQL. Ligeledes er det ikke muligt at vurdere, om PEBD øger livskvaliteten målt med PedsQL, fordi der ikke data for, hvordan PEBD påvirker den helbredsrelaterede livskvalitet hos patienterne.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Tabel 17. Sikkerhedsdata fra PEDFIC-studierne

	Odevixibat 120 µg/kg				Samlet gruppe af alle patienter, der modtog odevixibat i PEDFIC1 og/eller PEDFIC2
	Kohorte 1		Placebo (n=19) n (%)	Kohorte 2 (n=16) n (%)	
	40 µg/kg (n=19) n (%)	120 µg/kg (n=15) n (%)	Placebo (n=19) n (%)	Kohorte 2 (n=16) n (%)	
Uønskede hændelser (TEAE)	16 (84,2)	12 (80,0)	14 (73,7)	8 (50,0)	61 (79,2)
Bivirkninger	6 (31,6)	4 (26,7)	5 (26,3)	5 (31,3)	32 (41,6)
Alvorlige uønskede hændelser	0	0	3 (15,8)	1 (6,3)	7 (9,1)
Alvorlige bivirkninger	0	0	0	0	0
Uønskede hændelser, der førte til død	0	0	0	0	0
Uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør	0	0	1 (5,3)	2 (12,5)	4 (5,2)



Deskriptiv gennemgang

Den hyppigst indberettede bivirkning hos patienterne er ifølge EMAs produktresumé diarré (7 %) [12]. Andre almindelige bivirkninger er mavesmerter og forstørret lever. Af EMAs produktresumé fremgår det desuden, at forhøjede levertal blev observeret hos nogle patienter, der fik odeixibat. Vurdering af leverfunktionstest (alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, gammaglutamyltransferase, alkalisk fosfatase og total bilirubin) anbefales hos alle patienter, før behandling med odeixibat indledes, med monitorering i henhold til klinisk standardpraksis [12]. Hos patienter med forhøjede levertal bør hyppigere monitorering overvejes.

Bivirkninger i mave-tarm-kanalen

Af EMAs produktresumé fremgår det, at bivirkninger som diarré, mavesmerter og blød fæces som oftest var af kort varighed (≤ 5 dage); mediantiden til første indtræden var 16 dage [12]. Alle indberettede bivirkninger var lette til moderate i sværhedsgrad og ikke-alvorlige. Hos to patienter optrådte klinisk signifikant diarré, defineret som diarré, der varede i 21 eller flere dage uden anden ætiologi, var svær i intensitet, krævede indlæggelse eller blev betragtet som en vigtig medicinsk hændelse eller forekom med samtidig dehydrering, der krævede behandling med oral eller intravenøs rehydrering og/eller anden behandlingsintervention. Afbrydelse af behandlingen på grund af diarré blev indberettet hos 4 % af patienterne, og seponering af odeixibat på grund af diarré blev indberettet hos 1 % [12].

NAPPED

Der er ikke data fra NAPPED, der beskriver sikkerheden af PEBD, og Medicinrådet har ikke fundet opgørelser, der beskriver forekomsten af bivirkninger ved PEBD til patienter med PFIC. Erfaringer med galdevejsstomi er dog, at det periodisk medfører høje stomioutput. Medicinrådet har forhørt sig med en svensk ekspert, der beskriver, at risikoen for alvorlige uønskede hændelser generelt er lav, men at infektioner i galdevejen kan forekomme, samt at det kan lække fra stomien, hvilket blandt andet kan give hudirritation. Derudover er det i over halvdelen af tilfældene nødvendigt at gentage operationen for at opnå god stomifunktion.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Overordnet set er behandling med odeixibat forbundet med få bivirkninger. Medicinrådet vurderer, at diarré vil være den bivirkning, der har den største indvirkning på patienternes livskvalitet.

Sikkerhedsprofilen er bedre for odeixibat sammenlignet med PEBD, pga. risikoen for galdevejsinfektioner og andre stomirelaterede komplikationer ved PEBD.

Medicinrådet bemærker, at det lave patientantal og den korte opfølgningstid betyder, at der kan være sjældne bivirkninger, som endnu ikke er observeret, samt at der kan være langtidsbivirkninger ved behandling med odeixibat, som endnu ikke er observeret.



2.6 Overvejelser om dosisøgning og stopkriterier

Som beskrevet i afsnit 1.3 og 2.3.2 er det ifølge EMAs produktresumé muligt at justere dosis op til 120 µg/kg dagligt ved manglende effekt af odevixibat. Dette er baseret på dosis i PEDFIC1 og PEDFIC2, samt at 1 ud af 4 patienter fik respons, efter deres dosis blev øget fra 40 µg/kg til 120 µg/kg i PEDFIC2.

Som beskrevet i afsnit 2.4.4 og 2.4.5 finder Medicinrådet ikke, at en daglig dosis på 120 µg/kg resulterer i bedre effekt end 40 µg/kg. I et fase 2-studie, hvor effekten af odevixibat blev undersøgt blandt patienter med PFIC med en daglig dosis på 10 µg/kg (n=4), 30 µg/kg (n=6), 60 µg/kg (n=4), 100 µg/kg (n=6) og 200 µg/kg (n=4) peger data i retning af, at den optimale dosis ligger mellem 60 µg/kg og 100 µg/kg [23].

Samlet set finder Medicinrådet derfor, at der ikke er belæg for at øge dosis til 120 µg/kg dagligt, men at dosis kan øges til 80 µg/kg dagligt ved manglende effekt efter 3 måneder ud fra kriterierne listet i Tabel 18 og Tabel 19 nedenfor.

Tabel 18. Kriterier for respons af odevixibat

Responskategori	Kriterie
Fuld respons	Reduktion i SBA til < 70 µmol/l eller reduktion på ≥ 70 % indenfor 6 måneder.
Ingen respons	Fald i SBA mindre end 2 x usikkerheden på målingen, svarende til 20 % efter 6 måneders behandling.
Partiel respons (Galdesalte)	Fald i SBA med 20-70 % efter 6 måneder, uanset respons på kløe.
Partiel respons (Kløe)	Klinisk relevant reduktion i kløe, der er større end det naturlige udsving i påvirkning af kløe, men fald i SBA på mindre end 20 %.

SBA = *Serum bile acid*.

Tabel 19. Regler for dosisjustering og behandlingsstop af odevixibat

Scenarie	
Fuld respons	Behandlingen fortsættes i 3 år eller til barnet minimum er 4 år og her forventes at kunne give klart udtryk for recidiv af kløe. Derefter foretages en behandlingspause på 3 mdr. Behandlingen genoptages ved invaliderende kløe og/eller stigning i P-galdesalte til > 100 µmol/l. Hvis galdesalte er over 100 µmol/l ved pausering, og der er vedvarende stigning i galdesalte på mere end 20 %, genoptages behandlingen.
Ingen respons på startdosis	Dosisøgning til 80 µg/kg/døgn kan forsøges. Hvis fortsat intet respons efter samlet 6 måneder, stoppes behandlingen. Ved fuld respons efter dosisøgning: fortsætter højdosisbehandling og videre behandlingsstrategi som fuld respons initialt.



Scenarie

Ved partiel respons efter samlet 6 måneders behandling: klinisk skøn om behandlingen skal stoppes.

Partiel respons på galdesalte eller kløe

Dosis kan øges til 80 µg/kg efter klinisk skøn. Effekten revurderes efter 6 måneder. Der reduceres igen til 40 µg/kg ved manglende effekt af dosisøgning.

Ved fuld respons efter dosisøgning: videre behandlingsstrategi som ovenfor skitseret.

Ved partiel respons efter dosisøgning: klinisk skøn om behandlingen skal stoppes eller om dosis skal reduceres til 40 µg/kg dagligt.

2.7 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Datagrundlaget er behæftet med følgende usikkerheder:

- Den korte opfølgningstid og det lave patientantal i PEDFIC1 og PEDFIC2 betyder, at det endnu er usikkert, om reduktionen i SBA og kløe leder til en udskydelse af tiden til levertransplantation.
- Den korte opfølgningstid og det lave patientantal giver begrænset datagrundlag for at vurdere betydningen af dosisøgning og varigheden af effekten af odevixibat (se afsnit 3).
- Det lave patientantal giver et sparsomt datagrundlag for at vurdere effekten af odevixibat på de forskellige subtyper af PFIC
- Sammenligningen af data mellem PEDFIC-studierne og NAPPED er behæftet med usikkerhed, fordi PEDFIC-studierne er prospektive og kontrollerede, mens NAPPED er et retrospektivt studie.
- Vurderingen af livskvalitet hos børn er forbundet med usikkerhed, fordi det kan være vanskeligt at måle den helbredsrelaterede livskvalitet især hos små børn. Blandt børn under 5 år i PEDFIC-studierne er det kun omsorgspersonen, der har svaret på PedsQL-skemaet.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Som beskrevet i afsnit 1.4 modtager patienterne i dag SoC i form af kløestillende lægemidler. De kan blive tilbudt PEBD i de tilfælde, hvor der endnu ikke er tale om leversvigt eller leverkræft, men hvor kløen er uudholdelig for patienten. Indtil nu har ingen patienter fået foretaget PEBD, men Medicinrådet forventer, at hvis odeixibat + SoC ikke anbefales som standardbehandling, så vil nogle tage imod tilbuddet om PEBD. Ansøger har indsendt en model, der muliggør sammenligningen af odeixibat + SoC med SoC alene og med SoC + PEBD. Medicinrådet vurderer, at det er relevant at udføre sundhedsøkonomiske analyser, der belyser begge scenarier, se Tabel 20.

Tabel 20. Intervention og komparator i Medicinrådets to hovedanalyser

	Scenarie 1	Scenarie 2
Intervention	Odeixibat + SoC	Odeixibat + SoC
Komparator	SoC	SoC + PEBD

SoC = *Standard of Care*, PEBD = *Partial External Biliary Diversion*.

Ifølge ansøger er den primære sundhedsmæssige effekt af odeixibat, at tiden til levertransplantation kan udskydes, samt at kløen aftager. Herved udskydes risikoen for død forbundet med levertransplantationen, og den overdødelighed der er efter levertransplantation, hvilket i sidste ende forlænger patienternes levetid.

Effekten af odeixibat, SoC og PEBD er hovedsageligt baseret på data fra studierne PEDFIC1, PEDFIC2 og NAPPED. Data fra PEDFIC1 og PEDFIC2 anvendes til at estimere andelen af patienter, der responderer på odeixibat, mens NAPPED anvendes til at estimere effekten af PEBD og andelen af patienter, der får brug for en levertransplantation pr. år. De sundhedsøkonomiske analyser er baseret på data fra primært PFIC1- og PFIC2-patienter og er ikke opdelt på PFIC-subtyperne.

3.1 Analyseperspektiv

Ansøger har valgt et begrænset samfundsperspektiv i overensstemmelse med Medicinrådets metoder. Ansøger har valgt en livslang tidshorisont (op til 100 år). Omkostninger er diskonteret med 3,5 %, 2,5 % eller 1,5 %, hvis de falder mellem hhv. år 1-35, år 36-70 eller >70 år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

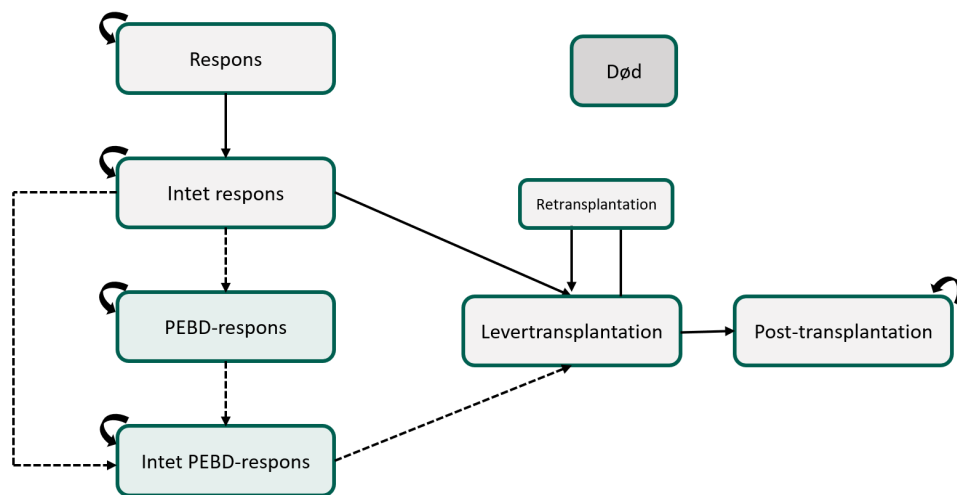
Ansøgers tilgang til samfundsperspektiv, tidshorisont og diskontering er i overensstemmelse med Medicinrådets metode.



3.2 Model

Ansøger har indsendt en Markov-model til at estimere de inkrementelle omkostninger og QALYs forbundet med odevixibat + SoC og SoC ± PEBD. I ansøgers egen hovedanalyse er PEBD inkluderet som en del af SoC-armen.

Figur 11 viser en illustration af modellens struktur, når PEBD er inkluderet og når PEBD er ekskluderet. PEBD er ikke en mulighed i odevixibat-armen, og patienter, der behandles med odevixibat, følger derfor de lysegrå helbredsstadier med fuldt optrukne pile. Helbredsstadierne og bevægelserne mellem disse er ens for odevixibat + SoC i scenarie 1 og 2. I figuren er helbredsstadierne forbundet med PEBD markeret med lysegrøn, og bevægelserne til og fra disse helbredsstadier er markeret med stiplede pile. Disse helbredsstadier og bevægelser anvendes således kun i scenarie 2, hvor SoC + PEBD er komparator.



Figur 11. Illustration af modelstrukturen. PEBD-stadier er grønne på figuren, og transitioner til og fra PEBD-stadier er markeret med stiplede pile. I scenarie 1 ekskluderes PEBD, mens PEBD inkluderes i scenarie 2. Når PEBD inkluderes, inkluderes det kun i SoC-armen.

Man vil starte behandling med odevixibat så snart patienten opfylder kriterierne for opstart af behandling for så vidt muligt at udskyde leversvigt. PEBD vil man derimod bruge som et sidste alternativ inden levertransplantation. Der er derfor forskel på patienternes sygdomsprogression, når de modtager odevixibat eller PEBD. Hvor patienter, der har respons på odevixibat + SoC, får respons med det samme, vil patienter i SoC + PEBD-armen først opnå respons senere i behandlingsforløbet.

Patienterne kan til ethvert tidspunkt rykke til stadiet, *død*. Valg af responskriterier og antagelser vedr. patienternes bevægelse i modellen beskrives i de efterfølgende afsnit, mens afsnit 3.2.7 opsamler modellens grundlæggende antagelser. Analysen har en cykluslængde på 1 år, og ansøger anvender *half-cycle correction*.

Medicinerådets vurdering af ansøgers indsendte sundhedsøkonomiske model

Ansøgers modelstruktur vurderes overordnet set at afspejle det forløb, PFIC-patienter gennemgår. Dog vurderer Medicinerådet, at helbredsstadiet 'intet respons' dækker over en patientgruppe, hvis sygdom varierer i stor grad. Der er både tale om patienter, hvis



symptomer er forværret, men ikke kandiderer til levertransplantation, og patienter med udtalt sygdomsprogression, der snart har brug for en levertransplantation. Patienternes helbredsrelaterede livskvalitet vil i høj grad variere, og helbredsstadiet er derfor en væsentlig forsimpning af virkeligheden og en begrænsning ved modellen. Det er ikke muligt at vurdere, hvilken betydning det ville have for analysens resultat, hvis helbredsstadiet 'intet respons' blev opdelt i yderligere stadier.

Medicinrådet er enige i ansøgers antagelse om, at PEBD ikke er en mulighed i odeixibat-armen. Dette skyldes, at virkningsmekanismen af de to behandlinger til en vis grad kan ligestilles, og alternativet til patienter med alvorlig sygdomsprogression, som ikke responderer på odeixibat, vil være levertransplantation.

3.2.1 Respons

Odeixibat

Patienter i odeixibat-armen fordeles indledningsvist i modellen afhængig af, om de havde respons i PEDFIC1 inden for de første 24 uger. Ansøger har inkluderet to mulige responskriterier; SBA (70 % reduktion i SBA-koncentration fra baseline eller en SBA-koncentration $\leq 70 \mu\text{mol/L}$) eller kløerespons (positiv kløevurdering i $> 50 \%$ af tiden målt over 24-ugers behandling). Begge følger kriterierne for respons i PEDFIC1, som beskrevet i afsnit 2.4.

Ansøger anvender SBA som responskriterie i egen analyse og antager derudover, at alle patienter, der har SBA-respons, også vil opnå kløerespons inden for 1 år. Sammenhængen mellem SBA-respons og kløerespons baserer ansøger på, at 79 % af patienter med SBA-respons efter 6 måneder også havde kløerespons i PEDFIC1.

I PEDFIC1 havde 43,5 % (10 ud af 23 patienter) SBA-respons på 40 $\mu\text{g/kg}$ odeixibat dagligt. Som beskrevet i afsnit 2.3.1 kan patienter, der ikke opnår tilstrækkeligt respons på 40 $\mu\text{g/kg/dag}$ med odeixibat, øge dosis til 120 $\mu\text{g/kg/dag}$. Disse patienter blev fulgt i PEDFIC2, og ■ % (■ ud af ■ patienter) af patienterne opnåede SBA-respons på den øgede dosis. På den baggrund estimerer ansøger, at ■ %¹ af patienterne har respons af odeixibat.

Når kløe anvendes som responskriterie, tillægges de ■ % yderligere ■ %, som er den andel af patienter, der havde kløerespons, men ikke SBA-respons. Denne andel er baseret på data fra PEDFIC1.

SoC

Ansøger antager på baggrund af kliniske eksperter og litteratur omhandlede behandling af PFIC, at ingen patienter har SBA-respons i SoC-armen [24]. Alle patienter i SoC-armen starter derfor i stadiet 'intet respons' i ansøgers analyse. Når kløe anvendes som responskriterie, anvendes en responsrate på 20 % på SoC. Dette baserer ansøger på vurdering af en klinisk ekspert.

¹ $43,5 \% + (1 - 43,5 \%) \times \blacksquare \%$



Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. helbredsstadiet 'respons'

SBA og kløe er surrogatmål, hvor korrelationen mellem målene og patienternes behov for levertransplantation er usikker. Dette er beskrevet i afsnit 2.4.3 og 2.4.4. I Medicinrådets hovedanalyse anvendes SBA som responskriterie, da målet bruges som opstartskriterie for behandling med odevixibat og er det mest objektive mål for odevixibats effekt og betydning for progressionen til leversvigt. Kløe som responskriterie anvendes i en følsomhedsanalyse for at undersøge betydningen for analysens resultat. Ansøgers antagelse om, at alle patienter, der har SBA-respons, også vil opnå kløerespons inden for et år, vurderes at være usikker. Medicinrådet vurderer, at det ikke nødvendigvis er alle patienter, som vil få kløerespons, hvis de har SBA-respons. Medicinrådet anslås, at omkring 10 % ikke vil kunne opnå kløerespons på trods af SBA-respons. Dermed kan ansøgers antagelse overestimere effekten på patienternes helbredsrelaterede livskvalitet og derfor også det samlede QALY-estimat for odevixibat + SoC. Det er ikke muligt ud fra ansøgers model at vælge, at ikke alle patienter har respons på kløe, hvis de har respons på SBA, og betydningen undersøges derfor ikke i en følsomhedsanalyse.

Medicinrådet vurderer, at der på nuværende tidspunkt ikke er tilstrækkelig dokumentation til at konkludere, at en dosisøgning vil medføre, at flere patienter vil respondere på odevixibat. Ansøgers antagelse om, at 25 % af patienterne vil respondere på en dosisøgning 120 µg/kg, vurderes at være meget usikker. Som beskrevet i afsnit 2.6 forventer Medicinrådet, at man i dansk praksis vil øge dosis til 80 µg/kg, svarende til den dobbelte dosis. Det er usikkert, om nogle patienter vil blive dosisøget til 120 µg/kg. Medicinrådet vælger at anvende ansøgers tilgang til estimering af andelen af patienter, der responderer på den høje dosis, men antager i egne hovedanalyser, at patienterne der responderer på den høje dosis får 80 µg/kg i stedet for 120 µg/kg. Dette er beskrevet yderligere i afsnit 3.4.1. Medicinrådet præsenterer også en følsomhedsanalyse, hvor det antages, at alle patienter maksimalt får 40 µg/kg, og derved anvendes kun responsdata for de 43,5 %, der havde respons på 40 µg/kg i PEDFIC1, og en følsomhedsanalyse, hvor dosis øges til 120 µg/kg.

3.2.2 Intet respons

Odevixibat

De 42,4 % af patienterne i odevixibatarmen fra PEDFIC1, der ikke opnåede respons inden for 24 uger, antages at starte i helbredsstadiet 'intet respons' fra modellens start.

En grundlæggende antagelse i modellen er, at effekten af odevixibat + SoC aftager med tiden. Ansøger anvender en årlig konstant sandsynlighed for, at patienterne mister deres respons på odevixibat + SoC og rykker videre til helbredsstadiet 'intet respons'. Her kan SBA igen begynde at stige, og patienterne kan få ukontrolleret kløe på et tidspunkt. Ansøger estimerer sandsynligheden for, at responset ophører, baseret på andelen af patienter, der stoppede på behandling i PEDFIC2. Ansøger argumenterer for, at data fra PEDFIC2 er mere repræsentativt til at informere om behandlingsophør, da disse havde længere eksponering af behandlingen. ■ patient ud af ■ ophørte behandling med odevixibat + SoC efter i gennemsnit ■ svarende til ■ patienter pr. år. I modellen svarer dette til, at ■ af patienter ophører behandling hvert år.



SoC

Alle patienter i SoC-armen antages at starte i helbredsstadiet 'intet respons', når SBA anvendes som responskriterie. I scenarie 1 antages det, at patienterne herefter gennemgår en levertransplantation, og i scenarie 2 antages det, at de fleste patienter på et tidspunkt får PEBD, inden de gennemgår en levertransplantation. Der er således en andel patienter, der ikke forventes at modtage PEBD inden de skal have levertransplantation.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. helbredsstadiet 'intet respons'

Datagrundlaget, der anvendes til at estimere andelen af patienter, der mister respons på odevixibat + SoC, er meget usikkert. Der er tale om [REDACTED], som har ophørt behandling i opfølgningstiden, og baseret på [REDACTED] estimeres en andel, der informerer resten af modellen i 96 år frem. Medicinrådet anvender ansøgers estimat i mangel på et mindre usikkert estimat. Medicinrådet præsenterer dog en følsomhedsanalyse, hvor det ikke antages, at odevixibat + SoC kan udskyde tiden til levertransplantation, og her sættes behandlingsophøret til ca. 10 % årligt. Herved modtager patienterne levertransplantation på samme tid i modellen, uanset om de har modtaget odevixibat eller PEBD.

3.2.3 PEBD

I scenarie 2 inkluderes PEBD som en del af SoC, når patienterne oplever alvorlig ukontrolleret kløe, men endnu ikke kandiderer til levertransplantation. Til at estimere sandsynligheden for, at patienter får PEBD, anvender ansøger data fra NAPPED. Ansøger estimerer, at patienter over 3 år har en årlig konstant sandsynlighed på 4,75 % for at få PEBD. NAPPED anvender SBA som responskriterie og rapporterer responsrater for PFIC1 og PFIC2 på hhv. 52 % og 63 %. I PEDFIC1 havde 27 % af patienterne PFIC1, og baseret på denne vægtning og responsraterne fra NAPPED estimerer ansøger en samlet responsrate på ca. 60,2 % for patienter, der får PEBD. Ansøger antager på baggrund af et studie af Bjornland et al., at 67 % af patienterne skal genopereres [15].

Ansøger antager, at effekten af PEBD også kan aftage med tiden, hvorved patienterne får behov for en levertransplantation på et tidspunkt. Ansøger antager, at 5,0 % af patienterne mister respons på PEBD årligt. Dette er blot en antagelse, og ansøger har ikke argumenteret yderligere for, hvad der ligger til grund for estimatet.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. helbredsstadiet 'PEBD'

Ud fra svensk klinisk erfaring vurderes ansøgers antagelser vedr. responsrater og genoperation med PEBD at være rimelige. Ansøger har ikke argumenteret for valget af den årlige sandsynlighed for at miste respons med PEBD, og Medicinrådet vurderer, at denne antagelse er meget usikker. Der er ikke dokumenteret forskel på responsvarighed mellem odevixibat og PEBD, og Medicinrådet vurderer, at der ikke som udgangspunkt kan antages, at responset varer længere på odevixibat end på PEBD. Dog kan der potentielt være nogle patienter, der får stomien fjernet pga. komplikationer eller psykologiske forhold, som gør, at patienterne ikke trives med at have stomi. Dette kan i så fald øge andelen af patienter, der ikke længere responderer på PEBD.



Medicinrådet vælger i egen hovedanalyse (scenarie 2) at anvende den samme sandsynlighed for at miste respons på PEBD som for odeixibat + SoC på 3,5 %. Medicinrådet præsenterer en følsomhedsanalyse, hvor ansøgers antagelse, om at 5 % mister respons årligt på PEBD, anvendes.

3.2.4 Levertransplantation

Patienter, der ikke har respons, vil med tiden få behov for en levertransplantation. Ansøger estimerer sandsynligheden for, at patienterne får behov for en levertransplantation ud fra data fra NAPPED for patienter, som ikke har fået PEBD. Ud fra kurver over tid med egen medfødte lever for PFIC1 og PFIC2, estimerer ansøger en samlet årlig konstant sandsynlighed på 6,9 % for at få behov for en levertransplantation ud fra en eksponentiel fordeling. Dette gælder i ansøgers analyse både for patienter, der har modtaget odeixibat og for patienter, der har modtaget SoC uden PEBD.

Inkluderes PEBD i analysen, estimerer ansøger en anden sandsynlighed for levertransplantation. Ansøger anvender data fra NAPPED for patienter, der har fået PEBD, og estimerer en årlig konstant sandsynlighed på 9,9 %.

Nogle patienter har behov for en re-transplantation, og ansøger antager, at dette sker inden for samme år, som den første levertransplantation blev udført. Ansøger antager, at 9,8 % af patienterne behøver en re-transplantation baseret på et studie af Bull et al.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. helbredsstadiet 'levertransplantation'

Det er ud fra det tilgængelige datagrundlag ikke muligt at vurdere, om patienter, der har modtaget odeixibat + SoC, vil have en lavere årlig sandsynlighed for levertransplantation efter mistet respons sammenlignet med patienter, der har fået PEBD. Patienter, der har modtaget PEBD, har potentielt højere sygdomsbyrde, end patienter, der har modtaget odeixibat. Odeixibat forventes at kunne fungere som forebyggende behandling, mens PEBD er sidste løsning inden en levertransplantation, og dermed kan patientens tilstand potentielt være værre hos patienter, der har mistet respons efter PEBD. Det kan derfor ikke afvises, at patienter, der har mistet respons på PEBD, vil få en levertransplantation hurtigere, end patienter, der har mistet respons på odeixibat. Dette er dog ikke dokumenteret, og Medicinrådet antager i sin egen hovedanalyse (scenarie 2), at der ikke er forskel på den årlige sandsynlighed for at få en levertransplantation efter mistet respons. Medicinrådet præsenterer en følsomhedsanalyse, hvor ansøgers antagelser anvendes for at undersøge betydningen for analysens resultat.

Medicinrådet vurderer derudover, at ansøgers antagelse vedr. retransplantation er en simplificering af klinisk praksis. Retransplantation af leveren foregår ikke kun i det følgende år, efter den første levertransplantation. Patienterne har gennem hele livet en risiko for at afstøde den transplanterede lever, med efterfølgende behov for en ny transplantation [16]. Patienter med PFIC2 har derudover risiko for at få recidiv af grundsygdommen efter levertransplantation. Medicinrådet vurderer, at dette er en begrænsning ved ansøgers model, men vurderer, at det ikke har væsentlig betydning for analysens resultat. Derudover overestimerer det formentlig overlevelsen i komparator-



armen, da patienterne antages at få levertransplantation tidligere end patienter i odevixibat-armen. Tiden, hvori patienterne kan få brug for en retransplantation, er derfor længere for komparator-armen.

3.2.5 Post-levertransplantation

Patienter indgår i modellen i dette stadie, efter de har fået levertransplantation (og potentielt en retransplantation), og forbliver i dette stadie frem til deres død.

Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. helbredsstadiet 'post-levertransplantation'

Medicinerådet anvender ansøgers antagelse i egne analyser.

3.2.6 Død

Ansøger antager, at patienter i stadiet 'respons' har samme risiko for død som den almene befolkning, og ansøger anvender data fra Danmarks Statistik til at estimere dødeligheden.

Data fra NAPPED viser, at patienter generelt har en højere dødelighed før levertransplantationen end den generelle befolknings dødelighed. Der er ikke tilgængelig information om, hvilket helbredsstadie patienterne var i i NAPPED, så ansøger antager, at alle patienter i helbredsstadiet 'intet respons' har en øget dødelighed. Baseret på NAPPED-data estimerer ansøger en årlig risiko for død på 0,27 %. Dette estimat er estimeret ud fra data for PFIC1- og PFIC2-patienter fra NAPPED, som ikke har fået PEBD, og herefter vægtet ift. andelen af PFIC1- og PFIC2-patienter i PEDFIC1. Ansøger antager, at patienter, der har fået PEBD, har samme risiko for død som patienter uden PEBD.

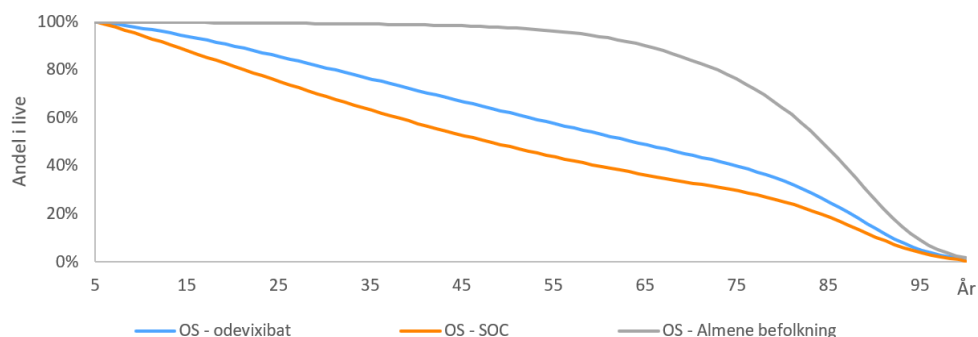
I forbindelse med en levertransplantation har patienterne øget risiko for død i det første år efter transplantationen pga. komplikationer forbundet med transplantationen. Ansøger har identificeret studier, der viser en dødelighed i forbindelse med levertransplantation, der varierer mellem 1-37 %. Ansøger anvender en årlig risiko for død på 11,3 % baseret på en meta-analyse, som ansøger har lavet på baggrund af tre studier [25–27].

Til at estimere den årlige sandsynlighed for død i de efterfølgende år efter en levertransplantation, anvender ansøger data fra to studier, der rapporterer en dødelighed efter levertransplantation mellem 1,02 % og 3,57 % [27,28]. På baggrund af pseudo-IPD baseret på Kaplan-Meier-kurverne fra studierne, estimerer ansøger en årlig sandsynlighed for død på 1,91 %.

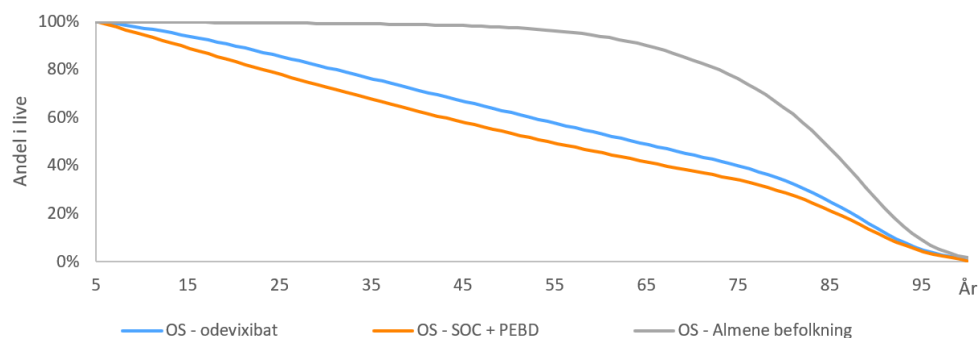
Ansøger justerer dødeligheden i de andre helbredsstadier, så overlevelsen i hvert helbredsstadie ikke overstiger overlevelsen for den generelle befolkning. Baseret på ansøgers antagelser, estimeres der en samlet overlevelse på ca. 57 år for odevixibat og ca. 47 år for SoC (scenarie 1). De estimerede overlevelseskurver for odevixibat og SoC (scenarie 1) kan ses på Figur 12.



I scenarie 2 estimeres en samlet overlevelse for SoC + PEBD på ca. 50 år, mens overlevelsen for odeixibat er den samme som i scenarie 1. Overlevelseskurverne for odeixibat og SoC + PEBD (scenarie 2) kan ses på Figur 13.



Figur 12. Overlevelseskurver for odeixibat, SoC og den almene befolkning (scenarie 1)



Figur 13. Overlevelseskurver for odeixibat, SoC + PEBD og den almene befolkning (scenarie 2)

Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. overlevelsen

Medicinerådet vurderer, at der generelt er usikkerhed forbundet med ansøgers estimering af overlevelsen for PFIC-patienter, særligt for de årlige sandsynligheder for død, der er baseret på flere forskellige studier, og som rapporterer forskellige dødelighedsrater. Medicinerådet vurderer, at patienter, der har respons, vil have en højere dødelighed end den generelle befolkning, men det er ikke muligt at sige, hvor meget højere. Dette overestimerer sandsynligvis effekten af odeixibat på overlevelsen. Medicinerådet anvender ansøgers tilgang, da det ikke vurderes at have væsentlig betydning for analysens resultat. Medicinerådet vælger at anvende et studie af Baumann til at estimere dødeligheden forbundet med levertransplantation. Studiet rapporterer, at ca. 90 % af patienterne er i live efter et år. Medicinerådet antager derfor, at 10 % af patienterne dør i forbindelse med en levertransplantation [16]. Ansøgers antagelser vedr. dødelighed forbundet med de resterende helbredsstadier vurderes at være rimelige.



3.2.7 Opsamling på antagelser vedr. modelantagelserne i de sundhedsøkonomiske analyser

Den sundhedsøkonomiske analyse består af en række helbredsstadier, hvor transitionssandsynlighederne baseres på mange forskellige datakilder. Derudover er PFIC en sjælden sygdom, hvor der er begrænset klinisk erfaring med sygdommen i Danmark, og det gør det vanskeligt at vurdere, om den estimerede gennemsnitlige tid i hvert helbredsstadium er klinisk plausibel.

Scenarie 2 repræsenterer et hypotetisk scenarie, som kunne gøre sig gældende for nogle patienter, hvis odeixibat + SoC ikke bliver anbefalet. Der er ikke klinisk erfaring med PEBD i Danmark, og dette udfordrer Medicinrådets vurdering af validiteten af scenarie 2. Man vil anvende PEBD som et sidste alternativ til patienter, der endnu ikke kandiderer til levertransplantation, mens odeixibat + SoC gives så tidligt som muligt. De to behandlinger vil derfor have forskellige placeringer i et behandlingsforløb. Dette har i sidste ende betydning for estimererne for tid til levertransplantation, som bliver længere med odeixibat + SoC end for SoC + PEBD.

Samlet set er de sundhedsøkonomiske analyser behæftet med store usikkerheder ift. at estimere odeixibat + SoCs potentiale til at udskyde tiden til levertransplantation. De sundhedsøkonomiske modeller estimerer, at odeixibat + SoC udskyder tiden til levertransplantation med hhv. ca. 14 år (scenarie 1) og ca. 9 år (scenarie 2). Dette resulterer i modellerne i, at patienterne i gennemsnit lever hhv. ca. 9 år (scenarie 1) og ca. 6 år (scenarie 2) længere ved behandling med odeixibat + SoC i stedet for SoC eller SoC + PEBD.

Tabel 21 viser en oversigt over de antagelser, der er anvendt i ansøgers og Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyser. Figur 14 og Figur 15 illustrerer, hvordan patienterne fordeler sig i de forskellige helbredsstadier over tid for hhv. scenarie 1 og scenarie 2, mens Tabel 22 og Tabel 23 viser den estimerede tid, patienterne befinder sig i helbredsstadierne for hhv. scenarie 1 og scenarie 2.

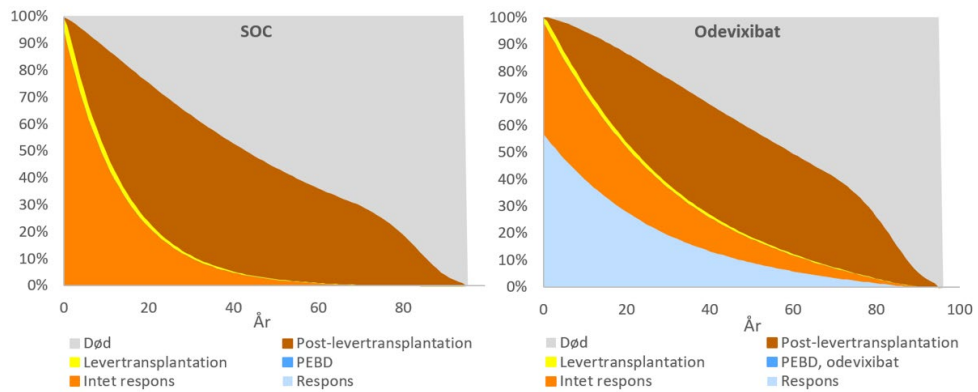
Tabel 21. Oversigt over antagelser anvendt i de sundhedsøkonomiske analyser

Antagelse	Odeixibat + SoC	SoC (scenarie 1)	SoC + PEBD (scenarie 2)
Sammenhæng mellem SBA og kløe	Alle patienter, der har SBA-respons, får også kløerespons inden for et år	Ingen patienter har respons på SBA	Ingen patienter har respons på SBA ved modellens start. 60,2 % har SBA-respons efter PEBD
Andel patienter med respons (SBA som responskriterie)	43,5 % (10 ud af 23 fra PEDFIC1) får respons på 40 µg/kg ███ % (███ ud af ███ fra PEDFIC2) får respons på 120 µg/kg	0 %	60,2 % (NAPPED)

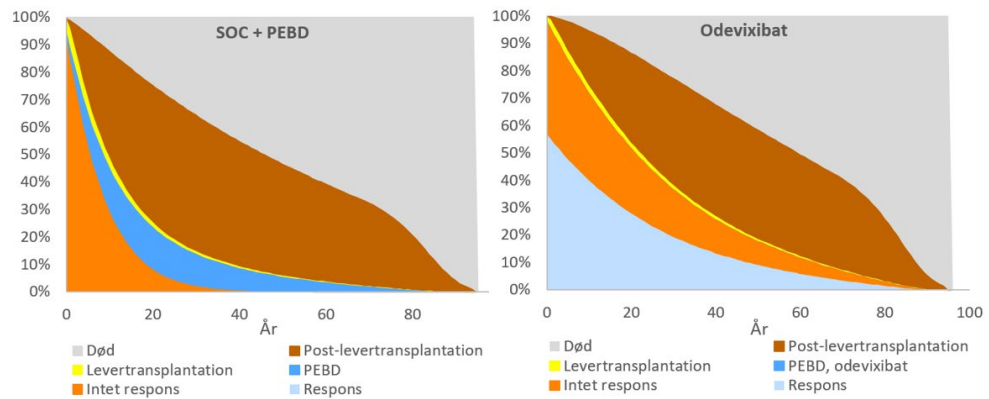


Antagelse	Odevixibat + SoC	SoC (scenarie 1)	SoC + PEBD (scenarie 2)
	Samlet: █████ %		
Andel patienter med respons (kløe som responskriterie)	Ca. 80 % (PEDFIC1)	20 % har respons har på kløestillende lægemidler (antagelse)	60,2 % (baseret på SBA-respons)
Årlig andel, der mister respons (SBA som responskriterie)	█████ % (█████ ud af █████ fra PEDFIC2)	Ikke relevant	Ansøger: 5 % (antagelse) MR: █████ % (samme som odevixibat)
Årlig andel, der mister respons (kløe som responskriterie)	█████ % (█████ ud af █████ fra PEDFIC2)	█████ % (samme som odevixibat)	█████ % (samme som odevixibat)
Årlig sandsynlighed for levertransplantation	6,9 % (NAPPED, patienter uden PEBD)	6,9 % (NAPPED, patienter uden PEBD)	Ansøger: 9,9 % (NAPPED, patienter med PEBD) MR: 6,9 % (antagelse om, at det er ens sandsynlighed med eller uden PEBD)
Andel patienter, der har behov for en re-transplantation	9,8 % (Bull et al. [29])		
Dødelighed for patienter med respons	Samme dødelighed som den generelle befolkning		
Dødelighed for patienter uden respons	Årlig risiko for død på 0,27 % (NAPPED)		
Dødelighed ved levertransplantation	Årlig risiko for død på 11,3 % (meta-analyse af Wanty et al., Aydogdu et al. og Valampampil et al. [30–32])		
Dødelighed efter levertransplantation	Årlig risiko for død på 1,91 % (Hori et al. Og Wanty et al. [30,33])		

SBA = Serum bile acid, SoC = Standard of Care, PEBD = Partial External Biliary Diversion.



Figur 14. Andele patienter i de forskellige helbredsstadier over tid for odeixibat + SoC og SoC (scenarie 1)



Figur 15. Andele patienter i de forskellige helbredsstadier over tid for odeixibat + SoC og SoC + PEBD (scenarie 2)

Tabel 22. Gennemsnitlig tid i helbredsstadierne (scenarie 1)

Helbredsstadie	Odeixibat Tid i hvert stadie [år]	SoC Tid i hvert stadie [år]	Forskel [år]
Respons	14,9	0,0	14,9
Intet respons	12,8	13,5	-0,7
Levertransplantation	1,0	1,1	-0,1
Post-levertransplantation	27,3	32,7	-5,4
Samlet restlevetid	56,0	47,3	8,7



Tabel 23. Gennemsnitlig tid i helbredsstadierne (scenarie 2)

Helbredsstadie	Odevixibat Tid i hvert stadie [år]	SoC + PEBD Tid i hvert stadie [år]	Forskel [år]
Respons	14,9	0,0	14,9
Intet respons	12,8	7,9	4,9
PEBD-respons	-	6,2	-6,2
PEBD efter mistet respons	-	5,0	-5,0
Levertransplantation	1,0	1,0	0,0
Post-livertransplantation	27,3	30,3	-2,9
Samlet restlevetid	56,0	50,4	5,6

PEBD = *Partial External Biliary Diversion*, SoC = *Standard of Care*.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Til estimering af QALY anvendes nytteværdier, som estimeres ud fra data for helbredsrelateret livskvalitet vægtet med generelle befolkningers præferencevægte. Hvert helbredsstadie i modellen er forbundet med en nytteværdi, som afspejler patienternes livskvalitet vægtet med præferencevægte.

Ansøger anvender litteraturbaserede nytteværdier til at informere alle modellens helbredsstadier. Livskvalitetsdata fra PEDFIC1 anvendes ikke til at beregne nytteværdier, da ansøger argumenterer for, at datagrundlaget er for sparsomt givet sygdommens sjældenhed til at anvende i en sundhedsøkonomisk analyse. I stedet argumenterer ansøger for, at de litteraturbaserede nytteværdier er baseret på et større datagrundlag og derfor udgør det bedste alternativ. De litteraturbaserede nytteværdier stammer fra studier, der undersøgte livskvaliteten i forskellige patientpopulationer, men ansøger vurderer, at der ikke er nogen særlig grund til at tro, at livskvaliteten i de tre studier ikke er overførbare til danske PFIC-patienter. Dette har ansøger ikke redegjort yderligere for.

Ansøger aldersjusterer nytteværdierne i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning. I de efterfølgende afsnit præsenteres ansøgers antagelser vedr. nytteværdier for hvert helbredsstadie. Til sidst i kapitlet (3.3.6, Tabel 24) præsenteres de nytteværdier, som Medicinrådet anvender i egne analyser.

3.3.1 Respons

Ansøger anvender et studie af Kamath et al., der rapporterer livskvalitetsdata for børn med Alagilles syndrom, til at estimere nytteværdien forbundet med at være i helbredsstadiet 'respons' [34]. Livskvalitetsdata blev indsamlet med PedsQL i Kamath-



studiet og konverteret til EQ-5D-3L med en algoritme af Kahn et al. [35]. Patientpopulationen bestod af både raske børn og børn med leversygdomme, såsom kronisk intrahepatisk kolestase, hvoraf omkring halvdelen af patienterne havde PFIC.

Studiet skelner ikke mellem patienter med eller uden respons. Ansøger antager, at patienter, der har respons på odeixibat, har samme livskvalitet som den raske andel patienter i studiet, selvom det potentielt overestimerer livskvaliteten, da PFIC-patienterne stadig kan have mild kløe eller andre symptomer, selvom de har respons. Den anvendte nytteværdi for helbredsstadiet 'respons' er 0,914.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. nytteværdien for patienter i 'respons'

Medicinrådet vurderer, at nytteværdien for helbredsstadiet 'respons' kan være overestimeret. Dette skyldes, at et respons ikke er ensbetydende med, at kløen forsvinder helt, og patienter vil derfor stadig være plaget af kløe. Derudover går patienterne til regelmæssige kontroller og kan have bivirkninger ved de kløestillende lægemidler, de bruger. Det kan derfor overestimere den samlede QALY-gevinst ved behandling med odeixibat. Medicinrådet vælger i stedet at anvende en nytteværdi på 0,858 baseret på data fra PEDFIC1 fra en *change-from-baseline*-analyse. Denne nytteværdi baseres derfor på data fra PFIC-patienter og vurderes at være mere klinisk plausibel. Medicinrådet præsenterer en følsomhedsanalyse, hvor ansøgers antagelse er anvendt.

Nytteværdien fra PEDFIC1 er estimeret ud fra data indsamlet med PedsQL, som efterfølgende er konverteret til EQ-5D-3L nytteværdier baseret på engelske præferencevægte. Der er usikkerhed forbundet med at anvende PedsQL til livskvalitetsmålinger. Dette er beskrevet i afsnit 2.4.8.1.

3.3.2 Intet respons

Til at estimere nytteværdien for patienter, der er i helbredsstadiet 'intet respons', anvender ansøger data fra Kamath-studiet for patienter med kronisk intrahepatisk kolestase. Nytteværdien for disse patienter var 0,85. Ansøger argumenterer for, at denne nytteværdi sandsynligvis er underestimeret ift. at anvende den i ansøgers analyse, da patienterne udgjorde en heterogen gruppe med varierende sygdomsgrad. 20 % af patienterne var kandidater til en levertransplantation og kan derfor have været med til at underestimere nytteværdien for patienter, der ikke har respons, men heller ikke er kandidater til levertransplantation.

Ansøger modellerer yderligere et fald i nytteværdien, så der tages højde for, at patienter uden respons har en vækst, der er lavere end raske børns. Ansøger har identificeret et studie, hvor børn med kronisk nyresygdom blev spurgt til deres livskvalitet. Data for børnenes livskvalitet blev indsamlet med PedsQL og konverteret til EQ-5D-3L med engelske præferencevægte. I studiet havde børn med normal højde en gennemsnitlig nytteværdi på 0,87, og børn med lav højde havde en gennemsnitlig nytteværdi på 0,85. På den baggrund estimerer ansøger en *multiplier* på 0,977, som bruges til at estimere yderligere fald i nytteværdi for patienter, der ikke har respons.



Ansøgers anvendte nytteværdi for helbredsstadiet 'intet respons' er 0,830.

Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. nytteværdien for patienter i 'intet respons'

Gruppen af patienter i 'intet respons' dækker over en heterogen gruppe, hvis sygdomsprogression kan være meget forskellig. Dermed kan deres livskvalitet ligeledes variere meget inden for det samme helbredsstadium. Medicinerådet vælger for at være konsistente at anvende data fra PEDFIC1 til at estimere nytteværdien for helbredsstadiet, på samme måde som nytteværdien for stadiet 'respons' er estimeret. Dette resulterer i en nytteværdi på 0,697 for patienter, der ikke har respons. Medicinerådet præsenterer en følsomhedsanalyse, hvor ansøgers antagelse er anvendt.

3.3.3 PEBD

For patienter, der får PEBD, estimerer ansøger et fald i nytteværdi forbundet med det at have stomi. Ansøger anvender et studie af Arseneau et al., der undersøger patienter med colitis ulcerosa, som får anlagt en ileostomi i forbindelse med fjernelse af tyktarmen [36]. Studiet anvender *time-trade-off*-metoden til at estimere nytteværdier forbundet med at være i remission og have en stomi. Studiet rapporterer nytteværdier på hhv. 0,57 og 0,79, og ansøger estimerer på den baggrund en *multiplier* på 0,722. Denne *multiplier* reducerer derfor den grundlæggende nytteværdi for helbredsstadiet 'respons' eller 'intet respons' med ca. 28 %, så snart patienterne har fået PEBD.

Når *multiplieren* anvendes i analysen, estimerer ansøger, at patienter med PEBD har en nytteværdi på 0,659, når patienten har respons, og en nytteværdi på 0,599, når patienten har mistet respons.

Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. nytteværdien for patienter med PEBD

Ansøgers estimerede nytteværdier relateret til PEBD er underestimerede, når dette sammenholdes med nytteværdien for helbredsstadiet 'intet respons'. Medicinerådet vurderer, at stomi er særligt generende for patienter i teenagealderen, men at patienterne som oftest vænner sig til stomien, så længe de ikke har særlige komplikationer med den. Dette opfanger ansøgers analyse ikke og det er en begrænsning ved modellen. Ansøger har inkluderet muligheden for at basere *multiplieren* på et studie af Hornbrook et al., der undersøgte patienter med kolorektalkræft. Ud fra dette studie finder ansøger en *multiplier* på 0,945 [37]. Når denne *multiplier* anvendes, reduceres nytteværdien kun med 5,5 %, hvilket vurderes at være en relativ lille reduktion. Medicinerådet anvender i stedet gennemsnittet mellem de to *multipliers* (0,722 og 0,945) og anvender derfor en *multiplier* på 0,833 til at nedjustere nytteværdien for patienter med stomi. Medicinerådet estimerer herved, at patienter, der har respons på PEBD, har en nytteværdi på 0,715, mens patienter, der har mistet respons på PEBD, estimeres at have en nytteværdi på 0,581.

Medicinerådet præsenterer følsomhedsanalyser, hvor nytteværdien fra studiet med colitis ulcerosa-patienter anvendes, og hvor nytteværdien fra studiet med kolorektalkræftpatienter anvendes.



3.3.4 Levertransplantation

Patienter, der får foretaget en levertransplantation, har enten svært nedsat leverfunktion og/eller invaliderende kløe. Ansøger antager, at i det år, hvor levertransplantationen foretages, vil patienterne have en nedsat livskvalitet. Til at estimere nytteværdien forbundet med helbredsstadiet 'levertransplantation' anvender ansøger et studie af Kini et al., der rapporterer en nytteværdi på 0,71 for patienter med slem kløe [38]. 73 patienter med kronisk kløe var inkluderet i studiet, som anvendte *time-trade-off*-metoden til at estimere nytteværdien.

Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. nytteværdien for patienter, der får en levertransplantation

Det er usikkert, hvilken livskvalitet patienterne har i det år, patienterne gennemgår en levertransplantation. Patienternes livskvalitet er betydeligt reduceret op til levertransplantationen. Herefter går der 2-3 uger, hvor patienterne kommer sig efter operationen, men herefter forventes patienternes livskvalitet at være væsentligt forbedret sammenlignet med tiden op til transplantationen. Det kan ikke vurderes, hvilken nytteværdi der bedst afspejler patienternes tilstand i de forskellige helbredsstadier, og Medicinerådet anvender ansøgers tilgang i mangel på et bedre estimat.

3.3.5 Post-levertransplantation

Til at estimere nytteværdien for patienter, der har fået foretaget en levertransplantation, anvender ansøger et systematisk review af Parmar et al. – vedr. børn, der fik en levertransplantation [39]. Studiet indsamlede livskvalitetsdata på PedsQL, som konverteres til EQ-5D-3L. Den anvendte nytteværdi for patienter i helbredsstadiet 'post-levertransplantation' er 0,850.

Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. nytteværdien for patienter i 'post-transplantation'

Medicinerådet vurderer, at ansøgers anvendte nytteværdi er klinisk plausibel og anvender derfor nytteværdien i egne analyser.

3.3.6 Opsamling på antagelser vedr. nytteværdier i de forskellige helbredsstadier

Det er Medicinerådets vurdering, at der i ansøgers antagelser for nytteværdierne generelt er en uoverensstemmelse mellem springene i nytteværdierne for patienter i 'respons', 'intet respons', 'PEBD' og 'levertransplantation' ift. den kliniske erfaring med patienterne. Medicinerådet har derfor tilpasset nytteværdierne. Det samlede overblik over de anvendte nytteværdier for hvert helbredsstadium i Medicinerådets hovedanalyser, er præsenteret i Tabel 24. Nytteværdierne er baseret på forskellige datakilder, hvor andre patienter end PFIC-patienter indgår, og det er ikke muligt at anvende danske præferencevægte. Dette bidrager til usikkerhed omkring estimeringen af antal QALYs. Medicinerådet præsenterer en følsomhedsanalyse, hvor ansøgers antagelser vedr. nytteværdier anvendes for at undersøge betydningen af antagelserne for analysens resultat.



Tabel 24. Oversigt over Medicinrådets anvendte nytteværdier for hvert helbredsstadie i den sundhedsøkonomiske model

Helbredsstadie	Nytteværdi	Kilde
Respons	0,858	Change-from-baseline-analyse fra PEDFIC1
Intet respons	0,697	Change-from-baseline-analyse fra PEDFIC1
PEBD med respons (kun for scenarie 2)	0,715	Nytteværdi baseret på værdien for staidet 'respons' og en multiplier baseret på gennemsnittet mellem Hornbrook et al. [37] og Arseneau et al. [36])
PEBD uden respons (kun for scenarie 2)	0,581	Nytteværdi baseret på værdien for staidet 'intet respons' og en multiplier baseret på gennemsnittet mellem Hornbrook et al. [37] og Arseneau et al. [36])
Levertransplantation	0,71	Kini et al. 2011 [40]
Post-levertransplantation	0,85	Parmar et al. [10]
Død	0	-

PEBD = *Partial External Biliary Diversion*.

3.4 Omkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til lægemidler (odevixibat og kløestillende lægemidler) og omkostninger relateret til aktiviteter på hospitalerne, herunder omkostninger til PEBD og levertransplantation, opstart af behandling med odevixibat, monitorering og bivirkningsomkostninger. Derudover inkluderes patient- og transportomkostninger. Medicinrådet præsenterer kun omkostninger relateret til lægemidler, PEBD og levertransplantation, da disse omkostninger har særlig betydning for patienternes behandlingsforløb og analysens resultat. Omkostninger relateret til PEBD er kun inkluderet i scenarie 2.

Medicinrådet har ikke beskrevet de resterende omkostningskategorier yderligere, da de ikke vurderes at have væsentlig betydning for analysens resultat. Ansøgers antagelser anvendes i Medicinrådets analyser, og antagelserne er præsenteret i ansøgers ansøgning.

3.4.1 Lægemedelomkostninger

Som beskrevet i afsnit 2.3.1 starter alle patienter med at modtage 40 µg/kg odevixibat dagligt. Opnår patienterne ikke et tilstrækkeligt respons på SBA på denne dosis inden for



tre måneder, antager ansøger, at dosis øges til 120 µg/kg dagligt. Hvis patienterne ikke opnår tilstrækkeligt respons efter tre måneders behandling med 120 µg/kg, ophøres behandlingen. I PEDFIC2 opnåede 1 ud af 4 patienter SBA-respons på 120 µg/kg efter ikke at have haft respons på 40 µg/kg dagligt i PEDFIC1, og ansøger antager på den baggrund, at 25 % af patienterne overgår til en daglig dosis på 120 µg/kg. Anvendes kløe som respons, viste data fra PEDFIC2, at 37,5 % af patienterne havde respons på 120 µg/kg dagligt. Den højeste anbefalede dosis er 7.200 µg.

Ansøger antager, at patienter fortsætter behandling med odeixibat livslangt eller frem til, at patienterne ikke længere responderer på behandlingen. Patienterne starter i modellen som ca. 4-årige, hvilket svarer til gennemsnitsalderen i PEDFIC1. De anvendte gennemsnit for vægt er baseret på data fra Tinggaard et al. (2014) for danske patienter mellem 0-18 år [41], og fra 25 år og opefter er de baseret på data fra England [42].

Bilag 9.1 viser en tabel over vægtkategorier, der anvendes til at estimere lægemiddelomkostningerne pr. patient. I tabellen findes også de estimerede årlige lægemiddelomkostninger pr. patient ud fra hvert vægttrin. De anvendte lægemiddelpriser ses i Tabel 25.

Tabel 25. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (november 2022)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Odeixibat	200 µg	30 tabletter (knuses)	■	Amgros
Odeixibat	400 µg	30 tabletter (sluges)	■	Amgros
Odeixibat	600 µg	30 tabletter (knuses)	■	Amgros
Odeixibat	1200 µg	30 tabletter (sluges)	■	Amgros

Ansøger estimerer omkostninger forbundet med kløestillende lægemidler, som patienterne antages at bruge, uanset om de modtager odeixibat eller ej. Alle patienter forventes derfor at bruge disse lægemidler frem til de modtager en levertransplantation.

Ansøger har inkluderet omkostninger til UDCA, colestyramin, rifampicin og naltrexon. Andelen af patienterne, der modtager de forskellige lægemidler er baseret på et *burden-of-illness*-studie foretaget af ansøger.

Tabel 26. Anvendte lægemiddelpriser (november 2022)

Lægemiddel	Andel patienter	Dosis	Pris [DKK]	Kilde
UDCA	95 %	12 mg/kg	133,3	Medicinpriser.dk
Colestyramin	37,5 %	4.000 mg (barn) 6.000 mg (voksen)	263,7	Medicinpriser.dk
Rifampicin	66 %	10 mg/kg (barn) 450 mg (voksen)	700,7	Medicinpriser.dk
Naltrexon	10 %	2 mg/kg	225,5	Medicinpriser.dk

UDCA = ursodeoxycholic.



Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med lægemiddelomkostningerne for odeixibat pga. muligheden for øgning af dosis til den tredobbelte dosis, hvis patienten ikke responderer på 40 µg/kg dagligt efter tre måneders behandling. Den estimerede andel (■ %), der modtager 120 µg/kg odeixibat dagligt, er baseret på 1 patienter ud af 4, som responderede på den øgede dosis i PEDFIC2. Som tidligere beskrevet vurderes denne antagelse at være meget usikker. Medicinerådet vurderer derudover, at man i dansk klinisk praksis vil forsøge at øge dosis til 80 µg/kg, hvis ikke patienten responderede på 40 µg/kg. Dette er beskrevet i afsnit 2.6. Medicinerådet antager i egne hovedanalyser, at dosis maksimalt kan øges til 80 µg/kg, så det stemmer overens med den forventede kliniske praksis, hvis odeixibat anbefales som standardbehandling. Medicinerådet antager i den forbindelse, at effekten af 80 µg/kg svarer til effekten af 120 µg/kg, og dermed at der er 25 %, der responderer på 80 µg/kg.

Medicinerådet understreger, at antagelserne er behæftet med stor usikkerhed og præsenterer derfor følsomhedsanalyser for at undersøge betydningen. Der laves en følsomhedsanalyse, hvor det antages, at alle patienter modtager 40 µg/kg, og en, hvor det er muligt at dosisøge fra 40 µg/kg til 120 µg/kg. Derudover præsenterer Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvor andelen af patienter, der responderer på 120 µg/kg, reduceres til 15 % og øges til 35 %. Dette er arbitrære estimater, da det ud fra det sparsomme datagrundlag ikke er muligt at opstille et klinisk plausibelt interval for andelen, der vil modtage den høje dosis.

Dosisøgningen er i modellen kun mulig efter de første tre måneders behandling. Det er imidlertid muligt at øge dosis på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af behandlingen ved manglende effekt, ifølge EMAs anbefaling. Derfor kan der være en større andel af patienterne, der får øget dosis, end antaget i Medicinerådets analyser. Dette kan sandsynligvis overestimere omkostningseffektiviteten af odeixibat + SoC.

Fordelingen mellem de anvendte kløestillende lægemidler stemmer nogenlunde overens med Medicinerådets vurdering af dansk kliniske praksis. Dog justeres andelen der modtager naltrexon til 50 % i Medicinerådets analyser. Dette har lille betydning for analysens resultat.

3.4.2 Hospitalsomkostninger

I følgende afsnit præsenteres antagelser vedr. omkostninger relateret til PEBD og levertransplantation.

3.4.2.1 Omkostninger relateret til PEBD

Ansøger estimerer omkostninger forbundet med PEBD, potentiel genoperation, behandling af infektioner relateret til PEBD-operationen og operation for prolaps. Ansøgers antagelser inkl. Enhedsomkostninger er præsenteret i 3.4.2.1



Tabel 27. Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til PEBD

	Omkostninger		Andel patienter	
	DKK	Kilde	%	Kilde
Operationsomkostninger	94.133	DRG 2021: 06MP10	100	Antagelse
Genoperation	94.133	DRG 2021: 06MP10	67	Bjornland et al.[15]
Behandling af infektion	27.594	DRG 2021: 18MA03 (to kontaktdage)	43	Bjornland et al. [15]
Operation for stomiprolaps	22.789	DRG 2021: 06MA14 (to kontaktdage)	7	Bjornland et al. [15]

Medicinrådets vurdering af omkostninger relateret til PEBD

Der er på nuværende tidspunkt ingen erfaring med PEBD i Danmark. Ud fra svensk klinisk erfaring vurderes ansøgers antagelser at være rimelige, og de anvendes derfor i Medicinrådets hovedanalyse for scenarie 2.

3.4.2.2 Omkostninger relateret til levertransplantation

Ansøger estimerer omkostningen forbundet med levertransplantation baseret på en DRG-takst på 910.217 DKK (DRG 2021: 26MP06 Levertransplantation). I de to år efter levertransplantationen estimerer ansøger, at der vil være yderligere omkostninger for 46.519 DKK pr. år relateret til behandling efter transplantationen. Dette baserer ansøger på en svensk rapport, som har opgjort omkostningerne forbundet med levertransplantation for patienter med hepatitis B. Omkostningerne er omregnet til DKK og konverteret til priser for 2021. Ansøger redegør ikke for, hvad disse omkostninger dækker over.

Ansøger inkluderer derudover omkostninger relateret til komplikationer som følge af levertransplantationen. Hospitalsomkostninger forbundet med levertransplantationer er præsenteret i Tabel 28.

Tabel 28. Ansøgers antagelser vedr. omkostninger forbundet med levertransplantation

	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Levertransplantation	910.217	DRG 2021: 26MP06
Yderligere aktiviteter forbundet med levertransplantationen de to år efter transplantationen	46.519	Sundhedsøkonomisk vurdering af hepatitis B-vaccinationsprogram i Sverige



Enhedsomkostning [DKK]		Kilde
Komplikationer relateret til levertransplantationer		
Diarré	5.130	DRG 2021: 06MA11
Leversteatose	30.893	DRG 2021: 07MA05
Betændelse i bugspytkirtlen	2.610	DRG 2021: 07MA98

Medicinrådets vurdering af omkostninger relateret til levertransplantation

Ansøgers analyse er baseret på DRG-takster for 2021. Medicinrådet bemærker, at DRG-taksten er reduceret til 552.000 DKK i taksterne for 2022. Dog estimerer Medicinrådet på baggrund af input fra en dansk kliniker, at en levertransplantation koster omkring 850.000 DKK det første år. Medicinrådet anvender derfor denne enhedsomkostning i egne analyser. Medicinrådet vurderer derudover, at leversteatose ikke er en komplikation som særligt ses i forbindelse med levertransplantationer. Til gengæld er komplikationer såsom infektioner, galdevejsskader, afstødning af leveren, nyrepåvirkning mv. ikke inkluderet i analysen. Omkostninger relateret til levertransplantation har mindre betydning for analysens resultat, da alle patienter antages at få behov for en levertransplantation på et tidspunkt.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer ift. ansøgers indsendte analyse. Væsentlige ændringer fremgår af Tabel 29.

Tabel 29. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Årlig sandsynlighed for at miste respons på PEBD (scenarie 2)	5,0 %	3,5 %	Afsnit 3.2.3
Årlig sandsynlighed for at få levertransplantation efter mistet respons på PEBD (scenarie 2)	9,9 %	6,9 %	Afsnit 3.2.3
Nytteværdier for helbredsstadiet 'respons'	0,914	0,858	Afsnit 3.3.1
Nytteværdier for helbredsstadiet 'intet respons'	0,830	0,697	Afsnit 3.3.2
Nytteværdier for helbredsstadiet 'PEBD-respons' (scenarie 2)	0,659	0,715	Afsnit 3.3.3



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Nytteværdier for helbredsstadiet 'intet PEBD-respons' (scenarie 2)	0,599	0,581	Afsnit 3.3.3
Dosisøgning	Patienter, der ikke responderer på 40 µg/kg kan dosisøge til 120 µg/kg	Patienter, der ikke responderer på 40 µg/kg kan dosisøge til 80 µg/kg	Afsnit 3.4.1

PEBD = *Partial External Biliary Diversion*.

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Der er aktuelt █ PFIC-patienter i Danmark, som kandiderer til behandling med odeixibat. Patienterne tilbydes i dag PEBD som del af SoC, men der er endnu ikke nogen danske patienter, der har fået udført operationen. Hvis odeixibat + SoC ikke anbefales som standardbehandling, forventer Medicinrådet, at nogle patienter vil tage imod tilbuddet om PEBD. Der opstilles derfor to scenarier; SoC alene er komparator (scenarie 1), og SoC + PEBD er komparator (scenarie 2).

Scenarie 1

I scenarie 1 estimerer Medicinrådet, at ibrugtagning af odeixibat vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. █ DKK pr. vundet kvalitetsjusterede leveår (QALY), når odeixibat + SoC sammenlignes med SoC alene. Resultaterne er præsenteret i Tabel 30.

Scenarie 2

I scenarie 1 estimerer Medicinrådet, at ibrugtagning af odeixibat vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. █ DKK pr. vundet kvalitetsjusterede leveår (QALY), når odeixibat + SoC sammenlignes med SoC + PEBD. Resultaterne er præsenteret i Tabel 31.

De inkrementelle omkostninger estimeres at være ca. █ DKK pr. patient i begge scenarier, og de er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for odeixibat. Den inkrementelle QALY-gevinst estimeres at være 2,3 QALYs i scenarie 1 og 2,1 QALYs i scenarie 2. Den drives af, at patienter, der modtager odeixibat, estimeres at leve flere år, før de får behov for en levertransplantation, og har samlet set respons på behandlingen længere tid end ved nuværende behandling. Derved forventes patienterne ikke at være plaget af kløe i samme grad som ved nuværende behandling.



Table 30. Result of the Board of Medicine's main analysis, comparing odevixibat + SoC with SoC alone (scenario 1), discounted values

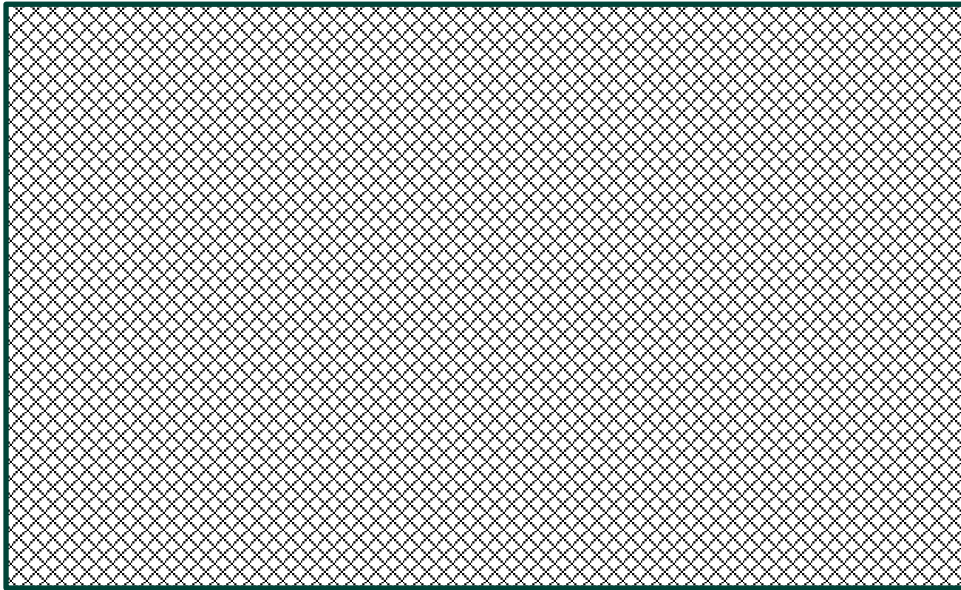
	Odevixibat + SoC	SoC	Forskelle
Lægemedlemkostninger	█	█	█
Hospitalsomkostninger	666.976	845.476	-178.499
Patientomkostninger	115.123	114.832	292
Totale omkostninger	█	█	█
Totale leveår	23,2	20,8	2,4
Totale QALY	17,1	14,8	2,3

Forskelle i omkostninger pr. vundet leveår (ICER)	Beregnet med AIP: 13.307.710
	Beregnet med SAIP: █
Forskelle i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 14.312.204
	Beregnet med SAIP: █

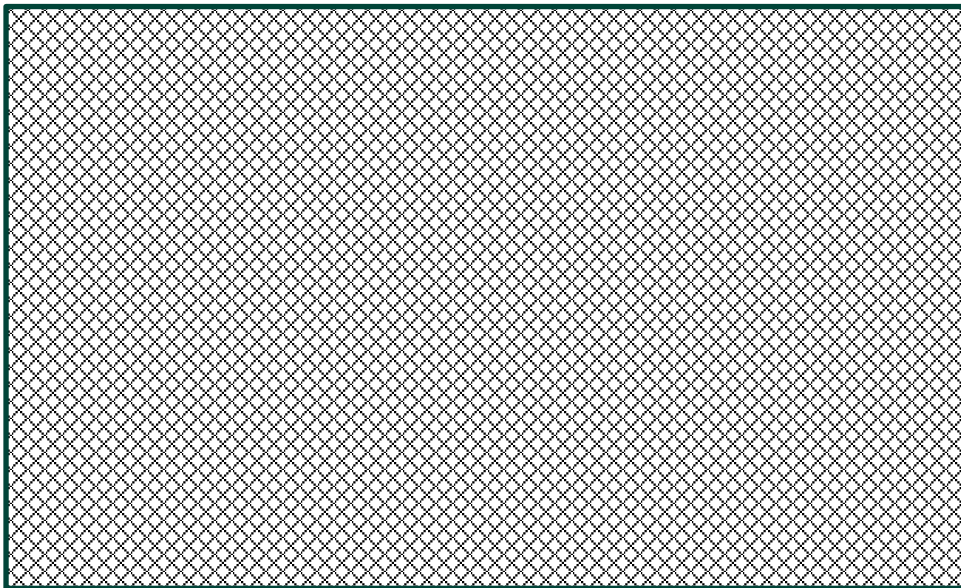
Table 31. Result of the Board of Medicine's main analysis, comparing odevixibat + SoC with SoC + PEBD (scenario 2), discounted values

	Odevixibat + SoC	SoC + PEBD	Forskelle
Lægemedlemkostninger	█	█	█
Hospitalsomkostninger	666.976	920.135	-253.159
Patientomkostninger	115.123	122.454	-7.331
Totale omkostninger	█	█	█
Totale leveår	23,2	21,6	1,7
Totale QALY	17,1	14,9	2,1

Forskelle i omkostninger pr. vundet leveår (ICER)	Beregnet med AIP: 19.435.527
	Beregnet med SAIP: █
Forskelle i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 15.172.845
	Beregnet med SAIP: █



Figur 16. Rabatkurve der viser ICER'eren i scenarie 1 (uden PEBD i SoC-armen) ved forskellige rabatter på odevixibat



Figur 17. Rabatkurve der viser ICER'eren i scenarie 2 (med PEBD i SoC-armen) ved forskellige rabatter på odevixibat

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet præsenterer en række følsomhedsanalyser, da den sundhedsøkonomiske analyse baseres på flere usikre parametre. Parametrene stammer i høj grad fra forskellige studier fra litteraturen. Odevixibats effekt på at udskyde levertransplantationer er således ikke dokumenteret i et klinisk studie. Medicinrådet



undersøger i en følsomhedsanalyse, hvad det betyder for analysens resultat, hvis det antages, at odeixibat ikke udskyder tiden til levertransplantation mere end PEBD, men at nytteværdien, der anvendes op til levertransplantation, er tilsvarende værdien for patienter i respons (uden PEBD). Medicinrådet præsenterer yderligere en række følsomhedsanalyser vedr. bl.a. nytteværdierne forbundet med helbredsstadierne, overlevelsen før, under og efter en levertransplantation, dosis for odeixibat og de forskellige transitionssandsynligheder, der anvendes i modellen. Derudover laver Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor kløe anvendes som responskriterie i stedet for SBA. Se Tabel 32 for følsomhedsanalyser for scenarie 1 og Tabel 33 for følsomhedsanalyser for scenarie 2.



Tabel 32. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser, hvor odeixibat + SoC sammenlignes med SoC alene (scenarie 1), DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER
Resultatet af hovedanalysen			2,3	■	■
Odeixibat udskyder ikke tiden til levertransplantation	Patienter på odeixibat får behov for levertransplantation på samme tid som patienter, der har fået PEBD, men nytteværdien odeixibat-armen sættes til at være tilsvarende patienter i respons op til levertransplantation. Patienten antages at modtage odeixibat frem til levertransplantation	Det er ikke dokumenteret, at odeixibat kan udskyde tiden til levertransplantation	2,4	■	■
Dødelighed efter levertransplantation (post-levertransplantation)	0,7 % (baseret på opgørelse for levertransplanterede børn i England (NHS))	Undersøge betydningen af estimatet for analysens resultat	1,6	■	■
	3,57 % (baseret på Hori et al.)	Undersøge betydningen af estimatet for analysens resultat	2,8	■	■
Odeixibatdosis	Alle patienter modtager maksimalt 40 µg/kg pr. dag	Det kunne potentielt blive praksis, at dosis ikke må overstige 40 µg/kg pr. dag	1,7	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER
	Dosis kan øges til 120 µg/kg, hvis patienten ikke responderer på 40 µg/kg	Jf. produktresuméet for odeixibat, kan man dosisøge til 120 µg/kg pr. dag	2,3	■	■
Andel patienter, der responderer på 80 µg/kg odeixibat	15 %	- 10 %-point. Estimatet baseres i hovedanalysen på ■ ud af ■ patienter der responderede på 120 µg/kg i PEDFIC2, og er derfor meget usikkert	2,0	■	■
	35 %	+ 10 %-point. Estimatet baseres i hovedanalysen på ■ ud af ■ patienter der responderede på 120 µg/kg i PEDFIC2, og er derfor meget usikkert	2,5	■	■
Nytteværdier for helbredsstadierne	Nytteværdi på (ansøgers valg)	Undersøge betydningen af estimatet for analysens resultat	2,3	■	■
Responskriterie	Kløe anvendes som responskriterie	Kløe er et relevant effektmål, og i dansk praksis vil man forholde sig til responset på kløe ift. at opstarte og fortsætte behandling med odeixibat	2,4	■	■



Table 33. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser, hvor odeixibat + SoC sammenlignes med SoC + PEBD (scenarie 2), DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER
Resultatet af hovedanalysen			2,1	■	■
Odeixibat udskyder ikke tiden til levertransplantation	Patienter på odeixibat får behov for levertransplantation på samme tid som patienter, der har fået PEBD, men nytteværdien odeixibat-armen sættes til at være tilsvarende patienter i respons op til levertransplantation. Patienten antages at modtage odeixibat frem til levertransplantation	Det er ikke dokumenteret, at odeixibat kan udskyde tiden til levertransplantation	2,3	■	■
Andel patienter, der årligt mister respons på PEBD	5 % (ansøgers valg)	Det vides ikke, om patienter mister respons hurtigere på PEBD end på odeixibat. Estimatet er usikkert og baseres ikke på data	2,2	■	■
Andel patienter, der årligt har behov for en levertransplantation efter mistet respons på PEBD	9,9 % (ansøgers valg)	Det vides ikke, om patienter har behov for levertransplantation hurtigere ved behandling med PEBD end ved odeixibat. Estimatet baseres på NAPPED, men vurderes at være usikkert	2,1	■	■
Sandsynlighed for at få PEBD i SoC-armen	8,4 %	Der er ikke erfaring med PEBD i Danmark. Sandsynligheden for børn op til 3 år fra	2,1	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER
		NAPPED anvendes for at undersøge betydningen			
Dødelighed efter levertransplantation (post-levertransplantation)	0,7 % (baseret på opgørelse for levertransplanterede børn i England (NHS))	Undersøge betydningen af estimatet for analysens resultat	1,7	■	■
	3,57 % (baseret på Hori et al.)	Undersøge betydningen af estimatet for analysens resultat	2,5	■	■
Odevixibatdosis	Alle patienter modtager maksimalt 40 µg/kg pr. dag	Det kunne potentielt blive praksis, at dosis ikke må overstige 40 µg/kg pr. dag	1,6	■	■
	Dosis kan øges til 120 µg/kg, hvis patienten ikke responderer på 40 µg/kg	Jf. produktresuméet for odevixibat, kan man dosisøge til 120 µg/kg pr. dag	2,1	■	■
Andel patienter der responderer på 80 µg/kg odevixibat	15 %	- 10 %-point. Estimatet baseres i hovedanalysen på ■ ud af ■ patienter der responderede på 120 µg/kg i PEDFIC2, og er derfor meget usikkert	1,9	■	■
	35 %	+ 10 %-point. Estimatet baseres i hovedanalysen på ■ ud af ■ patienter der responderede på 120 µg/kg i PEDFIC2, og er derfor meget usikkert	2,3	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER
Nytteværdier for helbredsstadierne	Nytteværdi på (ansøgers valg)	Undersøge betydningen af estimatet for analysens resultat	2,7	■	■
Responskriterie	Kløe anvendes som responskriterie	Kløe er et relevant effektmål, og i dansk praksis vil man forholde sig til responset på kløe ift. at opstarte og fortsætte behandling med odevixibat	2,3	■	■



Probabilistisk følsomhedsanalyse

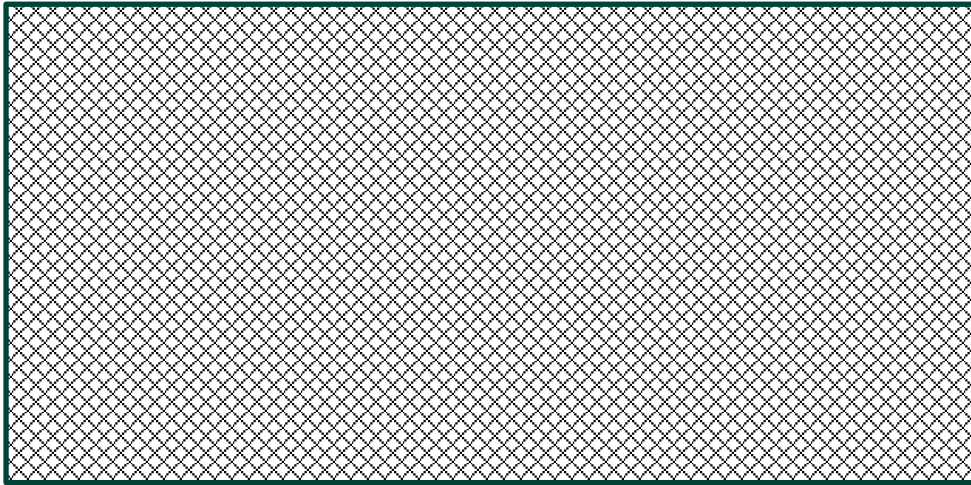
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punkttestimaterne. Modellens resultater simuleres 2.000 gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre som transitionssandsynligheder, nytteværdier og omkostninger for odevixibat. De inkluderede parametre kan ses i ansøgers ansøgning (Bilag 2 i Bilag til Medicinrådets anbefaling).

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse for scenarie 1 kan ses i Figur 18. Figur 19 præsenterer sandsynligheden for, at odevixibat + SoC vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 18 for scenarie 1.

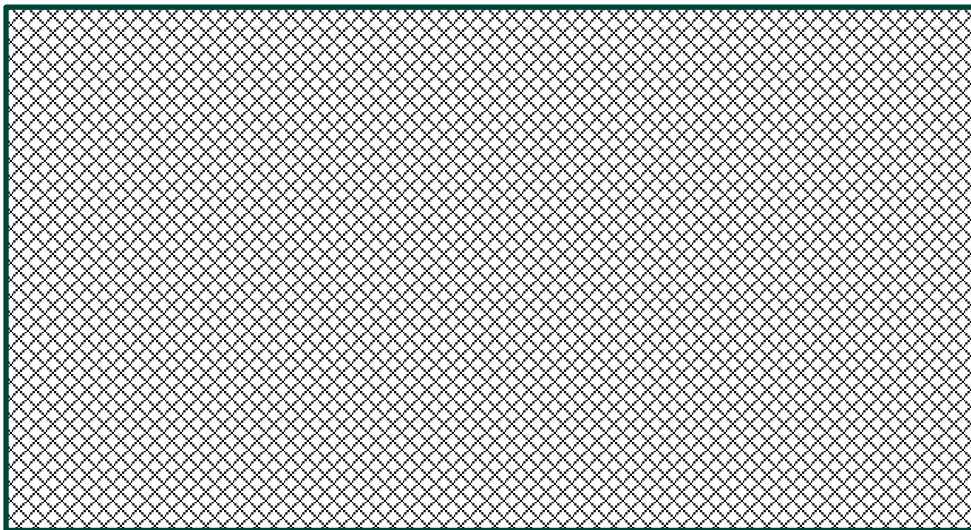
Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse for scenarie 2 kan ses i Figur 20. Figur 21 præsenterer sandsynligheden for, at odevixibat + SoC vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 20 for scenarie 2.

I begge scenarier falder alle punkterne inden for de to nordlige kvadranter, hvor odevixibat + SoC estimeres dyrere sammenlignet med SoC alene eller SoC + PEBD. I begge scenarier falder størstedelen af simuleringerne i den nordøstlige kvadrant, hvor odevixibat + SoC er dyrere og mere effektiv end komparator, men nogle af simuleringerne falder også i den nordvestlige kvadrant, hvor odevixibat + SoC er dyrere og dårligere end komparator. Der ses en stor spredning på punkterne, hvilket viser, at der er stor usikkerhed forbundet med analysens resultater.

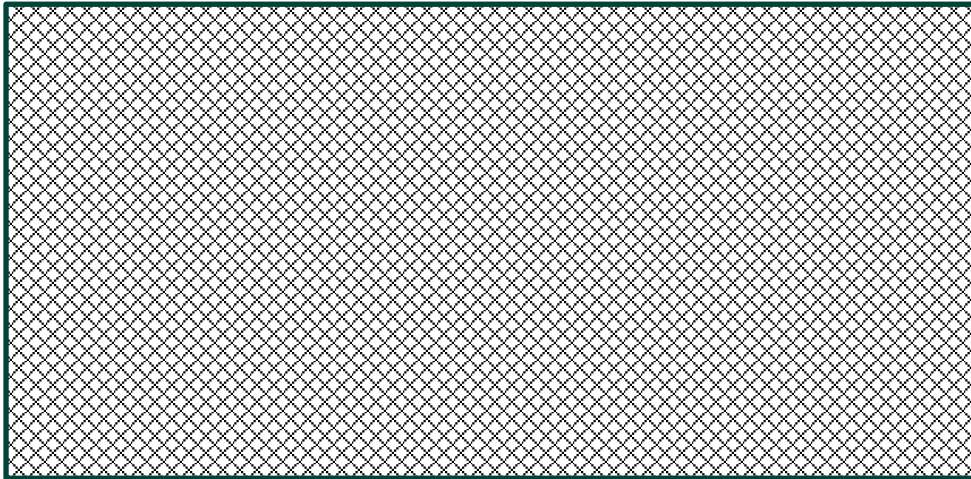
I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder, som fx at transitionssandsynligheder ikke nødvendigvis er konstante over tid.



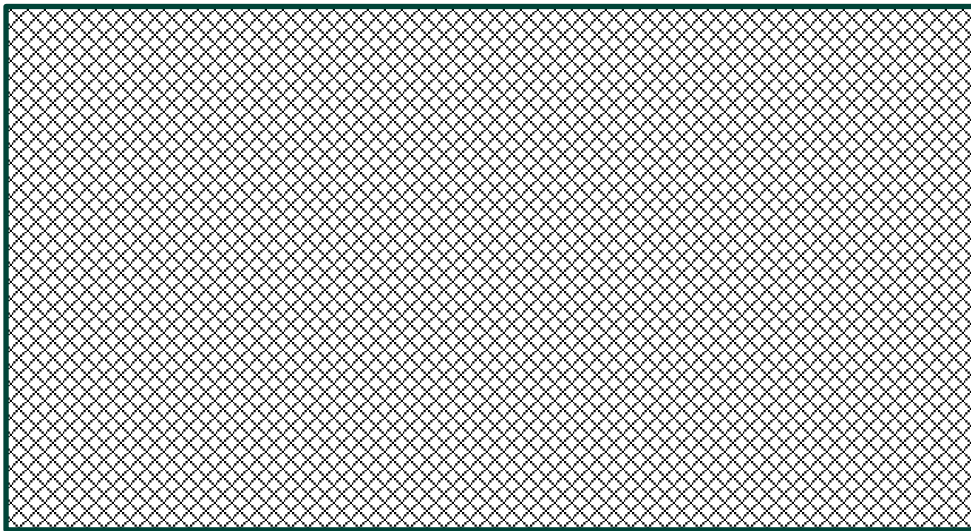
Figur 18. Spredning af de enkelte simuleringer fra den probabilistiske følsomhedsanalyse i Medicinrådets hovedanalyse for scenarie 1



Figur 19. Cost-effectiveness acceptability curve i scenarie 1



Figur 20. Spredning af de enkelte simuleringer fra den probabilistiske følsomhedsanalyse i Medicinrådets hovedanalyse for scenarie 2



Figur 21. Cost-effectiveness acceptability curve i scenarie 2

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der er 6 patienter, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med odevixibat, og at der kommer en ny patient hvert andet år. Dette estimat inkluderer patienter på Grønland, som behandles i Danmark. Ansøger antager, at alle patienter vil modtage odevixibat, hvis behandlingen anbefales som standardbehandling.



Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Budgetkonsekvensanalyserne estimerer de danske regioners økonomiske konsekvenser ved at anbefale en ny behandling som standardbehandling. Grønlandske patienter kan modtage behandling på danske sygehuse, men Grønland betaler selv for den behandling, patienterne modtager i Danmark. Det er også Grønland, der beslutter, om de grønlandske patienter kan modtage odeixibat, hvis behandlingen anbefales som standardbehandling. Medicinerådets anbefaling gælder derfor kun de danske patienter. Der er på nuværende tidspunkt [] patienter i Danmark, og Medicinerådet forventer, at alle patienter kommer i behandling med odeixibat, hvis behandlingen anbefales.

Tabel 34 viser Medicinerådets antagelser vedr. patientantal og fordelingen af patienter på odeixibat og komparatorerne, hvis odeixibat bliver anbefalet, og hvis det ikke bliver anbefalet. Fordelingen antages at være den samme for både scenarie 1 og 2.

Tabel 34. Medicinerådets estimat af antal patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Odeixibat	[]	[]	[]	[]	[]
SoC ± PEBD	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Odeixibat	0	0	0	0	0
SoC ± PEBD	[]	[]	[]	[]	[]

SoC = Standard of Care, PEBD = Partial External Biliary Diversion.

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet præsenterer budgetkonsekvensanalyser for scenarie 1 og 2. Medicinerådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Ændret patientantallet til kun at inkludere [] danske patienter.

Scenarie 1

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af odeixibat vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [] DKK i år 5, når behandlingen sammenlignes med SoC alene. Resultatet er præsenteret i Tabel 35.

Scenarie 2

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af odeixibat vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [] DKK i år 5, når behandlingen sammenlignes med SoC + PEBD. Resultatet er præsenteret i Tabel 36.



Tabel 35. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK for scenarie 1, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Tabel 36. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK for scenarie 2, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

5. Diskussion

Odevixibat + SoC til PFIC kan reducere kløe og SBA, samt bedre søvn og normalisere væksten hos en relevant andel af patienterne sammenlignet med SoC alene. Behandlingen er mere skånsom og lige så effektiv som PEBD + SoC. Det er klinisk plausibelt, at odevixibat kan udskyde tiden til levertransplantation, men det er ikke understøttet af data fra kliniske studier, og det er ikke muligt at vurdere, hvor længe levertransplantationen vil kunne udskydes ud fra det tilgængelige datagrundlag. Dokumentationen af effekten på patienternes livskvalitet er usikkerhed og sparsom.

Medicinrådet opstiller to scenarier for den sundhedsøkonomiske analyse, hvor odevixibat + SoC sammenlignes med SoC alene eller SoC + PEBD. De to scenarier viser, at det er mere omkostningseffektivt at give odevixibat + SoC til patienter, der ikke ville få PEBD, men resultaterne i modellen er behæftet med store usikkerheder, og skal derfor tolkes med forsigtighed. Medicinrådets hovedanalyser estimerer, at behandling med odevixibat + SoC medfører en ICER på ca. ■ DKK i sammenligningen med SoC (scenarie 1) og ■ DKK i sammenligningen med SoC + PEBD (scenarie 2).

Følsomhedsanalyser viser, at resultaterne af scenarie 1 og 2 er følsomme overfor ændringer i flere af parametrene. Dette kommer også til udtryk i PSA'erne for begge modellen. Generelt vurderer Medicinrådet, at datagrundlaget, der ligger til grund for



analysens resultater, er så usikkert, at det ikke kan vurderes, om modellens output afspejler plausible scenarier for patienterne over hele livsforløb. De sundhedsøkonomiske modeller estimerer, at odeixibat + SoC udskyder tiden til levertransplantation ift. SoC og SoC + PEBD med hhv. ca. 14 år (scenarie 1) og ca. 9 år (scenarie 2) Dette resulterer i modellerne i, at patienterne i gennemsnit lever hhv. ca. 9 år (scenarie 1) og ca. 6 år (scenarie 2) længere ved behandling med odeixibat + SoC i stedet for SoC eller SoC + PEBD.

De parametre, som er meget usikre og har størst betydning for analysens resultat i begge scenarier, er hvorvidt odeixibat faktisk udskyder tiden til levertransplantation, muligheden for dosisøgning med odeixibat og risikoen for død i post-levertransplantationsstadiet. ICER'en stiger til ca. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK i hhv. scenarie 1 og 2, hvis odeixibat antages ikke at udskyde tiden til levertransplantation, og dette er især drevet af øgede inkrementelle omkostninger.

I begge scenarier reduceres de inkrementelle omkostninger, hvis dosisøgning af odeixibat fra 40 µg/kg dagligt til 80 µg/kg dagligt ikke antages at være en mulighed i klinisk praksis. Samtidig reduceres QALY-gevinsten, da færre patienter antages at opnå respons, og ICER'en bliver reduceret til [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK i hhv. scenarie 1 og 2. Hvis dosisjusteringen i stedet skulle følge odeixibats produktresumé, og derved gøre det muligt at øge dosis til 120 µg/kg dagligt, så stiger ICER'en til ca. [REDACTED] og ca. [REDACTED] i hhv. scenarie 1 og 2.

Hvis Medicinrådets antagelse om dødelighed efter levertransplantation ændres fra 1,91 % årligt til 3,57 % årligt, falder ICER'en til ca. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK i hhv. scenarie 1 og 2, fordi QALY-gevinsten øges, samtidig med de inkrementelle omkostninger forbliver tæt på uændret. QALY-gevinsten øges, fordi patienter i SoC-armen eller SoC + PEBD-armen er længere tid i stadiet efter levertransplantation sammenlignet med patienter, der får SoC + odeixibat. Derfor vil en større andel af patienterne dø tidligere i det stadie. Det omvendte er gældende, hvis dødeligheden efter levertransplantation reduceres til 0,7 % årligt, fordi QALY-gevinsten falder, samtidig med de inkrementelle omkostninger forbliver næsten uændret. I det tilfælde stiger ICER'en til ca. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK, i hhv. scenarie 1 og 2.

Hvis kløe vælges som responskriterie stiger de inkrementelle omkostninger i begge scenarier, fordi responsraten øges og behandlingens længden med odeixibat ligeledes forlænges. QALY-gevinsten øges dog også. Samlet ændrer ICER'en sig til ca. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK i hhv. scenarie 1 og 2.

Andre usikkerheder af betydning

I PEDFIC1 var et SBA-respons defineret som en 70 % reduktion eller en koncentration ≤ 70 µmol/L. I klinisk praksis vil en reduktion på mindre end 70 % ofte være klinisk relevant. Derfor kan andelen af patienter med et klinisk relevant respons på behandling med odeixibat i PEDFIC1 være underestimeret, når den opgøres ud fra effekten på SBA.

PFIC er en progressivt forværende sygdom, og tidlig behandling med odeixibat vil teoretisk forsinke ophobningen af galde i lever og serum. Patienterne i PEDFIC1 var i gennemsnit omkring 4 år gamle og havde i gennemsnit omkring 250 µmol/L SBA. EMAs



indikation vil betyde, at nye patienter i Danmark vil få tilbudt odeixibat tidligere end i PEDFIC1. Jo tidligere behandlingen påbegyndes, jo større er potentialet til at undgå ophobning af galdesyre i leveren og blodet, og forsinke de progressive skader på leveren. Derfor kan der være en potentielt større effekt af odeixibat på ophobning af galde hos patienter med PFIC, end der er fundet i de kliniske studier. Dette kan ligeledes resultere i længere gennemsnitlig behandlingsvarighed, og dermed også øgede omkostninger forbundet med odeixibat.

Evidensen for effekten af odeixibat er primært blandt patienter med PFIC1 og PFIC2. De resterende subtyper, PFIC3-6, er mere sjældne, og det er derfor usandsynligt at rekruttere et tilstrækkeligt antal patienter til at kunne lave studier, der undersøger effekten af odeixibat på patienter med disse subtyper.

Medicinrådet noterer sig desuden, at elobixibat, som også er udviklet af ansøger, og som har samme virkningsmekanisme som odeixibat, har markedsføringstilladelse i Japan og Thailand til patienter med kronisk forstoppelse. Medicinrådet har kendskab til et case-studie, hvor en patient med PFIC modtog elobixibat i en måned, før patienten gik over til behandling med odeixibat [43].



6. Referencer

1. Srivastava A. Progressive amilial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(1):25–36.
2. Gunaydin M, Bozkurter Cil AT. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. *Hepat Med*. 2018;Volume 10.
3. Ruth N, Sharif K, MCGovern-Weijers A, Hartley J, van Mourik I, Kelly D, et al. Long term outcome of children with PFIC -A single centre experience. Bd. 66, *HEPATOLOGY - General Hepatology H-P-074*. 2018.
4. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *J Hepatol*. 2020;73(1).
5. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Shneider BL, Sokal E, et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. *Hepatology*. 2021;74(2).
6. Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019;43(1).
7. Kamath BM, Chen Z, Romero R, Fredericks EM, Alonso EM, Arnon R, et al. Quality of Life and Its Determinants in a Multicenter Cohort of Children with Alagille Syndrome. *Journal of Pediatrics*. 2015;167(2).
8. Demiral M, Özkan TB, Özgür T, Özkan B, Eren GE, Altay D. The assessment of the quality of life in children with chronic liver disease. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2021;32(9).
9. Wassman S, Pfister ED, Kuebler JF, Ure BM, Goldschmidt I, Dingemann J, et al. Quality of life in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: No difference between post-liver transplantation and post-partial external biliary diversion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(5).
10. Parmar A, Vandriel SM, Ng VL. Health-related quality of life after pediatric liver transplantation: A systematic review. Bd. 23, *Liver Transplantation*. 2017.
11. Alonso EM. Quality of life for pediatric liver recipients. *Liver Transplantation*. 2009;15(SUPPL. 2).
12. European Medicines Agency. Produktresumé odevixibat. 2021.
13. EMA. EPAR - odevixibat til PFIC. 2021.
14. Nissen Bjerring P, Bojer D. Hepatisk Kløe. *sundhed.dk*. 2022.
15. Bjornland K, Hukkinen M, Gatzinsky V, Arnell H, Pakarinen MP, Almaas R, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2021;31(4).
16. Baumann U, Karam V, Adam R, Fondevila C, Dhawan A, Sokal E, et al. Prognosis of Children Undergoing Liver Transplantation: A 30-Year European Study. *Pediatrics*. 2022;150(4).



17. Venick RS, Farmer DG, Soto JR, Vargas J, Yersiz H, Kaldas FM, et al. One Thousand Pediatric Liver Transplants During Thirty Years: Lessons Learned. *J Am Coll Surg.* 2018;226(4).
18. Thompson RJ, Arnell H, Artan R, Baumann U, Calvo PL, Czubkowski P, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(9):830–42.
19. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *J Hepatol.* 2020;73(1).
20. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Shneider BL, Sokal E, et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. *Hepatology.* 2021;74(2).
21. Farooqui N, Elhence A, Shalimar. A Current Understanding of Bile Acids in Chronic Liver Disease. Bd. 12, *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2022.
22. Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and to pruritus. *Gastroenterology.* 1977;73(5).
23. Baumann U, Sturm E, Lacaille F, Gonzalès E, Arnell H, Fischler B, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;45(5).
24. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:1.
25. Valamparampil JJ, Rinaldhy K, Reddy MS, Shanmugam N, Rela M. 5. Outcomes of Liver Transplantation for Pediatric Recipients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9(3).
26. Aydogdu S, Cakir M, Arikan C, Tumgor G, Yuksekkaya HA, Yilmaz F, et al. Liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: Clinical and histopathological findings, outcome and impact on growth. *Pediatr Transplant.* 2007;11(6).
27. Wanty C, Joomye R, van Hoorebeek N, Paul K, Otte JB, Reding R, et al. Fifteen years single center experience in the management of progressive familial intrahepatic cholestasis of infancy. Bd. 67, *Acta Gastro-Enterologica Belgica.* 2004.
28. Hori T, Egawa H, Takada Y, Ueda M, Oike F, Ogura Y, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: A single-center experience of living-donor liver transplantation during two decades in Japan. *Clin Transplant.* 2011;25(5).
29. Bull LN, Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Dodge JL, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. *Hepatol Commun.* 2018;2(5).
30. Wanty C, Joomye R, van Hoorebeek N, Paul K, Otte JB, Reding R, et al. Fifteen years single center experience in the management of progressive familial intrahepatic cholestasis of infancy. Bd. 67, *Acta Gastro-Enterologica Belgica.* 2004.



31. Aydogdu S, Cakir M, Arikan C, Tumgor G, Yuksekkaya HA, Yilmaz F, et al. Liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: Clinical and histopathological findings, outcome and impact on growth. *Pediatr Transplant*. 2007;11(6).
32. Valamparampil JJ, Rinaldhy K, Reddy MS, Shanmugam N, Rela M. 5. Outcomes of Liver Transplantation for Pediatric Recipients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(3).
33. Hori T, Egawa H, Takada Y, Ueda M, Oike F, Ogura Y, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: A single-center experience of living-donor liver transplantation during two decades in Japan. *Clin Transplant*. 2011;25(5).
34. Kamath BM, Chen Z, Romero R, Fredericks EM, Alonso EM, Arnon R, et al. Quality of Life and Its Determinants in a Multicenter Cohort of Children with Alagille Syndrome. *Journal of Pediatrics*. 2015;167(2).
35. Khan KA, Petrou S, Rivero-Arias O, Walters SJ, Boyle SE. Mapping EQ-5D utility scores from the PedsQL™ generic core scales. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(7).
36. Arseneau KO, Sultan S, Provenzale DT, Onken J, Bickston SJ, Foley E, et al. Do Patient Preferences Influence Decisions on Treatment for Patients With Steroid-Refractory Ulcerative Colitis? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(9).
37. Hornbrook MC, Wendel CS, Coons SJ, Grant M, Herrinton LJ, Mohler MJ, et al. Complications among colorectal cancer survivors: SF-6D preference-weighted quality of life scores. *Med Care*. 2011;49(3).
38. Kini SP. The Impact of Pruritus on Quality of Life. *Arch Dermatol*. 2011;147(10).
39. Parmar A, Vandriel SM, Ng VL. Health-related quality of life after pediatric liver transplantation: A systematic review. *Bd. 23, Liver Transplantation*. 2017.
40. Kini SP. The Impact of Pruritus on Quality of Life. *Arch Dermatol*. 2011;147(10).
41. Tinggaard J, Aksglaede L, Sørensen K, Mouritsen A, Wohlfahrt-Veje C, Hagen CP, et al. The 2014 Danish references from birth to 20 years for height, weight and body mass index. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2014;103(2).
42. Moody A. Adult anthropometric measures, overweight and obesity. I: Health Survey for England - 2013. 1. udg. 2014.
43. Ohlendorf J, Goldschmidt I, Junge N, Laue T, Nasser H, Jäckel E, et al. Ileal Bile Acid Transporter Inhibition Reduces Post-Transplant Diarrhea and Growth Failure in FIC1 Disease-A Case Report. *Children (Basel)*. 2022;9(5).



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leversygdomme

Formand

Peter Nissen Bjerring
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Gastroenterologi og Hepatologi

Medlemmer

Peter Holland-Fischer
Overlæge, klinisk lektor

Region Nordjylland

Konstantiv Kazankov
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Maja Thiele
Professor, overlæge

Region Syddanmark

Astrid Vinsand Naver
Overlæge

Region Sjælland

Lise Hobolth
Overlæge

Region Hovedstaden

Marianne Hørby Jørgensen
Overlæge

Dansk Pædiatrisk Selskab

Kim Peder Dalhoff
Professor

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Mette Hessilt
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Lone McColaugh
Patientrepræsentant

Danske Patienter

Helene Kvistgaard
Afdelingslæge

Inviteret af formanden

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	14. december 2022	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Anvendte doser ud fra patienternes gennemsnitlige vægt ved de forskellige alderstrin samt de estimerede årlige lægemiddelomkostninger afhængig af dosis

Alder	Gns. vægt	SD af vægt	Vægtkategori (kg)									Årlige omkostninger pr. patient			
			4	7,5	12,5	17,5	19,5	25,5	35,5	45,5	55,5	40 µg	80 µg	120 µg	
2	13,5	1,3	0 %	24 %	76 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	■	■	■
3	15,7	1,6	0 %	2 %	85 %	12 %	1 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	■	■	■
4	18,0	1,9	0 %	0 %	40 %	39 %	21 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	■	■	■
5	20,4	2,3	0 %	0 %	10 %	25 %	64 %	1 %	0 %	0 %	0 %	0 %	■	■	■
6	22,8	2,8	0 %	0 %	3 %	9 %	72 %	16 %	0 %	0 %	0 %	0 %	■	■	■
7	25,7	3,3	0 %	0 %	1 %	2 %	44 %	52 %	0 %	0 %	0 %	0 %	■	■	■
8	28,9	3,9	0 %	0 %	0 %	1 %	18 %	76 %	5 %	0 %	0 %	0 %	■	■	■
9	32,3	4,6	0 %	0 %	0 %	0 %	6 %	69 %	24 %	0 %	0 %	0 %	■	■	■
10	36,0	5,3	0 %	0 %	0 %	0 %	2 %	44 %	50 %	4 %	0 %	0 %	■	■	■
11	39,9	5,9	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %	22 %	60 %	17 %	0 %	0 %	■	■	■



Alder	Gns. vægt	SD af vægt	Vægtkategori (kg)									Årlige omkostninger pr. patient		
			4	7,5	12,5	17,5	19,5	25,5	35,5	45,5	55,5	40 µg	80 µg	120 µg
12	44,3	6,5	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	9 %	49 %	38 %	4 %	■	■	■
13	49,0	6,9	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	3 %	28 %	52 %	17 %	■	■	■
14	53,6	7,3	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %	13 %	47 %	40 %	■	■	■
15	58,0	7,5	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	5 %	32 %	63 %	■	■	■
16	61,8	7,7	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	2 %	19 %	80 %	■	■	■
17	65,2	7,9	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %	10 %	89 %	■	■	■
18	67,9	8,1	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	6 %	94 %	■	■	■
25	76,7	8,1	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	■	■	■
35	79,8	8,1	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	■	■	■
45	82,0	8,1	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	■	■	■
55	81,0	8,1	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	■	■	■
65	78,9	8,1	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	■	■	■
75	73,8	8,1	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %	99 %	■	■	■

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk