

Medicinrådets vurdering af elafibranor til behandling af primær biliær cholangitis i kombination med ursodeoxycholsyre (UDCA)

*Hos voksne patienter med utilstrækkeligt respons
på UDCA eller som monoterapi hos patienter, der
ikke tåler UDCA*

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt	3. september 2025
Ikrafttrædelsesdato	3. september 2025
Dokumentnummer	223473
Versionsnummer	1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel	Elafibranor (Iqirvo)
Indikation	Primær biliær cholangitis i kombination med ursodeoxycholsyre (UDCA) for patienter, som ikke har tilstrækkeligt respons ved UDCA alene, eller som monoterapi for patienter, der ikke kan tåle UDCA.
Lægemiddelfirma	Ipsen Pharma
ATC-kode	A05AX06

Sagsbehandling

Proces	18-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	21. juni 2024
Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden	14. november 2024
Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden	7. april 2025
Rådets anbefaling	3. september 2025
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	24 uger og 2 dage (122 arbejdsdage) Der var clock-stop i sagen fra den 16. april 2025 til 8. august 2025, fordi Amgro og ansøger ønskede længere tid til prisforhandling.
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende leversygdomme



©Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 4. september 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet elafibranor som kombinationsbehandling med ursodeoxycholsyre (UDCA) for patienter med primær biliær cholangitis (PBC), der ikke opnår tilstrækkeligt respons med UDCA alene.

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

Primær Biliær Cholangitis

PBC er en kronisk og fremskridende autoimmun sygdom, hvor nedbrud af galdegange i leveren forårsager ophør af frigivelse af galde til tolvfingertarmen og udvikling af levercirrose (skrumpeliver). Levercirrose medfører en øget risiko for udvikling af leverkræft og dekomenseret cirrose, hvor patienten kan opleve leverbetinget hjernepåvirkning, væske i bughulen eller blødning fra åreknuder i spiserøret. Udviklingen i de tidlige stadier af PBC kan følges ved at måle biokemiske markører, særligt bilirubin og basisk fosfatase (ALP, *alkaline phosphatase*). Sygdomsudviklingen er ofte langsom, og patienter kan have forhøjet ALP-niveau i mange år inden eventuel forværring. Forhøjet bilirubin er derimod et tegn på snarlig forværring. Patienterne kan i alle sygdomsstadier være kraftigt påvirket af træthed og hudkløe. Begge symptomer er hyppige hos patienter med PBC, og hudkløe kan påvirke patienterne så meget, at det i sig selv fører til levertransplantation. Trætheden kan være invaliderende, og der findes ingen nuværende behandling for trætheden. I dag lever ca. 700 patienter med PBC i Danmark, og der diagnosticeres ca. 70 nye patienter om året.

Elafibranor

Elafibranor er indiceret til behandling af PBC i kombination med UDCA for patienter, som ikke har tilstrækkeligt respons ved UDCA alene, eller som monoterapi for patienter, der ikke kan tåle UDCA.

Elafibranor aktiverer en type receptorer, *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR), hvilket kan øge udskillelsen af galde og forsinke udviklingen af cirrose. Elafibranor gives som tabletter á 80 mg én gang dagligt.

Elafibranor har fået en betinget godkendelse fra EMA. Det betyder, at virksamheden skal udføre et nyt kontrolleret forsøg inden 2030, hvor de undersøger, om elafibranor kan forsinke udviklingen af dekomenseret cirrose eller udsætte tidspunktet, hvor en levertransplantation er nødvendig.

Nuværende behandling i Danmark

Alle patienter med PBC behandles som standard med UDCA resten af livet, hvis de kan tåle behandlingen. Ca. 70 % af patienterne opnår tilstrækkeligt respons med UDCA alene, og disse har samme overlevelse som baggrundsbefolkningen og meget lav risiko for at udvikle alvorlig leversygdom. Patienter, der ikke opnår tilstrækkeligt respons indenfor 6



måneder (ca. 30 %), behandles med bezafibrat i tillæg til fortsat UDCA, og bezafibrat er derfor den relevante komparator for elafibranor. Bezafibrat har sammenlignelig virkningsmekanisme med elafibranor, og ca. 70 % af patienterne opnår respons ved bezafibrat. Enkelte patienter kan ikke tåle bezafibrat, og for denne patientgruppe sammenligner Medicinrådet elafibranor med fortsat UDCA alene (UDCA + placebo).

Effekt og sikkerhed

Al dokumentation for effekt og sikkerhed af elafibranor stammer fra et randomiseret, dobbeltblindet, fase III-studie (ELATIVE), hvor elafibranor i tillæg til UDCA sammenlignes med placebo + UDCA hos patienter med utilstrækkeligt respons på UDCA alene. I sammenligningen med bezafibrat anvender Medicinrådet desuden et andet randomiseret, dobbeltblindet, fase III-studie (BEZURSO), hvor bezafibrat i tillæg til UDCA sammenlignes med placebo + UDCA hos patienter med utilstrækkeligt respons på UDCA alene. Sammenligningen med bezafibrat er således en indirekte sammenligning baseret på to forskellige studier (ELATIVE og BEZURSO), mens sammenligningen med placebo er en direkte sammenligning baseret på ELATIVE.

Hverken ELATIVE eller BEZURSO rapporterer kliniske data for sygdomsforværring, såsom udvikling af dekomenseret cirrose, levertransplantation eller død. Effekten ift. sygdomsstabilisering beror udelukkende på biomarkørerne ALP, aspartat-aminotransferase (AST), bilirubin og leverens stivhedsgrad (et mål for udvikling af cirrose). Desuden er der data for effekten på patienternes oplevede hudkløe og træthed.

For sammenligningen af elafibranor og bezafibrat gælder, at de fleste effektmål ikke kan sammenlignes statistisk, da de er opgjort på forskellige måder. Både elafibranor og bezafibrat medfører, at en større andel af patienterne opnår biokemisk respons defineret ved Paris-II-kriterierne, hvilket hovedsageligt skyldes en reduktion af ALP. For elafibranor opnåede 43 % respons over for 6 % i placebogruppen efter 52 ugers behandling (odds ratio = 16,7, 95 % CI: 4,6; 91,8). For bezafibrat opnåede 64 % respons over for 8 % i placebogruppen efter 104 ugers behandling (odds ratio = 21,7, 95 % CI: 6,5; 72,6). Elafibranor medførte ikke en signifikant ændring i bilirubin-niveau ift. placebo (-1,3 µM, 95 % CI: -2,8; 0,2 µM), hvorimod bezafibrat medførte en statistisk signifikant reduktion i bilirubin ift. placebo (-32 %-point, 95 % CI: -47; -18 %-point). Det samme gjorde sig gældende for leverens stivhedsgrad, hvor den placebojusterede ændring var -0,1 kPa (95 % CI: -2,1; 1,9 kPa) for elafibranor, og -36 %-point (95 % CI: -64; -8 %-point) for bezafibrat. Risikoen for fremtidig levertransplantation eller død blev desuden estimeret ved to dynamiske, prognostiske modeller, GLOBE og UK-PBC. For begge modeller gjaldt, at elafibranor medførte en beskedent placebojusteret risikoreduktion (1-2,52 %-point i estimeret 10-års transplantationsfri overlevelse), mens bezafibrat medførte en større reduktion (4,9-11,9 %-point).

Ændringen i patientrapporteret hudkløe er opgjort med forskellige måleredskaber i ELATIVE og BEZURSO. Elafibranor udviste ikke nogen statistisk signifikant effekt på patientrapporteret kløeintensitet målt ved PBC-WI-NRS, men der var en statistisk signifikant ændring målt ved PBC-40-hudkløedomænet og 5D-Itch, som begge spørger bredere til hudkløe end blot intensiteten. De placebojusterede ændringer var dog små (-2,3 point ved PBC-40 og -3,0 point ved 5D-Itch). Det er uklart, om reduktionen er klinisk



betydende, da der ikke er en defineret grænse for klinisk relevant effekt. Bezafibrat er ikke undersøgt for hudkløe med et sammenligneligt instrument i BEZURSO, men data fra et kortere, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie har vist en ændring på -3 point ved 5D-Itch ligesom for elafibranor. Hverken elafibranor eller bezafibrat har nogen dokumenteret effekt på træthed.

Der er begrænsede sikkerhedsdata fra kliniske studier til at vurdere sikkerheden af elafibranor og bezafibrat. De tilgængelige data tyder på, at begge behandlinger er relativt veltolererede, i hvert fald ved 1-2 års behandling. Der er få uønskede hændelser forbundet med behandlingerne, og næsten ingen hændelser karakteriseres som alvorlige. Nogle patienter oplever muskelsmerter og muskelskader, hvilket er observeret i begge kliniske studier samt i en omfattende analyse af real-world sikkerhedsdata for fibrater. Enkelte patienter i behandling med bezafibrat i dansk klinisk praksis har desuden fået rhabdomyolyse (særligt patienter med nedsat nyrefunktion eller under samtidig behandling med statiner), hvilket er en alvorlig og hurtig nedbrydning af muskulaturen, der kan medføre akut nyreskade grundet ophobning af nedbrydningsprodukter. Risikoen for rhabdomyolyse er også til stede ved behandling med elafibranor.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådet har foretaget to sundhedsøkonomiske analyser baseret på to forskellige komparatorer. Den første analyse er en omkostningsminimeringsanalyse med bezafibrat som komparator. I denne analyse er der udelukkende inkluderet lægemiddelomkostninger, da de resterende omkostninger for bezafibrat og elafibranor vurderes at være ens. Omkostningsminimeringsanalysen resulterer i en årlig inkrementel omkostning mellem bezafibrat og elafibranor på ca. [REDACTED].

Den anden sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse, baseret på en Markov-model, der estimerer omkostningseffektiviteten af elafibranor som kombinationsbehandling med UDCA, sammenlignet med UDCA alene. Analysen tager udgangspunkt i effektdata fra ELATIVE-studiet, ekstern litteratur samt antagelser om kliniske og behandlingsmæssige forhold. Livskvaliteten er baseret på en kombination af EQ-5D-5L-data fra ELATIVE-studiet og ekstern litteratur. Medicinrådet har foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler forholdene i dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem elafibranor i kombination med UDCA og UDCA alene er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. [REDACTED] QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY og 3,9 mio. DKK pr. QALY, hvis udregningen baseres på AIP. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder, hvoraf de vigtigste er overførbareheden af parametrene, hentet fra ekstern litteratur samt de kliniske ekspertvurderinger, til dansk klinisk praksis. Dertil er det en væsentlig usikkerhed, at effektdata udelukkende baserer sig på biomarkørdata fra ELATIVE-studiet. De væsentlige usikkerheder er testet i følsomhedsanalyser, som er opsummeret i Tabel 36.



Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse med bezafibrat som komparator

	Elafibranor	Bezafibrat	Forskel
Årlige lægemiddelomkostninger	432.609 DKK*		
Årlig totale omkostninger	432.609 DKK*		

* Omkostningerne for elafibranor er baseret på AIP, da der ikke er indgået en aftale om fortrolig rabat.

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse med UDCA alene som komparator, diskonterede tal

	Elafibranor	UDCA	Forskel
Totale omkostninger			
Totale leveår			
Totale QALY			

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 3.898.171 DKK/leveår
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med SAIP: Beregnet med AIP: 3.924.669 DKK/QALY Beregnet med SAIP: DKK/QALY

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at ca. 210 patienter kan kandidere til behandling med elafibranor i år 1. I de efterfølgende år forventes det, at der tilkommer ca. 21 nye patienter pr. år. I den sundhedsøkonomiske analyse, hvor bezafibrat anvendes som komparator, vil ibrugtagningen af elafibranor resultere i budgetkonsekvenser på ca. DKK i år 5.

I den sundhedsøkonomiske analyse, hvor UDCA alene benyttes som komparator, vil anvendelsen af elafibranor resultere i budgetkonsekvenser på ca. DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 79 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Primær biliær cholangitis (PBC)	11
1.3	Elafibranor	12
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning.....	14
2.2	Kliniske studier.....	15
2.2.1	ELATIVE	18
2.2.2	BEZURSO	19
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	20
2.3.1	Population.....	22
2.3.2	Intervention	24
2.3.3	Komparator	24
2.3.4	Effektmål	25
2.4	Sammenligning af effekt	27
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	27
2.4.2	Oversigt over effektestimater	27
2.4.3	Biokemisk respons opgjort ved Paris-II-kriterierne.....	30
2.4.4	Ændring i total bilirubin fra baseline.....	31
2.4.5	Ændring i dynamiske risikomodeller, GLOBE og UK-PBC	32
2.4.6	Ændring i leverens stivhedsgrad fra baseline	33
2.4.7	Ændring i hudkløe	34
2.4.8	Ændring i træthed	37
2.5	Sammenligning af sikkerhed	38
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	41
3.	Sundhedsøkonomisk analyse med bezafibrat som komparator	43
3.1	Model.....	43
3.2	Omkostninger	43
3.2.1	Lægemiddelomkostninger	43
3.3	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse med bezafibrat som komparator	43
4.	Sundhedsøkonomisk analyse med UDCA monoterapi som komparator	44
4.1	Analyseperspektiv	44
4.2	Model.....	44
4.2.1	Modellens opbygning.....	44
4.2.2	Transitionssandsynligheder	46
4.2.3	Overdødelighed	51
4.2.4	Ekstrapolering af behandlingsfrafald	52



4.2.5	Hudkløe	53
4.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	54
4.3.1	Litteraturbaserede nytteværdier	57
4.3.1.1	Stadiespecifikke nytteværdier	57
4.3.2	Fald i nytte	59
4.4	Omkostninger	60
4.4.1	Lægemiddelomkostninger	60
4.4.2	Administrationsomkostninger	61
4.4.3	Hospitalsomkostninger	61
4.4.3.1	Stadiespecifikke hospitalsomkostninger	61
4.4.3.2	Hospitalsomkostninger forbundet med hudkløe.....	66
4.4.4	Bivirkningsomkostninger	68
4.4.4.1	Bivirkningsfrekvenser medtaget i den sundhedsøkonomiske model	68
4.4.4.2	Omkostninger til bivirkninger	68
4.4.5	Patientomkostninger	70
4.4.6	Omkostninger til palliativ pleje	71
4.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	71
4.6	Resultater.....	73
4.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse med UDCA alene som komparator	73
4.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	74
5.	Budgetkonsekvenser	76
5.1	Estimat af patientantal og markedsandel	76
5.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	77
6.	Referencer	78
7.	Sammensætning af fagudvalg	82
8.	Versionslog	83
9.	Bilag.....	84
9.1	Bilag 1: Transitionssandsynligheder for biomarkørstadier frem til cyklus 4	84
9.2	Bilag 2. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse	86



Om Medicinrådets anbefalinger

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

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 822.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
ALAT:	Alanin aminotransferase
ALP:	Basisk fosfatase (<i>alkaline phosphatase</i>)
AST:	Aspartat aminotransferase
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HCC:	Leverkræft (Hepatocellulært carcinoma)
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MASH:	Metabolisk dysfunktion-associeret steatohepatitis
OR:	<i>Odds ratio</i>
PBC:	Primær Biliær Cholangitis
PBC-WI-NRS:	<i>PBC-Worst Itch Numeric Rating Scale</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PPAR:	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse (Probabilistic Sensitivity Analysis)
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår (<i>Quality adjusted life years</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SF7a:	<i>PROMIS fatigue short form 7a</i>
UDCA:	Ursodeoxycholsyre (<i>Ursodeoxycholic acid</i>)
ULN:	Øvre grænse for normalniveauet (<i>'upper limit of normal'</i>)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet elafibranor til behandling af patienter med primær biliær cholangitis (PBC).

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

Ipsen Pharma fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 19. september 2024.

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 Primær biliær cholangitis (PBC)

Primær biliær cholangitis (PBC) er en kronisk og progressiv autoimmun sygdom. PBC skyldes inflammatorisk-medieret tab af de intrahepatiske galdegange, hvilket fører til kolestase (ophør af frigivelse af galde til tolvfingertarmen) og sekundær fibrosedannelse ledende til levercirrose, hvis sygdomsprogressionen ikke bremses [1]. Levercirrose medfører en øget risiko for udvikling af leverkræft (hepatocellulært carcinom, HCC) (incidens på 15,7 pr. 1000 patientår) og dekompenaseret cirrose karakteriseret ved hepatisk encefalopati, ascites eller øvre gastrointestinal blødning [2,3].

Medianoverlevelsen efter udviklingen af dekompenaseret levercirrose er ca. 2-3 år [4]. Sygdomsudviklingen kan følges ved at måle biokemiske markører, hvor særligt forhøjet bilirubin ($> 1\text{mg/dl}/17\text{ }\mu\text{M}$), men også forhøjet basisk fosfatase (ALP, *alkaline phosphatase*) over 2 gange normalniveauet er associeret med øget risiko for progredierende sygdom og fremtidig levertransplantation [5]. Sygdomsudviklingen er dog typisk langsom, og patienter kan have forhøjet ALP-niveau i mange år inden forværring. Forhøjet bilirubin er derimod et tegn på fremskredent tab af galdegange og indikerer en væsentlig øget risiko for snarlig forværring. Uafhængigt af sygdommens biokemiske udvikling kan patienterne være kraftigt påvirket af træthed og hudkløe. Hudkløe forekommer hos op til 90 % af patienterne, og for ca. halvdelen har det en sværhedsgrad, der reducerer den helbredsrelaterede livskvalitet [6,7]. I nogle tilfælde kan hudkløen være så alvorlig, at det i sig selv bliver indikation for levertransplantation, hvilket kan fjerne hudkløen [1]. Ca. halvdelen af patienterne påvirkes desuden af PBC-relateret træthed, hvilket kan være relateret til natlig hudkløe, men også optræde som et selvstændigt symptom. Trætheden kan være invaliderende og gøre det vanskeligt at deltage i social aktivitet eller at have et normalt arbejdsliv. Der findes ingen behandling for trætheden, og den vil som oftest ikke afhjælpes af en levertransplantation [1]. Et studie af danske patienter har vist en samlet EQ-5D-5L nytteværdi på 0,79 baseret på en undersøgelse af 69 patienter med relativt fremskreden PBC, hvoraf 83 % var påvirket af



hudkløe og 20 % havde cirrose ved studiebaseline. Patienterne var hovedsageligt påvirkede i domænerne 'daglige aktiviteter' og 'smerte og ubehag' [8].

I år 2000 var prævalensen i Danmark ca. 11,5 per 100.000 indbyggere, og incidensen fra 2000-2009 var ca. 1,14 per 100.000 indbyggere. PBC er langt hyppigere hos kvinder end hos mænd med en ratio på omkring 9:1 [1]. Medicinrådet vurderer, at prævalens og incidens i dag er uændret ift. den tidligere opgørelse, hvorved Medicinrådet skønner, at der er ca. 700 prævalente patienter i dag og en incidens på ca. 70 nye patienter om året.

1.3 Elafibranor

Elafibranor er indiceret til behandling af PBC i kombination med UDCA for patienter, som ikke har tilstrækkeligt respons ved UDCA alene, eller som monoterapi for patienter, der ikke kan tåle UDCA.

Elafibranor har en betinget godkendelse ('*conditional approval*') fra EMA. Godkendelsen er betinget af, at virksomheden udfører et nyt placebokontrolleret fase III forsøg med eventfri overlevelse (tid til død, levertransplantation, dekompenaseret cirrose, forværring i MELD-NA-score til > 15 eller udvikling af HCC) som primære effektmål og 7 års opfølgning. Dette skyldes, at EMA vurderede, at der på godkendelsestidspunktet ikke forelå data for egentlige kliniske effektmål, og at den kliniske relevans af biomarkørdata ikke var fastslået. Studieprotokollen blev indsendt i september 2023, og den endelige studierapport skal foreligge i 2030 [9].

Elafibranors virkningsmekanisme indebærer aktivering af '*peroxisome proliferator-activated receptors*' (PPAR)- α og - δ med højest potens over for PPAR α . Aktivering af PPAR modulerer galdesyresyntesen og afhjælper kolestase bl.a. via påvirkning af galdesyretransportører. Desuden reduceres fibrose og inflammation. Elafibranor hæmmer flere tyrosinkinaser, herunder PDGFR β , VEGFR1 and VEGFR2 [9].

Elafibranor administreres oralt som tabletter af 80 mg. Dosis er 80 mg én gang dagligt. Elafibranor kan anvendes uden dosisjustering ved mild eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A eller B), mens det anbefales, at det ikke anvendes ved svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) [10].

1.4 Nuværende behandling

Alle patienter med PBC behandles som standard med UDCA som førstelinjebehandling. UDCA er en naturlig forekommende galdesyre, som modvirker kolestase ved at stimulere galdeflow til tarmen. Behandling med UDCA reducerer ALP og bremser udviklingen af fibrose og cirrose, men har ingen selvstændig effekt på træthed eller hudkløe. Behandlingsrespons vurderes efter 6 måneders behandling med Paris-II-kriterierne ([11]):

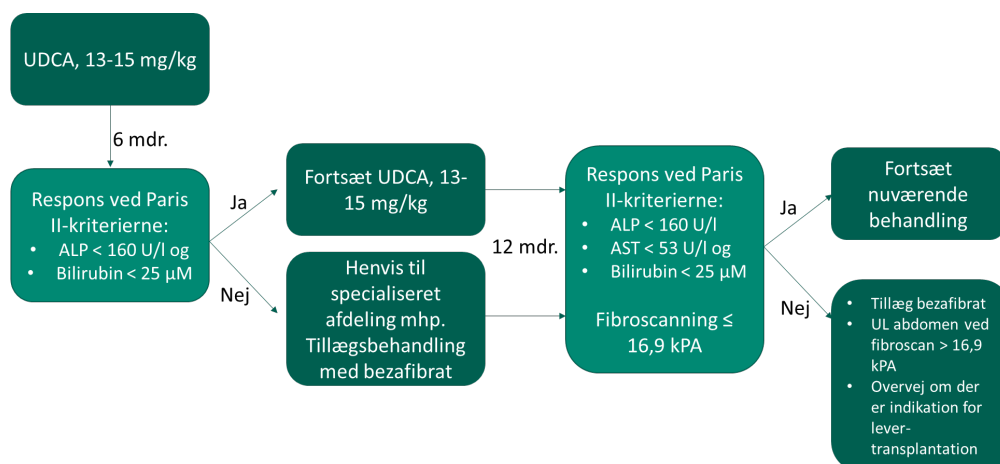
- ALP < 160 U/l
- Bilirubin < 25 μ M



- Aspartat-aminotransferase (AST) < 53 U/l.

Patienter, der diagnosticeres inden udvikling af cirrose, og som responderer efter ovenstående kriterier har samme overlevelse som baggrundsbefolkningen og meget lav risiko for at udvikle alvorlig leversygdom [1,3]. Baseret på registerdata fra flere behandlingscentre i Tyskland er responsraten for UDCA-behandling ca. 70 % ved Paris-II-kriterierne [12]. Alle patienter, der kan tåle det, fortsætter behandlingen med UDCA resten af livet, uanset om de opnår respons eller ej. Patienter, der ikke opnår tilstrækkelig respons indenfor 6 måneder (ca. 30 %) kan behandles med bezafibrat i tillæg til fortsat UDCA. Bezafibrat aktiverer PPAR α , δ og γ (sammenlignelig virkningsmekanisme med elafibranor). Bezafibrat har ikke indikation til behandling af PBC (bruges off-label), og det markedsføres ikke i Danmark, men fås efter udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Bezafibrat har været anvendt i mange år i flere europæiske lande, og der er således flere real-world studier, der viser effekten [12,13]. Desuden er effekten af bezafibrat som tillæg til UDCA undersøgt i et investigator-initieret fase III studie på tværs af hospitaler i Frankrig (BEZURZO), hvor patienter med utilstrækkeligt respons på UDCA blev randomiseret til enten bezafibrat + UDCA eller placebo + UDCA. 70 % af patienterne behandlet med bezafibrat + UDCA opnåede respons iht. Paris-II-kriterierne, mens dette var kun tilfældet for 10 % behandlet med placebo + UDCA [14]. Selvom flere studier har vist et biokemisk respons på behandling med bezafibrat eller andre fibrater (lægemidler med sammenlignelig mekanisme), er der ikke dokumenteret nogen effekt på samlet overlevelse eller transplantationsfri overlevelse i randomiserede kliniske studier [13].

Patienternes respons vurderes igen efter 12 måneders behandling, hvor der også udføres en undersøgelse af udviklingen i leverfibrose (Fibroscanning). Værdier > 16,9 kPa er udtryk for cirrose og påvirker patientens prognose negativt, selvom det ikke umiddelbart medfører flere eller værre symptomer for patienterne så længe cirrosen er kompenseret [1]. Efter de første 12 måneder følges patientens biokemiske respons og fibrostatus ved årlige målinger, samt eventuelt med scoringssystemer som UK-PBC, som estimerer risikoen for levertransplantation eller lever-relateret død henholdsvis 5, 10 og 15 år efter diagnosen ud fra bilirubin, alanin-aminotransferase (ALAT) og ALP målt efter 12 måneders behandling med UDCA samt albumin og trombocytter på diagnosetidspunkt [15]. Patienter med cirrose følges desuden med ultralydsscanning hver 6. måned for at screene for HCC. Patienten henvises til vurdering mhp. levertransplantation ved konstateret cirrose med komplikationer, stigning i bilirubin til > 50 μ M (ca. 3 mg/dl) eller utålelig hudkløe, som ikke kan behandles på anden vis. Behandlingsalgoritmen er illustreret i Figur 1.



Figur 1. Oversigt over nuværende behandling af primær biliær cholangitis. ALP = basis phosphatase (*alkaline phosphatase*), AST = Aspartat aminotransferase, UDCA = ursodeoxycholsyre, UL = ultralydsscanning

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger baserer analysen af effekt på et studie, der indeholder en direkte sammenligning mellem elafibranor + UDCA og placebo + UDCA hos patienter med ufuldstændig respons eller intolerance ved UDCA-behandling (ELATIVE, NCT04526665) [16]. Da effekten er belyst i et head-to-head studie har ansøger ikke foretaget en systematisk litteratursøgning.

I nuværende dansk klinisk praksis behandles patienter, der ikke har tilstrækkeligt respons på UDCA med bezafibrat i tillæg til UDCA (se afsnit 1.4). Derfor er en sammenligning af elafibranor + UDCA med placebo + UDCA ikke egnet til at estimere den kliniske effekt og sikkerhed ift. nuværende dansk klinisk praksis. Medicinrådet supplerer derfor vurderingen med et randomiseret klinisk studie (RCT), der undersøger effekt og sikkerhed af bezafibrat + UDCA ift. placebo + UDCA hos patienter med utilstrækkeligt respons på UDCA alene (BEZURSO, NCT01654731 [14]) mhp. at kunne udføre en indirekte sammenligning af elafibranor og bezafibrat.

De inkluderede studier og publikationer er opsummeret i Tabel 1.



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 1. Overblik over de kliniske studier inkluderet i Medicinerådets vurdering af elafibranor

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
ELATIVE, NCT04526665 Ref: Kowdley et al., N Engl J Med 2024 [16]	Voksne med PBC med ufuldstændig respons eller intolerance for UDCA Patienterne måtte ikke have kliniske tegn på hepatisk dekompensation	Elafibranor (80 mg dagligt) i tillæg til standardbehandlingen med UDCA eller som monoterapi i de tilfælde, hvor UDCA ikke er tolereret (n=108)	Placebo i tillæg til UDCA eller som monoterapi i de tilfælde, hvor UDCA ikke er tolereret (n=53)	Primære effektmål: Biokemisk kolestatisk respons (defineret som $ALP \leq 1,67 \cdot ULN$ og bilirubin $\leq ULN$, og med ALP reduktion $\geq 15\%$ fra baseline) ved uge 52 og uge 78 Sekundære effektmål: - ALP normalisering ved uge 52 ($ALP \leq 1 \cdot ULN$ (for mænd ULN var 129 U/L, for kvinder var ULN 104 U/L) - Evalueret af behandlingsrespons i henhold til Paris-II-kriterierne ($ALP < 1,5 \cdot ULN$, $AST \leq 1,5 \cdot ULN$ og bilirubin $\leq ULN$) - Ændringer fra baseline i kløe målt ved brug af WI-NRS blandt patienter med moderat til svær kløe ved baseline (defineret som en WI-NRS score på ≥ 4 ved baseline) - Ændringer fra baseline i kløe målt ved brug af PBC-40 kløedomæne-score og ved 5D-Itch score ved uge 52 - Ændring fra baseline til uge 52 i niveauerne af ALP, total bilirubin,	Ingen effektmål anvendes direkte. Patienterne inddeles i risikostadier pba. biokemiske markører målt i ELATIVE, men definitionen af risikostadier er ikke koblet til nogen effektmål. Risikostadier i modellen er baseret på ALP, bilirubin og leverens stivhedsgrad målt i ELATIVE



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
				albumin, γ -glutamyltransferase, ALAT, ASAT, IgG og IgM • Ændring i leverens stivhedsgrad fra baseline indtil uge 52 • Ændring fra baseline i træthed vurderet ved PROMIS Fatigue Short Form 7a score samt PBC-40 trætheds-domænescore score ved uge 52	
BEZURSO, NCT01654731 Ref: Corpechot et al., N Engl J Med 2018 [14]	Voksne med PBC med utilstrækkelig biokemisk respons på UDCA, som defineret af Paris II-kriterierne.	Bezafibrat (400 mg) i tillæg til standardbehandlingen med UDCA (n=50).	Placebo i tillæg til standardbehandlingen med UDCA(n=50)	Primære effektmål: • Procentdelen af patienter, der opnår komplet biokemisk respons, defineret ved normale serumværdier af ALP, ASAT, ALAT, total bilirubin, albumin og et normalt protrombinindeks efter 24 måneder Sekundære effektmål: • Procentdelen af patienter med normale niveauer af ALP efter 24 måneder • Ændringer i serum-niveauer af ALP, ASAT, ALAT, γ-glutamyltransferase, total bilirubin, albumin, totalt kolesterol, høj-densitets lipoprotein kolesterol og lav-densitets lipoprotein kolesterol, samt ændringer i protrombinindeks og blodpladetallet • Biokemiske responsrater efter 24 måneder ifølge forskellige kriterier (Barcelona, Paris I og II, Rotterdam, Toronto og GLOBE-score)	Ikke anvendt



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
				• Ændringer i kløeintensitet bestemt med en VAS fra 0–10 • Ændringer i træthed bedømt på en tretrinsskala (fraværende, forbigående eller blivende) • Ændringer i livskvalitet vurderet ved Nottingham Health Profile (0–100 skala, højere scorer betyder dårligere kvalitet) • Ændringer i leverens stivhedsgrad. • Ændringer i den Forbedrede Lever Fibrose score, udvikling af portal hypertension og overlevelse uden lever transplantation eller leverkomplikationer • Ændringer i serum niveauer af total og endogene galdesyrer, ursodeoxycholsyre, 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one (C4, en galdesyre forløber), IgM, IgG, høj-sensitiv C-reaktivt protein, tumor nekrose faktor α (TNF-α) og interleukin-12 • Forventet transplantationsfri overlevelse estimeret med GLOBE score og UK-PBC score	

Der er et nyopstartet RCT, hvor elafibranor + UDCA sammenlignes med placebo + UDCA (ELFIDENCE), hvor effekten skal vurderes pba. langsigtede kliniske effektmål (transplantationsfri overlevelse, dekompenisering). De endelige resultater fra ELFIDENCE skal indsendes til EMA i maj 2030 (se afsnit 1.3 og afsnit 2.6) [9].



2.2.1 ELATIVE

ELATIVE er et multicenter, dobbeltblindet placebokontrolleret fase-III RCT, der indeholder en direkte sammenligning af elafibranor + UDCA over for placebo + UDCA hos voksne med PBC og utilstrækkeligt biokemisk respons eller intolerance over for UDCA. ELATIVE blev udført på 82 forskellige behandlingsafdelinger i 14 lande.

De vigtigste inklusionskriterier var:

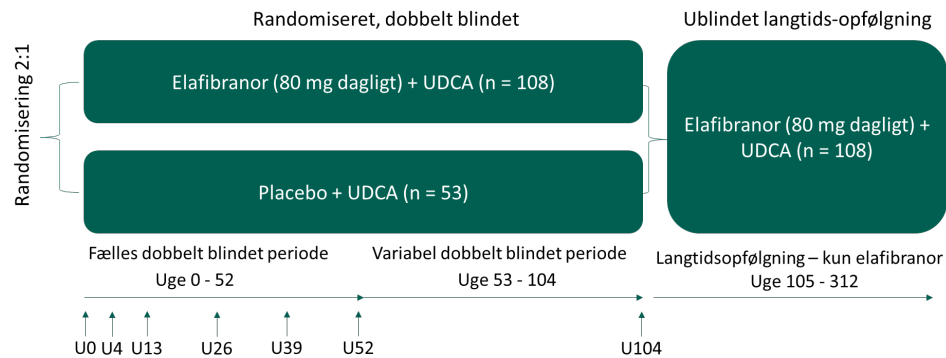
- Diagnosticeret PBC med tilstedeværelse af minimum 2 ud af følgende 3 kriterier:
 - Forhøjet ALP-niveau i minimum 6 måneder forud for randomisering
 - Seropositiv for anti-mitokondriel antistof (> 1:40 ved immunofluorescens eller M2-positiv ved ELISA eller positiv PBC-specifik antinuklear antistof)
 - PBC vist ved leverbiopsi
- ALP-niveauer på mindst $1,67 \cdot \text{ULN}$ (174 U/L for kvinder og 215 U/L for mænd)
- Et totalt bilirubin-niveau, der ikke er højere end $2 \cdot \text{ULN}$ (i ELATIVE defineret som 41 $\mu\text{mol/L}$)
- Behandling med UDCA i minimum 12 måneder forud for randomisering, hvoraf dosis skal have været stabil i minimum 3 måneder forud for randomisering eller intolerance over for UDCA
- Eventuel medicinsk behandling af hudkløe (cholestyramin, rifampin, naltrexone eller sertraline) skal have været i stabil dosis i minimum 3 måneder forud for screening

De vigtigste eksklusionskriterier var:

- Patienter med autoimmun hepatitis eller primær biliær cirrose–autoimmun hepatitis overlap
- Tegn på klinisk signifikant leverdekompensation
- Positiv over for hepatitis A, B eller C
- Alkohol-induceret leversygdom, metabolisk dysfunktion-associeret steatohepatitis (MASH), Gilbert's syndrom, alfa-1-antitrypsinmangel eller primær skleroserende kolangitis
- Behandling med fibrater eller glitazoner inden for 2 måneder forud for screening eller behandling med obeticholsyre, azathioprin, cyclosporin, methotrexat, mycophenolat, pentoxifyllin, budesonid, andre systemiske kortikosteroider administreret kronisk eller potentielt hepatotoksiske lægemidler (α -methyl-dopa, valproat, isoniazid eller nitrofurantoin) inden for 3 måneder forud for screening
- Graviditet eller amning (kvindelige patienter)

Inkluderede patienter blev randomiseret 2:1 til elafibranor + UDCA ($n = 108$) eller placebo + UDCA ($n = 53$). Studiets primære og sekundære effektmål er beskrevet i Tabel 1.

Studiedesignet inkl. tidspunkter for opfølgning og kliniske vurderinger er vist i Figur 2.



Figur 2. Overblik over studiedesign for ELATIVE

Efter randomisering fulgte en dobbeltblindet periode på 52 uger for alle patienter, hvorefter effekten på det primære effektmål og størstedelen af de sekundære effektmål blev opgjort. Patienterne fortsatte herefter i en variabel dobbeltblindet periode på op til 52 uger (104 uger dobbeltblindet periode i alt). Den variable dobbeltblindede periode forløb indtil alle patienter havde nået til enden af den første dobbeltblindede periode (uge 52), men maksimalt indtil uge 104. Herved blev de først inkluderede patienter fulgt i 104 ugers dobbeltblindet behandling, mens de sidst inkluderede blev fulgt i 52 ugers dobbeltblindet behandling. Efter alle patienter havde nået uge 52 kunne patienter fortsætte med eller overgå til elafibranor-behandling til ukontrolleret opfølgning i op til 5 år.

2.2.2 BEZURSO

BEZURSO er et multicenter, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase-III RCT, der undersøgte effekten og sikkerheden af bezafibrat + UDCA over for placebo + UDCA for voksne med PBC og utilstrækkeligt respons på UDCA bedømt ud fra Paris-II-kriterierne. BEZURSO blev udført på 21 forskellige behandlende centre i Frankrig.

De vigtigste inklusionskriterier var:

- Patienter >18 år diagnosticeret med PBC med tilstedeværelse af minimum 2 ud af følgende 3 kriterier:
 - Seropositiv for anti-mitokondriel antistof M2
 - ALP > 1,5 · ULN og ASAT eller ALAT > ULN
 - PBC vist ved leverbiopsi
- Under behandling med UDCA (13-15 mg/per kg kropsvægt dagligt)
- Utilstrækkeligt biokemisk respons på UDCA defineret ved Paris II-kriterierne efter minimum 6 måneders behandling med UDCA.

De vigtigste eksklusionskriterier var:

- Patienter med bilirubinniveauer over 50 µmol/L (3 mg/dL).
- Patienter med autoimmun hepatitis



- Patienter med komorbiditet, der kan medføre leverskader (bl.a. hepatitis, HIV og alkoholmisbrug)
- Serum albumin < 35 g/L
- Blodpladetal < 100.000 blodplader/ml
- Behandling med kortikosteroider, immunsuppressiva, fibrater eller statiner inden for 3 måneder forud for screening.

Inkluderede patienter blev randomiseret 1:1 til bezafibrat + UDCA (n = 50) eller placebo + UDCA (n = 50). Studiets primære og sekundære effektmål er beskrevet i Tabel 1.

Studiets varighed var 104 uger, hvorefter det primære og alle sekundære effektmål blev opgjort. Patienterne blev undersøgt hver 3. måned i hele studieperioden.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. 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 PBC med utilstrækkeligt respons eller intolerans for UDCA	Patienterne i de kliniske studier repræsenterer overordnet set en population med PBC på et tidligt stadie med en god prognose. Relativt få patienter havde cirrose og næsten ingen havde forhøjet bilirubin. Der er for få patienter i det kliniske studie med intolerans over for UDCA til at bedømme effekten i denne population.	Patienter med PBC og utilstrækkeligt respons på UDCA, som har enten moderat eller høj risiko for progression til dekomenseret cirrose eller levertransplantation.
Intervention	80 mg elafibranor dagligt i tillæg til standardbehandling med UDCA eller som monoterapi i de tilfælde UDCA ikke er tolereret	Elafibranor er anvendt på samme måde som forventes i dansk klinisk praksis. Næsten ingen patienter blev behandlet med elafibranor som monoterapi.	Anvendt som i ELATIVE
Komparator	Placebo + UDCA	Fortsat UDCA alene udgør ikke standardbehandlingen i dansk klinisk praksis. I Danmark behandles disse patienter med bezafibrat, og placebo som komparator medfører derfor en markant overestimering af	Placebo + UDCA er anvendt i ansøgers cost utility analysis. Medicinrådet supplerer med en omkostningsminimerings-analyse, hvor bezafibrat + UDCA er komparator.



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed		Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
		elafibrans effekt. Medicinerådet inkluderer bezafibrat som standard-komparator og betragter sammenligningen med placebo som anvendelig for det fåtal af patienter, der ikke kan behandles med bezafibrat eller for en eventuel fremtidig situation, hvor udleveringstilladelsen til bezafibrat ophører.	Derved er Medicinerådets omkostningsminimerings-analyse den relevante analyse for langt den største del af den danske patientpopulation.
Effektmål	• Biokemisk respons bedømt ud fra Paris-II-kriterierne • Ændring i total bilirubin fra baseline • Ændring i de sammensatte risikoscorer UK-PBC og GLOBE fra baseline til 52 ugers behandling • Ændring i leverens stivhedsgrad • Ændring i helbredsrelateret livskvalitet • Ændring i hudkløe • Ændring i træthed	Medicinerådet bemærker, ligesom EMA, at studiet ikke indeholder nogen hårde kliniske endepunkter for fremskreden leversygdom, hvorved Medicinerådet ikke kan vurdere effekten på dette. Medicinerådet inkluderer biokemisk respons, bilirubin, UK-PBC- og GLOBE-scorer samt ændring i leverens stivhedsgrad som surrogatmarkører for risiko for fremskreden leversygdom. Desuden vurderer Medicinerådet effekten på hudkløe og træthed, da dette er patientrelevante ledsagesymptomer ved PBC. Helbredsrelateret livskvalitet er kun målt med EQ5D5L i ELATIVE. Medicinerådet anvender disse data i den sundhedsøkonomiske model men ikke i den kliniske vurdering. I BEZURSO er helbredsrelateret livskvalitet målt ved Nottingham Health Profile.	Ingen effektmål anvendes direkte. Patienterne inddeles i risikostadier pba. biokemiske markører målt i ELATIVE, men definitionen af risikostadier er ikke koblet til nogen effektmål. Risikostadier i modellen er baseret på ALP, bilirubin og lever stivhedsgrad målt i ELATIVE. I Medicinerådets analyse over for bezafibrat antager Medicinerådet samme effekt og sikkerhed for elafibranor og bezafibrat.



2.3.1 Population

Populationerne i ELATIVE og BEZURSO er opsummeret i Tabel 3.

Tabel 3. Oversigt over baselinekarakteristika i ELATIVE og BEZURSO

	ELATIVE		BEZURSO	
	Elafibranor (n = 108)	Placebo (n = 53)	Bezafibrat (n = 50)	Placebo (n = 50)
Alder	58 ± 8 år	56 ± 9 år	53 ± 9 år	53 ± 11 år
Køn (kvinde)	94 %	98 %	98 %	92 %
Kaukaser	94 %	87 %	94 %	96 %
Tid siden diagnose	8 år	8 år	7 år	4 år
ALP, gennemsnit	321 ± 122 U/l	323 ± 199 U/l	244 (211-308) U/l *	242 (186-344) U/l *
Total bilirubin	9,7 ± 5,1 µM	9,4 ± 5,0 µM	14,0 ± 7,6 µM	12,6 ± 6,8 µM
AST	45,0 ± 24 U/l	47,2 ± 33 U/l	44 (33-57) U/l *	45 (33-64) U/l *
ALAT	49,3 ± 29 U/l	50,3 ± 39 U/l	55 (37-73) U/l *	53 (34-72) U/l *
γ-glutamyl- transferase	213 ± 186 U/l	220 ± 220 U/l	162 (112-240) U/l *	164 (100-273) U/l *
Leverens stivhedsgrad	9,9 ± 7,8 kPa	10,7 ± 8,9 kPa	12,8 ± 12,6 kPa	11,4 ± 7,9 kPa
Andel med lever stiffness > 10 kPa	30 %	34 %	56 % **	52 % **
Andel med bridging fibrose eller cirrose (Ludwig scale 3-4)	39 %	50 %	42 %	34 %
Nuværende UDCA	94 %	96 %	100 %	100 %
Træthed	Ikke angivet	Ikke angivet	58 %	58 %
Klinisk signifikant hudkløe ***	41 %	42 %	32 %	48 %



	ELATIVE		BEZURSO	
	Elafibranor	Placebo	Bezafibrat	Placebo
	(n = 108)	(n = 53)	(n = 50)	(n = 50)
UK-PBC forventet 10-års rate for transplantationsfri overlevelse	97,3 %	97,5 %	92,9 %	95,6 %
GLOBE forventet 10-års rate for transplantationsfri overlevelse	91,2 %	92,2 %	80,9 %	85,5 %

*: I BEZURSO er ALP, AST, ALAT og γ -glutamyl-transferase opgivet som median (interkvartil range) i stedet for gennemsnit. **: I BEZURSO er angivet andel med lever stivhedsgrad $> 9,6$ kPa ***: I ELATIVE defineret som en score på minimum 4 ved 'worst itch-numeric rating scale', som går fra 0 (ingen kløe) til 10 (værst tænkelig). I BEZURSO defineret som en score på minimum 3 på en visuel analogskala fra 0 (ingen kløe) til 10 (værst tænkelig). ALAT = alanin aminotransferase, ALP = basis fosfatase (*alkaline phosphatase*), ASAT = aspartat aminotransferase. UDCA = ursodeoxycholsyre.

Populationen i den sundhedsøkonomiske model er baseret på populationen i ELATIVE.

Medicinerådets vurdering af population

Vurdering af sammenlignelighed internt i studierne og mellem ELATIVE og BEZURSO

Populationerne i ELATIVE og BEZURSO er overordnet set afbalancerede internt mellem studiearmene. Den eneste mindre forskel mellem studiearmene i ELATIVE er en lidt lavere gennemsnitlig lever stivhedsgrad og en lidt lavere andel med bridging fibrose eller cirrose i elafibranor-armen end i placebo-armen. Forskellene er dog så små, at de sandsynligvis ikke påvirker resultaterne. I BEZURSO er der en lidt højere andel i bezafibrat-armen med bridging fibrose eller cirrose og den gennemsnitlige lever stivhedsgrad er lidt højere end for placebo-armen. Samtidig er den forventede 10-års rate for transplantationsfri overlevelse ved UK-PBC og GLOBE scorer lidt lavere i bezafibrat-armen end i placebo-armen, hvilket indikerer en samlet set dårligere prognose i bezafibrat-armen. Til gengæld havde en mindre andel i bezafibrat-armen klinisk signifikant hudkløe end i placebo-armen. Igen er forskellene små, og sandsynligvis ikke betydende.

Studiepopulationerne i ELATIVE og BEZURSO er sammenlignelige på mange punkter. Der er dog tegn på, at patienterne i BEZURSO har mere fremskreden sygdom end i ELATIVE baseret på total bilirubin og lever stivhedsgrad, som begge er højere i BEZURSO. Totalt bilirubinniveau er den vigtigste biomarkør for fremskreden sygdom, da forhøjet bilirubin indikerer tab af galdegangene og kraftig forhøjet risiko for dekompenaseret cirrose eller behov for levertransplantation [1,5]. Dette giver sig også til udtryk i, at de forventede 10-års rater for transplantationsfri overlevelse ud fra UK-PBC og GLOBE-scorer er højere i ELATIVE end i BEZURSO. På den anden side er ALP-niveauet muligvis lidt højere i ELATIVE end i BEZURSO med det forbehold, at ALP er opgivet som gennemsnit i ELATIVE og median i BEZURSO. Dette har dog mindre betydning for patienternes prognose end



forskellene i bilirubin har. I ELATIVE kunne patienter inkluderes ved manglende respons eller intolerans over for UDCA, mens BEZURSO kun inkluderede patienter med manglende respons, men i fortsat behandling med UDCA. Langt de fleste patienter i ELATIVE (95 %) modtog dog UDCA under studiet, hvorved forskellen mellem studierne ikke har betydning. Endelig bemærker Medicinrådet, at patienterne i ELATIVE havde været diagnosticeret i 8 år inden randomisering, mens patienterne i BEZURSO havde været diagnosticeret i hhv. 7 år (bezafibrat) og 4 år (placebo). Det kan tyde på en langsommere sygdomsudvikling hos patienterne i ELATIVE end i BEZURSO. Medicinrådet vurderer samlet set, at patienterne i ELATIVE kan have mindre fremskreden sygdom og dermed bedre prognose end patienterne i BEZURSO, hvilket kan påvirke vurderingen.

Vurdering af studiepopulationer ift. patienterne i dansk klinisk praksis

Der findes ikke en opgørelse af en tilsvarende patientpopulation fra dansk klinisk praksis. Der er dog foretaget en undersøgelse af helbredsrelateret livskvalitet for patienter med PBC tilknyttet afdelingen for tarmsvigt og leversygdomme på Rigshospitalet [8], men denne undersøgelse repræsenterer patienter med mere fremskreden sygdom end den gennemsnitlige patient med PBC og utilstrækkeligt respons på UDCA. Medicinrådet vurderer, at populationen i ELATIVE er relativt sammenlignelig med den relevante patientpopulation i dansk klinisk praksis. Medicinrådet bemærker dog, at patienter med MASH er ekskluderet i ELATIVE, men at en del patienter i dansk klinisk praksis har MASH samtidigt med PBC. MASH medfører svingende biomarkører, hvilket gør det mere vanskeligt at vurdere behandlingsrespons, men det betyder ikke, at patienter med MASH ikke bør behandles med elafibranor eller bezafibrat, eller at behandlingsresponsen overordnet set vil være anderledes hos disse patienter.

2.3.2 Intervention

Elafibranor er administreret som tabletter af 80 mg én gang dagligt i ELATIVE. Doseringen er identisk med den anbefalede dosis i EMAs produktresumé [10]. Langt størstedelen af patienterne i studiet (96 %) modtog elafibranor i kombination med UDCA.

Medicinrådets vurdering af intervention

Elafibranor er anvendt på samme måde i ELATIVE som forventes i dansk klinisk praksis. Medicinrådet bemærker, at næsten ingen patienter i studiet modtog elafibranor monoterapi, selvom dette også indgår i indikationen for patienter, der ikke tåler UDCA. Dermed er der ikke tilstrækkeligt datagrundlag til at vurdere effekt og sikkerhed af elafibranor for patienter, der ikke tåler UDCA, men Medicinrådet forventer dog, at patienter behandlet med elafibranor eller bezafibrat som monoterapi også vil kunne opnå biokemisk respons.

2.3.3 Komparator

Patienter, der ikke har tilstrækkeligt respons på behandling med UDCA bestemt ved Paris-II-kriterierne fortsætter UDCA-behandlingen og behandles med bezafibrat 400 mg dagligt, som tillæg. Enkelte patienter kan muligvis ikke behandles med bezafibrat grundet svært nedsat leverfunktion.



Disse patienter har ingen standardbehandling i dag udover fortsat UDCA-behandling. Alle patienter, der tåler behandling med UDCA fortsætter dette livslangt, uagtet om de opnår biokemisk respons.

Medicinrådets vurdering af komparator

Komparator i ansøgers kliniske og sundhedsøkonomiske analyse er fortsat UDCA-behandling. Dette afspejler ikke den nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis, hvor patienterne med utilstrækkelig respons på UDCA monoterapi modtager bezafibrat som tillægsbehandling. Derfor er effekten af elafibranor i ansøgers analyse kraftigt overestimeret i forhold til den relevante komparator i dansk klinisk praksis og ansøgers analyse kan ikke bruges til at belyse effekten af elafibranor ift. nuværende dansk standardbehandling. Medicinrådet inkluderer selv bezafibrat som komparator i både den kliniske og sundhedsøkonomiske analyse. Bezafibrat er ikke tidligere vurderet af Medicinrådet, men kan anvendes som komparator, da den anses som en etableret dansk behandlingspraksis over en lang periode, har en dokumenteret effekt i patientpopulationen og er forbundet med meget lave omkostninger.

Medicinrådet anvender ansøgers valg af komparator (fortsat UDCA-behandling) til at estimere effekten af elafibranor for det fåtal af patienter, der ikke kan behandles med bezafibrat i dag, samt for en eventuel fremtidig situation, hvor udleveringstilladelsen til bezafibrat ophører.

2.3.4 Effektmål

Ansøger har ingen data for samlet overlevelse, transplantationsfri overlevelse eller overlevelse uden metabolisk dekomensation, da disse ikke var definerede effektmål i ELATIVE. Ansøgers effektmål kan inddeles i to kategorier:

Biokemiske effektmål, der skal fungere som surrogat for ovenstående hårde kliniske effektmål:

- Kolestatisk respons vurderet efter 52 og 78 uger defineret i ELATIVE som $ALP \leq 1.67 \cdot \text{øvre grænse for normalniveauet (ULN, 'upper limit of normal'})$ med ALP reduktion $\geq 15\%$ fra baseline og total bilirubin $\leq ULN$. Dette var primært effektmål i ELATIVE.
- ALP normalisering ved uge 52 og 78 ($ALP \leq 1,0 \cdot ULN$ (for mænd ULN var 129 U/L, for kvinder ULN var 104 U/L).
- Evaluering af behandlingsrespons i henhold til Paris II-kriterierne ($ALP < 1,5 \cdot ULN$, $AST \leq 1,5 \cdot ULN$ og total bilirubin $\leq ULN$).
- Absolut ændring i ALP-niveau fra baseline indtil uge 52 og 78.
- Absolut ændring i total bilirubin fra baseline indtil uge 52 og 78.

Symptom-relaterede effektmål målt ved patientrapporterede outcomes (PRO):

- Ændringer fra baseline i hudkløe målt ved brug af PBC-40 'worst itch' score ved uge 24 og 52 og ved kløe domain score i uge 52.
- Ændring fra baseline i hudkløe målt ved brug af 5D-kløe score ved uge 52.



- Ændring fra baseline i træthed vurderet ved PROMIS Fatigue Short Form 7a score samt PBC-40 Fatigue domain score ved uge 52.

Desuden blev der målt data for en række effektmål i studiet, der ikke er inkluderet i ansøgningen. De fleste af disse er variationer af de allerede nævnte effektmål, men enkelte kan bidrage med en mere nuanceret effektvurdering eksempelvis forventet risiko for levertransplantation eller død målt ved UK-PBC og GLOBE scorer samt ændring i leverens stivhedsgrad efter 26 og 52 uger.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet bemærker, at der ikke er indsendt data for hårde effektmål angående progredierende leversygdom såsom transplantationsfri overlevelse. Dette fremhæves ligeledes af EMA som årsagen til, at elafibranor har fået en betinget markedsføringstilladelse (se afsnit 1.3) [9]. Desuden er effekten på patienternes helbredsrelaterede livskvalitet i ELATIVE kun målt med EQ-5D-5L mhp. at estimere nytteværdier, mens livskvalitet i BEZURSO er målt med det generelle spørgeskema, Nottingham Health profile. Dette udgør klare mangler i det tilgængelige datagrundlag for at Medicinerådet kan vurdere effekten af elafibranor ud fra patientrelevante effektmål. Medicinerådet kan alene vurdere effekten af elafibranor ud fra biomarkører samt den kortsigtede effekt på ledsagesymptomerne hudkløe og træthed. Data for den helbredsrelaterede livskvalitet målt i ELATIVE ved EQ-5D-5L gennemgås i livskvalitetsafsnittet under den sundhedsøkonomiske model (afsnit 4.3).

Medicinerådet vurderer, at effekten ud fra det nuværende datagrundlag bedst vurderes ved følgende effektmål:

Effekt på risikoen for sygdomsforværring:

- Biokemisk respons ved Paris-II-kriterierne, da disse anvendes til at estimere behandlingsrespons i dansk klinisk praksis [1] og er anvendelige til at estimere risikoen for sygdomsprogression for patienter i et tidligt sygdomsstadie, hvilket matcher studiepopulationen i ELATIVE [11,17,18]. Desuden rapporteres biokemisk respons ved Paris-II-kriterierne i både ELATIVE og BEZURSO.
- Ændring i total bilirubin fra baseline, da bilirubin isoleret set er den biokemiske markør med størst prognostisk betydning [5].
- Ændring i de sammensatte risikoscorer UK-PBC og GLOBE fra baseline til 52 ugers behandling, da disse giver et mere nuanceret billede af risikoen for sygdomsprogression end et dikotomt responsmål [15,17].
- Ændring i leverens stivhedsgrad, som indikerer sygdomsprogression til cirrose og deraf større risiko for udvikling af dekomenseret cirrose og HCC [1]. Endvidere anvendes leverens stivhedsgrad i dansk klinisk praksis til at følge patienternes sygdomsudvikling (se afsnit 1.4).

Effekt på ledsagesymptomer:

- Ændring i oplevet hudkløe ift. baseline
- Ændring i træthed ift. baseline



Data for leverens stivhedsgrad og ændring i UK-PBC- og GLOBE-scorer er ikke indsendt af ansøger. De er dog publicerede i EMAs EPAR (UK-PBC- og GLOBE-scorer) [9] og i hovedpublikationen fra ELATIVE [16].

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har foretaget en direkte sammenligning af elafibranor + UDCA og placebo + UDCA pba. ELATIVE. Ansøger har ikke foretaget en sammenligning af elafibranor monoterapi med ingen behandling, da næsten alle patienter i ELATIVE modtog UDCA (95 %).

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet anvender ansøgers sammenligning til at vurdere effekten af elafibranor for patienter, der ikke kan behandles med bezafibrat. Størstedelen af patienterne i dansk klinisk praksis modtager dog bezafibrat, og Medicinrådet foretager derfor en indirekte sammenligning af effekten af elafibranor + UDCA med bezafibrat + UDCA pba. ELATIVE og BEZURSO. Sammenligningen kan forankres i en fælles komparator (placebo + UDCA), men de fleste effektmål er opgjort med forskellige metoder eller med forskelligt opfølgningstidspunkt, og Medicinrådet kan derfor ikke udføre en formel statistisk indirekte sammenligning.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4 viser et overblik over effektestimaterne for Medicinrådets indirekte sammenligning mellem elafibranor + UDCA og bezafibrat + UDCA samt for den direkte sammenligning af elafibranor + UDCA med placebo + UDCA.



Tabel 4. Oversigt over effektestimater i ELATIVE (elafibranol vs. placebo) og BEZURSO (bezafibrat vs. placebo)

Effektmål	ELATIVE			BEZURSO			Forskel: elafibranol vs. bezafibrat
	Elafibranol + UDCA (n = 108)	Placebo + UDCA (n = 53)	Forskel: elafibranol vs. placebo	Bezafibrat + UDCA (n = 50)	Placebo + UDCA (n = 50)	Forskel: bezafibrat vs. placebo	
Biokemisk respons ved Paris II kriterierne	 43 % 	 6 % 	37 %-point OR = 16,7 (95 % CI: 4,6; 91,8)	32/50, 64 %	4/50, 8 %	56 %-point OR = 21,7 (95 % CI: 6,5; 72,6)	Opgjort til forskellige tidspunkter
Ændring i total bilirubin fra baseline	-0,1 µM (ca. -1 %)	1,1 µM (ca. 12 %)	-1,3 µM (ca. -13 %- point) (95 % CI: -2,8; 0,2 µM)	-14 % (ca. -2 µM)	+ 18 % (ca. 2,3 µM)	-32 %-point (ca. -4,3 µM) (95 % CI: -47; -18 %- point)	Opgjort forskelligt
Ændring i 10-års rate ved UK-PBC efter 52 uger	-0,9 %-point	0,2 %-point	-1,1 %-point	-3,2 %-point	1,7 %-point	-4,9 %-point	3,8 %-point
Ændring i 10-års rate ved GLOBE efter 52 uger	-2,93 %-point	-0,41 %-point	-2,52 %-point	-9,9 %-point	2,0 %-point	-11,88 %-point	9,36 %-point
Ændring i leverens stivhedsgrad	0,2 kPa (95 % CI: -0,9; 1,3)	0,3 kPa (95 % CI: -1,4; 1,9)	-0,1 kPa (95 % CI: -2,1; 1,9)	-15 % (ca. -1,9 kPa)	22 % (ca. 2,5 kPa)	-36 %-point (ca. -4,4 kPa) (95 % CI: -64; -8 %- point)	Opgjort forskelligt



Effektmål	ELATIVE			BEZURSO			Forskel: elafibranor vs. bezafibrat
	Elafibranor + UDCA (n = 108)	Placebo + UDCA (n = 53)	Forskel: elafibranor vs. placebo	Bezafibrat + UDCA (n = 50)	Placebo + UDCA (n = 50)	Forskel: bezafibrat vs. placebo	
Ændring i hudkløe	PBC-WI: -1,93 (95 % CI: -2,6; -1,26) PBC-40 Itch domain: -2,5 (95 % CI: [REDACTED]) 5D-Itch: -4,2 (95 % CI: [REDACTED])	PBC-WI: -1,15 (95 % CI: ,2,14; -0,15) PBC-40 Itch domain: -0,1 (95 % CI: [REDACTED]) 5D-Itch: -1,2 (95 % CI: [REDACTED])	PBC-WI: -0,78 (95 % CI: -1,99; 0,42) PBC-40 Itch domain: -2,3 (95 % CI: -4,0; -0,7) 5D-Itch: -3,0 (95 % CI: -5,5; -0,5)	Itch intensity score: -1	Itch intensity score: -0,5	Itch intensity score: -0,5	Opgjort forskelligt
Ændring i træthed	PROMIS Fatigue short form 7a: [REDACTED] PBC-40 Fatigue: [REDACTED]	PROMIS Fatigue short form 7a: [REDACTED] PBC-40 Fatigue: [REDACTED]	PROMIS Fatigue short form 7a: [REDACTED] PBC-40 Fatigue: [REDACTED]	Ikke opgivet	Ikke opgivet	-28 % (95 % CI: -47; -8 %]	Opgjort forskelligt



2.4.3 Biokemisk respons opgjort ved Paris-II-kriterierne

Biokemisk respons er prædiktivt for fremtidig risiko for dekomensation, levertransplantation eller død [17]. Der findes flere forskellige dikotomiserede responsdefinitioner, som alle varierer over hvilke biomarkører der inkluderes og hvilke grænseværdier der anvendes [17]. Paris-II-kriterierne anvendes i dansk klinisk praksis til at evaluere behandlingsrespons [1]. De er mest egnede til at risikostratificere patienter i et tidligt sygdomsstadie, hvilket matcher størstedelen af patienterne i ELATIVE [11,18]. Paris-II kriterierne for respons anvendes i dansk klinisk praksis som:

- ALP < 160 U/L
- Bilirubin < 25 µM
- AST < 53 U/L.

Patienter, der diagnosticeres inden udvikling af cirrose, og som responderer efter ovenstående kriterier har samme overlevelse som baggrundsbefolkningen og meget lav risiko for at udvikle alvorlig leversygdom [1,3].

I ELATIVE blev biokemisk respons opgjort med Paris-II-kriterierne efter 52 og 78 ugers behandling (Tabel 5). Der var dog kun en mindre andel af patienter med tilstrækkelig opfølgning til at opgøre respons efter 78 uger.

Tabel 5. Opgørelse af respons for elafibranor + UDCA og placebo + UDCA ved Paris-II-kriterierne i ELATIVE

Tidspunkt	Elafibranor + UDCA	Placebo + UDCA	Forskel
52 uger	 (43 %)	 (6 %)	37,5 %-point, (95 % CI: 22,3; 47,7 %-point), OR = 16,7, (95 % CI : 4,6 ; 91,8)
78 uger			

I BEZURSO er andelen med biokemisk respons opgjort med Paris-II-kriterierne efter 104 uger (Tabel 6).

Tabel 6. Opgørelse af respons for bezafibrat + UDCA og placebo + UDCA ved Paris-II-kriterierne i BEZURSO

Tidspunkt	Bezafibrat + UDCA	Placebo + UDCA	Forskel
104 uger	32/50, 64 %	4/50, 8 %	56 %-point OR = 21,7 (95 % CI: 6,5; 72,6)



Andelen patienter med respons er opgjort på forskellige tidspunkter, og Medicinrådet kan derfor ikke udføre en statistisk indirekte sammenligning for effektmålet for elafibranor over for bezafibrat.

Medicinrådets vurdering af biokemisk respons

Både elafibranor og bezafibrat medfører, at flere patienter opnår biokemisk respons bedømt ved Paris-II kriterierne, end hvis de blev behandlet med placebo + UDCA. Andelen der responderer er numerisk højere ved bezafibrat end ved elafibranor, men Medicinrådet kan ikke konkludere, om der er forskel mellem de to behandlinger. Opgørelsestidspunkterne er forskellige, men Medicinrådet bemærker, at opnåelse af respons i begge studier hovedsageligt er betinget af et fald i ALP, da bilirubinniveauerne er langt fra ULN og stabile, mens AST-niveauer ligeledes er stabile i studierne. I begge studier sker der et markant fald af ALP ved behandlingsstart efterfulgt af et stabilt niveau i den resterende opfølgningstid. Derfor forventer Medicinrådet ikke, at behandlingsrespons påvirkes nævneværdigt ved en opfølgningstid på 104 uger i stedet for 52. Den numerisk højere responsrate i ELATIVE ved 78 uger ift. 52 uger skyldes med al sandsynlighed, at væsentlig færre patienter har responsopgørelse ved 78 uger, jf. det konstante niveau af ALP efter det initiale fald. Endelig bemærker Medicinrådet, at patienter i ELATIVE generelt havde mindre sygdomsbelastning end i BEZURSO.

Medicinrådet bemærker, at respons ved Paris-II-kriterierne korrelerer med en bedre langtidsprognose for patienterne, og at andelen der opnår respons både med elafibranor og bezafibrat er betydende.

2.4.4 Ændring i total bilirubin fra baseline

Stigning i total bilirubin er en markør for tab af galdegange, og forhøjede bilirubinniveauer er en vigtig prognostisk markør for fremskreden sygdom [5] og behov for levertransplantation (ved bilirubin > 50 μM) [1]. Derfor kan det have betydning for patientens prognose, hvis en behandling kan stabilisere eller reducere bilirubinniveauet.

I ELATIVE blev bilirubin målt ved baseline og efter 52 ugers behandling. Ved baseline var bilirubinniveauerne $9,7 \pm 5,1 \mu\text{M}$ i elafibranor-armen og $9,4 \pm 5,0 \mu\text{M}$ i placebo-armen (i ELATIVE var ULN defineret som $21 \mu\text{M}$). Efter 52 ugers behandling var ændringen i bilirubin $-0,1 \mu\text{M}$ (95 % CI: $-1; 0,7 \mu\text{M}$) i elafibranor-armen over for $1,1 \mu\text{M}$ (95 % CI: $-0,1; 2,4 \mu\text{M}$) i placebo-armen. Forskellen mellem elafibranor og placebo var $-1,3 \mu\text{M}$ (95 % CI: $-2,8; 0,2 \mu\text{M}$), hvilket ikke var statistisk signifikant.

I BEZURSO blev bilirubin målt ved baseline og efter 104 ugers behandling. Ved baseline var bilirubinniveauerne $14,0 \pm 7,6 \mu\text{M}$ i bezafibrat-armen og $12,6 \pm 6,8 \mu\text{M}$ i placebo-armen. Efter 104 ugers behandling blev den relative ændring i bilirubin opgjort til -14% (95 % CI: $-33; 6 \%$) i bezafibrat-armen over for 18% (95 % CI: $0,0; 40 \%$) i placebo-armen. Forskellen mellem bezafibrat og placebo var -32% -point (95 % CI: $-47; -18 \%$ -point), altså en statistisk signifikant reduktion ved bezafibrat ift. placebo. Den relative ændring ift. placebo svarede til ca. $-4,3 \mu\text{M}$ bedømt ud fra baselineværdierne.



Medicinrådets vurdering af ændring i total bilirubin

Der er ikke dokumenteret en statistisk signifikant ændring i total bilirubin ved behandling med elafibranor ift. placebo efter 52 ugers behandling. Medicinrådet bemærker dog, at det gennemsnitlige bilirubinniveau i ELATIVE var lavt ved baseline, og der ikke blev observeret nogen stigning i hverken elafibranor- eller placeboarmen inden for 52 uger. Medicinrådet bemærker desuden, at bilirubinniveau kan være stabilt i lang tid for patienter med tidligt sygdomsstadie, også selvom patienterne har forhøjet ALP. Derfor er det muligt, at patienterne ikke har tilstrækkeligt fremskreden sygdom eller at tidshorisonten (52 uger) er for kort til at kunne detektere forskelle i bilirubin.

I BEZURSO var der en statistisk signifikant reduktion i bilirubin ved behandling med bezafibrat ift. placebo. Ændringen er dog målt efter 104 uger, hvorimod bilirubin er opgjort efter 52 uger i ELATIVE. Det er muligt at længere opfølgning ville have medført en større forskel på bilirubinniveau i ELATIVE, selvom Medicinrådet bemærker, at begge tidshorisonter er korte til at måle forskelle i bilirubinniveau for patienter med tidligt stadie PBC. Medicinrådet kan derfor ikke konkludere, om der er forskel i effekten på total bilirubin mellem elafibranor og bezafibrat, men blot konstatere, at bezafibrat har en dokumenteret effekt på bilirubin ved 104 ugers behandling, mens en lignende effekt ikke kan dokumenteres for elafibranor efter 52 uger.

2.4.5 Ændring i dynamiske risikomodeller, GLOBE og UK-PBC

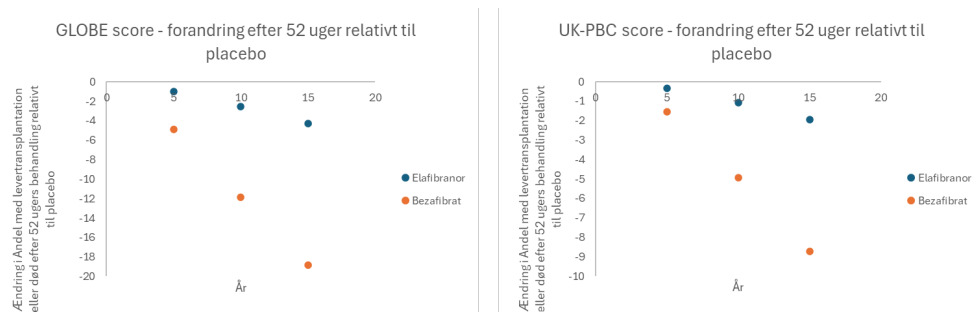
GLOBE og UK-PBC er begge modeller, der anvendes til at estimere patienternes risiko for levertransplantation eller død baseret på biokemiske værdier. Som udgangspunkt er UK-PBC og GLOBE-scoring udtryk for det samme som biokemisk respons, hvilket er en korrelation af biokemiske målinger til transplantationsfri overlevelse. Forskellen på GLOBE og UK-PBC ift. biokemisk respons er hovedsageligt, at biokemisk respons er et dikotomt mål, hvor patienten enten kategoriseres som responder med forbedret prognose eller som ikke responder med forværret prognose, mens UK-PBC og GLOBE er dynamiske modeller, der estimerer risici pba. kontinuerede biokemiske målinger over tid samt værdier ved diagnose.

UK-PBC anvendes sommetider i dansk klinisk praksis til at estimere risikoen for levertransplantation eller lever-relateret død baseret på bilirubin, ALAT og ALP målt efter 12 måneders behandling med UDCA samt albumin og trombocytter på diagnosetidspunkt [1,15]. Modellen er udviklet retrospektivt pba. en engelsk kohorte med 1916 patienter behandlet med UDCA (UK-PBC-kohorten) og modellen blev valideret i en anden patientkohorte med 1249 patienter [15].

GLOBE er en lignende model, som er udviklet pba. en patientkohorte på 4119 patienter med PBC behandlet på 8 forskellige centre i Europa og USA. Patientkohorten blev inddelt i en derivatiseringskohorte på 2488 patienter, som blev anvendt til at udvælge de prognostiske variable og en valideringskohorte på 1631 patienter. Pba. derivatiseringskohorten blev alder ved opstart af UDCA-behandling, samt bilirubin, ALP, albumin og blodpladetal efter 52 ugers UDCA-behandling identificeret som prognostiske faktorer til at udregne GLOBE-scoren [19]. GLOBE-scoren estimerer sandsynligheden for transplantationsfri overlevelse i hhv. 5, 10 og 15 år.



GLOBE og UK-PBC scorer er opgjort i både ELATIVE og BEZURSO ved baseline og efter 52 ugers behandling, hvorved der er datagrundlag til en indirekte sammenligning af elafibranor med bezafibrat for dette effektmål. Placebojusteret ændring i estimeret transplantationsfri overlevelse ved GLOBE og UK-PBC er vist i Figur 3, hvor et fald i scoren repræsenterer en forbedring af prognosen (lavere risiko for levertransplantation eller død).



Figur 3. Venstre: Placebojusteret ændring i estimeret risiko for levertransplantation eller død udregnet ved GLOBE score efter 52 ugers behandling med elafibranor (blå) eller bezafibrat (orange). Højre: Placebojusteret ændring i estimeret risiko for levertransplantation eller død udregnet ved UK-PBC score efter 52 ugers behandling med elafibranor (blå) eller bezafibrat (orange). Y-akserne viser den absolutte ændring i de estimerede 5- 10- og 15-års rater efter 52 ugers behandling ift. de tilsvarende rater udregnet ved baseline. Data i figuren er baseret på EMAs EPAR for elafibranor [9] og Corpechot et al. 2018 for bezafibrat [14].

Medicinrådets vurdering af ændring i GLOBE- og UK-PBC-scorer

52 ugers behandling med elafibranor medførte minimale ændringer i estimeret transplantationsfri overlevelse ud fra GLOBE og UK-PBC-scorer ift. placebo (ændring på hhv. -2,5 %-point og -1,1 %-point i estimeret 10-års rate). Behandling med bezafibrat medførte væsentlig større reduktioner i estimeret transplantationsfri overlevelse ift. placebo (ændring på hhv. -11,9 %-point og -4,9 %-point i estimeret 10-års rate). En indirekte sammenligning af elafibranor og bezafibrat indikerer dermed, at elafibranor ift. bezafibrat medfører en øget risiko for transplantation eller død på 9,4 %-point (10-års rate ved GLOBE) eller 3,8 %-point (10-års rate ved UK-PBC). Medicinrådet bemærker dog, at både GLOBE og UK-PBC estimerede væsentlig lavere risiko for levertransplantation eller død ved baseline i ELATIVE end i BEZURSO, hvilket indikerer, at patienterne overordnet havde en bedre prognose i ELATIVE, som tidligere beskrevet (afsnit 2.3.1). Dette kan betyde, at der har været mindre mulighed for at påvirke scoren positivt i ELATIVE end i BEZURSO, og Medicinrådet kan derfor ikke konkludere, at behandling med bezafibrat medfører en bedre prognose end behandling med elafibranor baseret på GLOBE eller UK-PBC, selvom data indikerer dette.

2.4.6 Ændring i leverens stivhedsgrad fra baseline

Leverens stivhedsgrad er et mål for fibrosedannelse i leveren, og et mål for udviklingen af cirrose. Leverens stivhedsgrad måles ved fibroscanning, og grænseværdien for definition af cirrose ved PBC er i dansk klinisk praksis > 16,9 kPa. Øget stivhedsgrad er forbundet med dårligere prognose, også selvom værdien ligger under grænsen for



cirrose. Lever-stivhedsgrad $> 9,6$ kPa er associeret med en fem gange øget risiko for dekomensation, levertransplantation eller død [1], og ved sygdomsmonitorering er en årlig stigning på $2,1$ kPa associeret med en $8,4$ gange større langtidsrisiko for dekomensation, levertransplantation eller død [20]. Ligeledes er cirrose forbundet med en væsentlig øget risiko for at udvikle HCC. Stivhedsgrad er dog blot en markør associeret med risici for sygdomsudvikling, og en øget stivhedsgrad er ikke i sig selv forbundet med mærkbare symptomer for patienterne, hvis de ikke udvikler dekomensation eller HCC.

I ELATIVE blev leverens stivhedsgrad målt ved baseline og efter 26 og 52 ugers behandling. Ved baseline var leverens stivhedsgrad $9,9 \pm 7,8$ kPa i elafibranor-armen og $10,7 \pm 8,9$ kPa i placebo-armen (grænsen for cirrose i dansk klinisk praksis er $16,9$ kPa). Data efter 26 uger er ikke publiceret, men efter 52 ugers behandling var ændringen i leverens stivhedsgrad $0,2$ kPa (95 % CI: $-0,9; 1,3$ kPa) i elafibranor-armen over for $0,3$ kPa (95 % CI: $-1,4; 1,9$ kPa) i placebo-armen. Forskellen mellem elafibranor og placebo var $-0,1$ kPa (95 % CI: $-2,1; 1,9$ kPa), hvilket ikke var statistisk signifikant.

I BEZURSO blev leverens stivhedsgrad målt ved baseline og efter 104 ugers behandling. Ved baseline var leverens stivhedsgrad $12,8 \pm 12,6$ kPa i bezafibrat-armen og $11,4 \pm 7,9$ kPa i placebo-armen. Efter 104 ugers behandling blev den relative ændring i leverens stivhedsgrad opgjort til -15 % (ca. $-1,9$ kPa) i bezafibrat-armen over for 22 % (ca. $2,5$ kPa) i placebo-armen. Forskellen mellem bezafibrat og placebo var -36 %-point (95 % CI: $-64; -8$ %-point), altså en statistisk signifikant reduktion ved bezafibrat ift. placebo. Den relative ændring ift. placebo svarede til ca. $-4,4$ kPa bedømt ud fra baselineværdierne.

Medicinrådets vurdering af ændring i leverens stivhedsgrad

Der er ikke dokumenteret en statistisk signifikant ændring i leverens stivhedsgrad ved behandling med elafibranor ift. placebo efter 52 ugers behandling.

I BEZURSO var der en statistisk signifikant reduktion i leverens stivhedsgrad ved behandling med bezafibrat ift. placebo. Ændringen er dog målt efter 104 uger, hvorimod leverens stivhedsgrad er opgjort efter 52 uger i ELATIVE. I BEZURSO blev leverens stivhedsgrad dog også målt efter 52 uger, og ligesom for ALP og bilirubin indikerer studiedata ikke en nævneværdig udvikling i leverens stivhedsgrad mellem 52 og 104 uger, og Medicinrådet vurderer derfor, at forskelle i opfølgningstidspunkt mellem studierne ikke nødvendigvis kan forklare hele forskellen. Derimod kan forskellen muligvis forklares af det generelt lave sygdomsniveau i ELATIVE, der gør det vanskeligt at detektere en forskel mellem elafibranor og placebo. Medicinrådet kan derfor ikke konkludere, om der er forskel i effekten mellem elafibranor og bezafibrat, men blot konstatere, at bezafibrat har en dokumenteret effekt på leverens stivhedsgrad ved 104 ugers behandling, mens en lignende effekt ikke kan dokumenteres for elafibranor efter 52 uger.

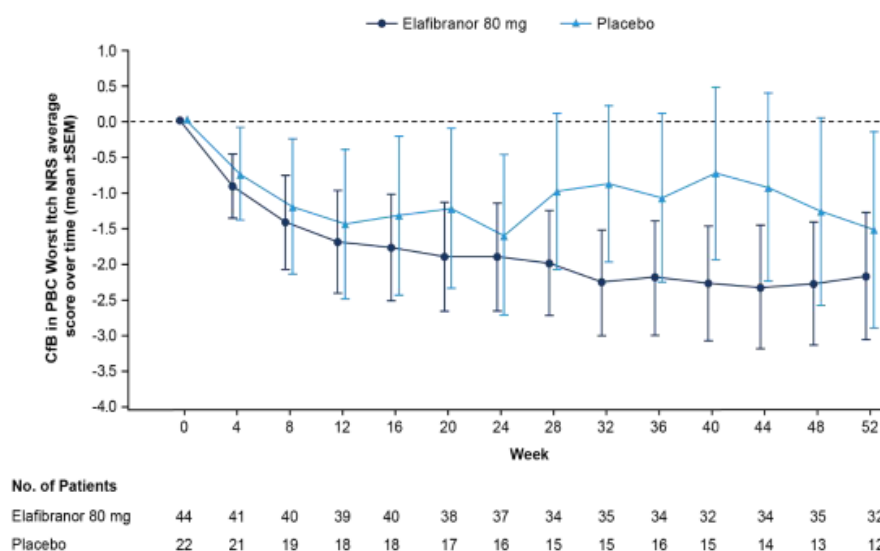
2.4.7 Ændring i hudkløe

Hudkløe er hyppigt forekommende ved PBC. Det kan påvirke patienternes livskvalitet og kan i nogle tilfælde være så udtalt, at det udgør indikation for levertransplantation (se afsnit 1.2). Hudkløe korrelerer ikke med sygdomsstadie eller biokemiske markører (ALP,



bilirubin, osv.). Effekt på hudkløe kan dermed være en selvstændig patientrelevant effekt.

I ELATIVE blev effekten på hudkløe opgjort med forskellige værktøjer. Ændring i PBC-*Worst Itch Numeric Rating Scale* (PBC-WI-NRS) var et prædefineret key secondary endpoint i ELATIVE. Ved PBC-WI-NRS angiver patienten en score fra 0 (ingen hudkløe) til 10 (værst tænkelige hudkløe), som et mål for den værste hudkløe, de har oplevet inden for de seneste 24 timer. Værktøjet er valideret til at kvantificere hudkløe i en patientpopulation med kronisk nyresygdomsrelateret hudkløe. Her blev den mindste klinisk relevant forskel defineret som ≥ 3 point [21]. I ELATIVE blev patienternes PBC-WI-NRS bestemt ved baseline til $3,3 \pm 2,8$ for elafibranor + UDCA og $3,2 \pm 2,9$ for placebo + UDCA. Patienterne blev herefter inddelt i en hudkløe-ITT-population, defineret som patienter med en baseline PBC-WI-NRS på ≥ 4 . Denne population var prædefineret og indgik som stratificeringsfaktor i randomiseringen. Populationen indeholdt hhv. 44 patienter (elafibranor + UDCA) og 22 patienter (placebo + UDCA). PBC-WI-NRS blev målt i hudkløe ITT-populationen hver 4. uge til og med uge 52, og gennemsnitlig ændring fra baseline blev opgjort (Figur 4).



Figur 4. Ændring fra baseline i PBC-Worst Itch Numeric Rating Scale i hudkløe-ITT-populationen i ELATIVE, som inkluderede patienter med en baseline score på ≥ 4

Ved baseline var den gennemsnitlige score i hudkløe-ITT-populationen hhv. $6,2 \pm 1,5$ og $6,3 \pm 1,2$ for elafibranor + UDCA og placebo + UDCA. Efter 52 uger var den gennemsnitlige ændring ved elafibranor + UDCA $-1,93$ (95 % CI: $-2,6$; $-1,26$), mens den gennemsnitlige ændring ved placebo + UDCA var $-1,15$ (95 % CI: $-2,14$; $-0,15$). Den placebojusterede ændring var $-0,78$ (95 % CI: $-1,99$; $0,42$).

Hudkløe blev desuden målt ved spørgeskemaet PBC-40. PBC-40 er udviklet til at estimere den sygdomsspecifikke helbredsrelaterede livskvalitet ved PBC på baggrund af i alt 40 spørgsmål på tværs af seks domæner (træthed, følelsesmæssig påvirkning, social funktion, kognitiv funktion, generelle symptomer og kløe). Spørgeskemaet er valideret til PBC, og analyseres på domæneniveau i stedet for en samlet score [22,23].



Hudkløe-domænet indeholder tre spørgsmål, hvor patienten vurderer hvor ofte kløe forstyrrede søvnen, om patienten har kløet så intenst at huden blev beskadiget og om patienten har følt sig pinligt berørt pga. kløen. De enkelte spørgsmål scores fra 1 point (aldrig) til 5 point (altid). Derved kan den samlede kløe-domænescore variere mellem 3 (bedst) og 15 (værst). Der er ingen valideret mindste klinisk relevante forskel for hudkløedomænet.

Ligesom for PBC-WI-NRS blev effekten på PBC-40-hudkløedomænet kun undersøgt i hudkløe-ITT-populationen. Baselineværdierne for hudkløedomænet er ikke oplyst, men efter 52 ugers behandling var den gennemsnitlige ændring -2,5 point (95 % CI: [redacted]) for elafibranor + UDCA over for -0,1 (95 % CI: [redacted]) for placebo + UDCA. Den placebojusterede forskel var -2,3 (95 % CI: -4,0; -0,7).

Endelig blev hudkløe målt med spørgeskemaet 5D-Itch. Dette spørgeskema består af 5 domæner, der hver bedømmes med en score fra 1 (bedst) til 5 (værst), hvilket giver en totalscore på 5-25. Domænerne i 5D-Itch er: varighed, intensitet, udvikling, påvirkning og udbredelse. 5D-Itch er udviklet til at estimere hudkløe på tværs af sygdomme pba. en patientkohorte på 234 patienter, heraf 63 med hudkløe grundet leversygdom. I valideringsstudiet blev der vist en korrelation mellem ændringer i 5D-Itch totalscorer og opfattet kløeintensitet ved visuel analog skalaer [24]. Der er ikke en etableret mindste klinisk relevante forskel for 5D-Itch totalscore, men en ændring på 3 point på en 0-10 visuel analog skala (som svarer til mindste klinisk relevante forskel for PBC-WI-NRS) svarede til en ændring på ca. 5 point i 5D-Itch totalscoren.

Effekten på 5D-Itch totalscore blev kun undersøgt i hudkløe-ITT-populationen. Baselineværdierne for 5D-Itch er ikke oplyst, men efter 52 ugers behandling var den gennemsnitlige ændring -4,2 point (95 % CI: [redacted]) for elafibranor + UDCA over for -1,2 (95 % CI: [redacted]) for placebo + UDCA. Den placebojusterede forskel var -3,0 (95 % CI: -5,5; -0,5).

I BEZURSO blev hudkløe bedømt ud fra en visuel analog skala (Itch intensity score), hvor 0 var ingen kløe og 10 var værst tænkeligt. Hudkløe blev bedømt ud fra den samlede ITT-population, dvs. inkl. patienter, der ikke havde klinisk signifikant hudkløe ved baseline (defineret som en score ≥ 3). Baselineværdien for hudkløe var median ca. 1 for bezafibrat-armen (32 % med en score ≥ 3) og ca. 3 for placebo-armen (48 % med en score ≥ 3). Efter 52 ugers behandling var der en ændring i median hudkløe på ca. -1 point for bezafibrat-armen og ca. -0,5 point for placebo-armen. Værdierne var sammenlignelige efter 104 uger. Der var ikke statistisk signifikant forskel i relativ effekt mellem bezafibrat og placebo.

Medicinrådets vurdering af ændring i hudkløe

Medicinrådet vurderer, at data for effekten på hudkløe for både elafibranor og bezafibrat er inkonklusive ift. om lægemidlerne har en selvstændig klinisk relevant effekt på hudkløe ift. UDCA alene. Både elafibranor og bezafibrat viser en tendens mod en forbedring af hudkløe målt med forskellige instrumenter, men effekten er uklar. For elafibranor var der ikke statistisk signifikant forskel målt ud fra PBC-WI-NRS, som var det definerede 'key secondary endpoint' i studiet. Effekten var dog statistisk signifikant målt med PBC-40-Itch domænet og 5D-Itch, som begge dækker hudkløe bredere end blot at



måle værste intensitet som PBC-WI-NRS. For både PBC-40 og 5D-Itch var de numeriske ændringer dog små, og der er ikke en veldefineret mindste klinisk relevant forskel for instrumenterne. Desuden er effekten udelukkende bedømt ud fra subpopulationen med klinisk signifikant hudkløe ved baseline, hvorved effekten vist i ELATIVE ikke kan overføres til en generel effekt for PBC-patientpopulationen.

For bezafibrat var der ikke statistisk signifikant forskel fra placebo i effekten på hudkløe. Effekten er opgjort pba. ITT-populationen, hvorved resultaterne kan overføres til den generelle PBC-population. Medicinrådet bemærker dog, at baselineværdien for hudkløe var meget lav i ITT-populationen, hvilket gør det vanskeligt at detektere en forskel mellem bezafibrat og placebo. Resultaterne for elafibranor og bezafibrat kan ikke sammenlignes, da de er opgjort med forskellige måleinstrumenter og i forskellige populationer. Effekten af bezafibrat på hudkløe er dog målt med 5D-Itch i et andet placebokontrolleret klinisk studie af 21 dages varighed med patienter, der alle havde hudkløe ved baseline (FITCH) [25]. Her rapporteres en placebojusteret forskel på -3 point ift. baseline værdien, hvilket er identisk med resultatet fra ELATIVE. Det er derfor sandsynligt, at bezafibrat og elafibranor har en sammenlignelig effekt på hudkløe, og at ingen af præparaterne har en overbevisende selvstændig effekt på dette symptom.

Endelig bemærker Medicinrådet, at UDCA alene ikke har en dokumenteret effekt på hudkløe, og at behandlingen i dansk klinisk praksis består af andre kløestillende lægemidler (colestyramin, rifampicin, UV-lys, naloxone, gabapentin, sertralin eller leverdialyse/plasmaferese) [1].

2.4.8 Ændring i træthed

I ELATIVE blev effekten på træthed opgjort med træthedsdomænet i PBC-40 (se afsnit 2.4.7). Træthedsdomænet består af 11 spørgsmål, der hver scores med 1 point (bedst) til 5 point (værst), hvorved domænescoren er 11-55 [22]. Træthedsdomænet er valideret ligesom hudkløedomænet beskrevet ovenfor, og der er ikke etableret en mindste klinisk relevant forskel.

Efter 52 uger var den gennemsnitlige ændring i PBC-40-træthedsdomænet ved elafibranor + UDCA [REDACTED], mens den gennemsnitlige ændring ved placebo + UDCA var [REDACTED]. Den placebojusterede ændring var [REDACTED].

Effekten blev desuden opgjort med spørgeskemaet *PROMIS fatigue short form 7a* (SF7a). SF7a er udviklet af NIH og indeholder 7 spørgsmål relateret til træthedssymptomer og deres betydning for patientens daglige aktiviteter såsom arbejde og motion. Hvert spørgsmål tildeles 1 (bedst) til 5 (værst) point og den totale score konverteres til en standardiseret T-score baseret på en normalfordeling med en gennemsnitsscore på 50 og standardafvigelse på 10 estimeret på en amerikansk population. En gennemsnitlig T-score over 50 indikerer samlet træthed. SF7a er testet og valideret i flere populationer (bl.a. inflammatorisk tarmsygdom, fibromyalgi, seglcelle-sygdom og raske gravide), og data fra patienter med inflammatorisk tarmsygdom indikerer en mindste klinisk relevant forskel på 7 point [26,27].



Efter 52 uger var den gennemsnitlige ændring i SF7a ved elafibranor + UDCA [redacted], mens den gennemsnitlige ændring ved placebo + UDCA var [redacted]. Den placebojusterede ændring var [redacted].

I BEZURSO blev træthed bedømt ud fra en tre-trinskala, hvor patienten bedømte omfanget af træthed som enten fraværende (1), forbigående (2) eller blivende (3). Patienterne bedømte deres egen træthed ud fra de tre kategorier løbende i studiet til og med 104 uger. Den samlede ændring i træthedsstatus blev udregnet som et gennemsnit af alle målinger mellem måned 3 og måned 24 ift. baselinestatus. Ved baseline var der 58 % af patienterne i begge arme, der havde enten forbigående eller blivende træthed. Den relative ændring i træthed er ikke udregnet for de enkelte arme, men den samlede relative ændring i bezafibrat-armen justeret for placebo-armen var -28 % (95 % CI: -47; -8%).

Medicinerådets vurdering af ændring i træthed

Træthed er et vigtigt ledsagesymptom ved PBC, som ikke korrelerer med biokemisk respons, og som der ikke er nogen behandling for i nuværende dansk klinisk praksis. Træthed ved PBC er årsag til tabt arbejdsevne, manglende deltagelse i sociale aktiviteter og nedsat livskvalitet, hvorved en behandling, der afhjælper træthed vil have en isoleret værdi for patienterne [1]. Der er dog intet i data der indikerer, at elafibranor har en effekt på patienternes træthed, da scorene i begge anvendte instrumenter kun ændres minimalt, og der ikke er statistisk signifikante forskelle ift. placebo. Effekten på træthed for elafibranor kan ikke sammenlignes med bezafibrat, da der er meget begrænsede data for dette effektmål for bezafibrat.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedspopulationerne i ELATIVE og BEZURSO er identiske med ITT-populationerne. Den gennemsnitlige eksponeringstid i den dobbeltblindede fase var hhv. 66,2 uger for elafibranor + UDCA og 62,2 uger for placebo + UDCA i ELATIVE, mens de ikke er opgjort i BEZURSO. 92 % af patienterne gennemførte BEZURSO, hvorved den gennemsnitlige eksponeringstid må være tæt på 104 uger. De kvantitative opgørelser af uønskede hændelser er opgjort i Tabel 7.

Tabel 7. Kvantitativ opgørelse over uønskede hændelser i ELATIVE og BEZURSO

	ELATIVE		BEZURSO	
	Elafibranor (n = 108)	Placebo (n = 53)	Bezafibrat (n = 50)	Placebo (n = 50)
Andel med minimum én uønsket hændelse	96,3 %	90,6 %	86 %	90 %
Andel med minimum én alvorlig uønsket hændelse	10,2 %	13,2 %	28 %	24 %



	ELATIVE		BEZURSO	
	Elafibranol	Placebo	Bezafibrat	Placebo
	(n = 108)	(n = 53)	(n = 50)	(n = 50)
Andel med minimum én behandlingsrelateret uønsket hændelse	38,9 %	39,6 %	Ikke angivet	Ikke angivet
Andel der ophører med behandling uanset årsag	11,1 %	11,3 %	14 %	26 %
Andel der ophører med behandling grundet uønsket hændelse	10,2 %	9,4 %	Ikke angivet	Ikke angivet
Andel med uønsket hændelse, der resulterede i død	1,9 %	0 %	0 %	0 %

Alvorlige uønskede hændelser var sjældne i både ELATIVE og BEZURSO. De eneste alvorlige uønskede hændelser i ELATIVE, der blev rapporteret i mere end én patient i én af studiearmene var akut nyreskade (3 patienter/2,8 % i elafibranol-armen samt 1 patient/1,8 % i placebo-armen) og hoftefraktur (2 patienter/1,9 % i elafibranol-armen og 0 i placebo-armen). I BEZURSO blev der rapporteret en stigning i aminotransferase-niveau til $> 5 \cdot \text{ULN}$ (3 patienter/6 % i bezafibrat-armen og 1 patient/2 % i placebo-armen). De hyppigste uønskede hændelser uanset alvorlighed er opsummeret i Tabel 8 for ELATIVE og Tabel 9 for BEZURSO.

Tabel 8. Oversigt over hyppigste uønskede hændelser uanset alvorlighed i ELATIVE

Uønsket hændelse	Elafibranol (n = 108)	Placebo (n = 53)
Covid-19	29 %	38 %
Hudkløe	20 %	26 %
Vægtøgning	19 %	19 %
Mavesmerter	11 %	6 %
Diarré	11 %	9 %
Kvalme	11 %	6 %
Urinvejsinfektion	11 %	19 %
Opkast	11 %	2 %



Uønsket hændelse	Elafibranor (n = 108)	Placebo (n = 53)
Træthed	9 %	13 %
Hovedpine	8 %	11 %
Rygsmærter	4 %	11 %

De hyppigste uønskede hændelser ved elafibranor var milde og forbigående, uden at patienterne måtte pausere eller dosisreducere elafibranor. Den hyppigste uønskede hændelse, der medførte behandlingsophør var øgning af plasmakoncentrationen af kreatinkinase (3,7 % af patienterne), hvilket er en biomarkør for muskelskade. Ingen patienter i placebogruppen oplevede øget kreatinkinase. Ingen af tilfældene af øget kreatinkinase blev kategoriseret som alvorlige, mens et tilfælde havde moderat intensitet. EMA fremhæver desuden leverpåvirkning, som var mere hyppig for patienter behandlet med elafibranor (7,4 % over for 1,9 %). Øget kreatinkinase og leverpåvirkning fremgår som potentielle risici i produktresumet [10].

Tabel 9. Oversigt over hyppigste uønskede hændelser uanset alvorlighed i BEZURSO

Uønsket hændelse	Bezafibrat (n = 50)	Placebo (n = 50)
Ledsmerter (arthralgia)	14 %	22 %
Myalgi	20 %	10 %
Nasopharyngitis	18 %	20 %
Bronkitis	8 %	18 %
Depression	14 %	16 %
Mavesmerter	14 %	12 %
Hudkløe	8 %	14 %
Diarré	2 %	12 %
Influenza-lignende symptomer	10 %	10 %

Bezafibrat har været anvendt til behandling af PBC i klinisk praksis i mange år. Derfor er der yderligere sikkerhedsdata tilgængelig fra forskellige registeropgørelser og mindre prospektive kliniske studier. Carrion et al. har udført en metaanalyse af sikkerhedsdata for fibrater til behandling af kolestatisk sygdom i 2020 [28].



Metaanalysen inkluderer data fra 31 studier med i alt 1047 forskellige patienter med PBC behandlet med fibrat (bezafibrat eller fenofibrat) + UDCA. Ud af de 1047 patienter blev 810 behandlet med bezafibrat. Opfølgningstiden i de enkelte studier varierede fra 3 måneder til 73 måneder. Overordnet set blev der rapporteret få uønskede hændelser ved behandling med fibrater + UDCA. Den hyppigste uønskede hændelse var muskuloskeletale hændelser (ledsmerter og myalgi), som blev rapporteret hos 4,8 % af patienterne behandlet med bezafibrat. Desuden blev gastrointestinale uønskede hændelser rapporteret hos 2,8 % af patienterne, uønskede hændelser relateret til øre, næse eller hals hos 3 % af patienterne og øgning af aminotransferaser hos 2 % af patienterne. 1,3 % af patienterne behandlet med bezafibrat ophørte med behandlingen under studierne.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet fremhæver, at der er begrænsede sikkerhedsdata fra kliniske studier til at vurdere sikkerheden af elafibranor og bezafibrat. Begge antages at være livstidsbehandlinger, og der kan opstå uønskede hændelser på sigt, som ikke detekteres i et klinisk studie af op til 104 ugers varighed. Medicinerådet vurderer dog, at de tilgængelige data tyder på, at begge behandlinger er relativt veltolererede i hvert fald på kort sigt. Der er få uønskede hændelser forbundet med behandlingerne, og næsten ingen hændelser karakteriseres som alvorlige. Medicinerådet bemærker dog, at nogle patienter oplever muskelsmerter og muskelskader, hvilket er observeret i begge kliniske studier samt i den omfattende analyse af real-world sikkerhedsdata for fibrater. Enkelte patienter i behandling med bezafibrat i dansk klinisk praksis har desuden fået rhabdomyolyse (særligt patienter med nedsat nyrefunktion eller under samtidig behandling med statiner). Dette er en alvorlig og hurtig nedbrydning af muskulaturen, der kan medføre akut nyreskade grundet ophobning af nedbrydningsprodukter. Skaderne ved rhabdomyolyse er alvorlige og kan være irreversible. Medicinerådet og EMA vurderer, at risikoen for rhabdomyolyse også er til stede ved behandling med elafibranor.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Den væsentligste usikkerhed i vurderingen af klinisk effekt af elafibranor er, at der ikke er nogen data for hårde kliniske endepunkter såsom samlet overlevelse, transplantationsfri overlevelse eller progression til dekomenseret cirrose. Dermed er vurderingen udelukkende baseret på biomarkører og enhver konklusion om eventuel forbedring af patienternes sygdomsstatus er afhængig af korrelation mellem biomarkørerne og faktisk sygdomsprogression. EMA fremhæver ligeledes dette i deres vurdering som årsag til, at elafibranor har fået en betinget godkendelse, og EMA har stillet som betingelse, at der skal udføres et RCT med 7 års opfølgning, hvor det primære effektmål er et klinisk relevant endepunkt [9]. Biomarkørerne, som effekten af elafibranor og bezafibrat måles på er alment anerkendt inden for sygdomsområdet og anvendes også i klinisk praksis til at vurdere effekten af behandlingen hos den enkelte patient.



Medicinrådet bemærker dog, at selvom flere studier har vist effekt af fibrater på biomarkør-respons, så har de samme studier ikke kunnet dokumentere en effekt på samlet overlevelse eller undgåelse af levertransplantation [13].

ELATIVE er designet til at vurdere effekten af elafibranor + UDCA over for placebo + UDCA. I dansk klinisk praksis behandles patienter med manglende respons på UDCA med bezafibrat, og komparatoren i ELATIVE er derfor ikke repræsentativ for dansk klinisk praksis. Derfor har Medicinrådet foretaget en indirekte sammenligning af effekten af elafibranor ift. bezafibrat i tillæg til analysen i ELATIVE. Den indirekte sammenligning er usikker, da der er forskelle i patientpopulationen, opfølgningstiden og måden hvorpå nogle af effektmålene opgøres mellem studierne. Derfor er sammenligningen af elafibranor mod den relevante komparator væsentlig mere usikker end sammenligningen med placebo pba. ELATIVE. Medicinrådet kan dog ikke anvende sammenligningen med placebo i ELATIVE som et surrogat for vurderingen ift. den relevante komparator, da dette vil medføre en markant overestimering af den relative effekt af elafibranor.

Endelig bemærker Medicinrådet, at næsten alle patienter i ELATIVE modtog UDCA i tillæg til elafibranor eller placebo. Der er derfor intet datagrundlag til at vurdere effekten af monoterapi med elafibranor for patienter, der er intolerante over for UDCA. Dette er omfattet af EMA-indikationen, men Medicinrådet kan ikke vurdere effekten for denne patientgruppe.



3. Sundhedsøkonomisk analyse med bezafibrat som komparator

3.1 Model

Medicinrådet udfører en omkostningsminimeringsanalyse af elafibranor med bezafibrat som komparator, da Medicinrådet antager, at effekt og sikkerhed ved behandling med elafibranor er sammenlignelig med bezafibrat (se afsnit 2.4). Analysen indeholder udelukkende lægemiddelomkostninger, da Medicinrådet vurderer, at de øvrige omkostninger til de to behandlinger er ens.

3.2 Omkostninger

3.2.1 Lægemiddelomkostninger

Medicinrådet har beregnet lægemiddelomkostninger til elafibranor på baggrund af en fast dosis på 80 mg dagligt. Omkostningerne for bezafibrat er beregnet på baggrund af en dosis svarende til 400 mg dagligt. Lægemiddelpriserne fremgår af Tabel 10. For elafibranor anvender Medicinrådet AIP, da virksomheden ikke har tilbudt en rabat.

Tabel 10. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets omkostningsminimeringsanalyse med bezafibrat som komparator

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Elafibranor	80 mg	30	35.556,93 (AIP)	Medicinpriser.dk
Bezafibrat	200 mg	100	██████████ (SAIP)	Region Hovedstadens apotek

3.3 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse med bezafibrat som komparator

I Medicinrådets hovedanalyse med bezafibrat som komparator estimeres de inkrementelle omkostninger pr. patient til ██████████

Tabel 11. Resultat af Medicinrådets omkostningsminimeringsanalyse med bezafibrat som komparator

	Elafibranor	Bezafibrat	Forskel
Årlige lægemiddelomkostninger	432.609 DKK	██████████	██████████
Årlig totale omkostninger	432.609 DKK	██████████	██████████



4. Sundhedsøkonomisk analyse med UDCA monoterapi som komparator

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse baseret på en Markov-model, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med elafibrinor + UDCA sammenlignet med UDCA alene. Analysen er baseret på data fra ELATIVE-studiet samt ekstern litteratur. Da nogle patienter ikke tåler bezafibrat, og da der eventuelt kan opstå en situation hvor bezafibrat ikke er tilgængeligt, vurderer Medicinrådet, at det er meningsfuldt ligeledes at vurdere ansøgers indsendte cost-utility-analyse med UDCA som monoterapi som komparator i tillæg til omkostningsanalysen over for bezafibrat.

4.1 Analyseperspektiv

Ansøger anvender et begrænset samfundsperspektiv og en livstidshorisont svarende til 43 år, da patienterne ved baseline er 57 år. Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, diskonteres med 3,5 % pr. år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers analyseperspektiv, tidshorisont samt diskonteringsrate.

4.2 Model

4.2.1 Modellens opbygning

Den sundhedsøkonomiske model er baseret på en Markov model bestående af 10 helbredsstadier, som fremgår af Figur 5. Modelcykler har en varighed på 3 måneder, og der anvendes halvcyklus korrektion ('*half-cycle correction*') under antagelse af, at patienterne kan bevæge sig mellem stadierne midtvejs i en cyklus. I modellen opdeles patienterne først efter deres risiko for at udvikle svær leversygdom i biomarkørstadierne mild, moderat og høj risiko.

Ansøger definerer biomarkørstadierne som følger:

- Mild risiko (MILD): $ALP < 1,5 \cdot ULN$, $AST < 1,5 \cdot ULN$ og bilirubin ≤ 1 mg/dL
- Moderat risiko (MOD): $ALP > 1,5 \cdot ULN$ eller $AST > 1,5 \cdot ULN$ og bilirubin ≤ 1 mg/dL
- Høj risiko (HØJ): Bilirubin > 1 mg/dL eller leverstivhedsgrad > 15 kPa.

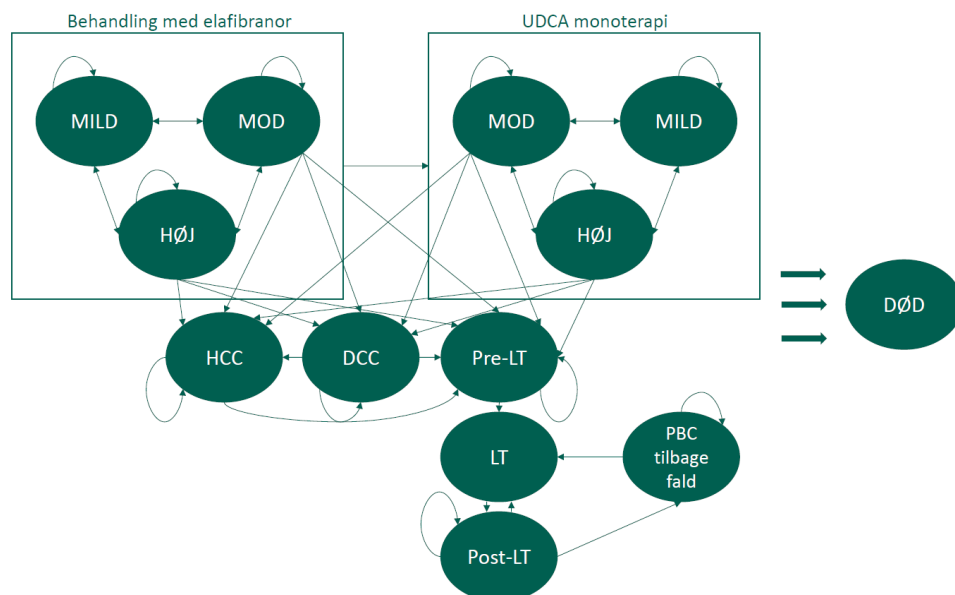
I modellen er der derudover inkluderet følgende stadier for patienter med svær leversygdom:

- Dekompenseret cirrose (DCC)



- Hepatocellulært karcinom (HCC)
- Før levertransplantation (pre-LT)
- Levertransplantation (LT)
- Efter levertransplantation (post-LT)
- Tilbagefald af PBC efter levertransplantation (PBC-tilbagefald).

Bevægelsesmulighederne mellem stadierne i modellen er belyst i Figur 5. Patienterne i modellen starter i et af de tre biomarkørstadier baseret på baselinekarakteristika i ELATIVE. I hver cyklus kan patienterne bevæge sig imellem de tre biomarkørstadier, frafalde behandling med elafibranor eller bevæge sig fra MOD- eller HØJ-stadierne til stadierne med svær leversygdom (HCC, DCC eller pre-LT). Når patienterne er progredieret til ét af stadierne med svær leversygdom, kan de ikke vende tilbage til biomarkørstadierne. Patienter, der overgår til pre-LT-stadiet vil forblive i dette stadie imens de afventer at få en levertransplantation. Hvis patienterne overgår til LT-stadiet, vil de forblive i dette stadie i én cyklus svarende til tre måneders varighed. Herefter overgår patienterne til post-LT-stadiet, hvor de enten kan forblive, få foretaget en ny levertransplantation eller få et PBC-tilbagefald. Ved PBC-tilbagefald efter levertransplantation antages det, at patienternes eneste behandlingsmulighed vil være en ny levertransplantation. Patienterne kan dermed kun forblive i PBC tilbagefaldsstadiet eller overgå til LT-stadiet igen. Fra alle helbredsstadier i modellen kan patienterne overgå til det absorberende stadie død. Frafalder patienterne behandling med elafibranor, antages det, at de vender tilbage til at modtage UDCA alene i den resterende del af tidshorisonten. Her vil patienterne have de samme bevægelsesmuligheder i modellen, som beskrevet ovenfor.



Figur 5. Ansøgers sundhedsøkonomiske model. Pilene angiver de mulige transitioner mellem stadierne i modellen. Patienterne kan overgå til stadiet 'Død' fra alle andre helbredsstadier.



Medicinrådets vurdering af modellens opbygning

Medicinrådet bemærker, at der er usikkerhed forbundet med overgangen direkte fra MOD-stadiet til stadierne med svær leversygdom. Denne usikkerhed beror blandt andet på antagelsen om, at patienter kan udvikle dekomenseret cirrose uden først at have haft kompenseret cirrose, da kompenseret cirrose er en del af definitionen for HØJ-stadiet. Medicinrådet vurderer, at direkte transitioner fra biomarkørstadiet MOD til DCC og HCC ikke afspejler klinisk realistiske scenarier. Derfor vælger Medicinrådet at ekskludere disse transitionssandsynligheder i hovedanalysen, mens sandsynligheden for, at patienterne kan overgå direkte fra biomarkørstadiet MOD til pre-LT-stadiet bevares, da dette afspejler et klinisk plausibelt scenarie, hvor indikationen for LT er intrakabel kløe.

I modellens opbygning antager ansøger, at patienter, der oplever et PBC-tilbagefald efter en levertransplantation kun kan modtage en ny levertransplantation, som den eneste behandlingsmulighed. Medicinrådet vurderer, at denne antagelse ikke afspejler et klinisk plausibelt scenarie, da patienter, som oplever tilbagefald af PBC efter en levertransplantation, vil vende tilbage til et af de tre biomarkørstadier og modtage medicinsk behandling, indtil sygdommen igen udvikler sig til stadier med svær leversygdom. Da modellen ikke belyser denne bevægelsesmulighed, vurderer Medicinrådet, at modellen kan have underestimeret omkostningerne relateret til behandling med elafibranor eller UDCA over et livslangt forløb og muligvis have overestimeret omkostningerne til levertransplantation. Medicinrådet vurderer derfor, at modellen ikke afspejler den kliniske virkelighed i relation til dette helbredsstadium.

4.2.2 Transitionssandsynligheder

Transitionssandsynlighederne for biomarkørstadierne er baseret på individuelle patientdata fra ELATIVE frem til cyklus 4, svarende til 12 måneder (den fælles dobbeltblindede periode, se afsnit 2.2.1). Patientfordelingerne mellem biomarkørstadierne i ELATIVE blev observeret ved baseline samt ved afslutningen af cyklus 1, 2, 3 og 4 i elafibranor- og placebo-armen. Efter cyklus 4 frem til tidshorisontens afslutning antager ansøger, at patienter, der modtager elafibranor, vil forblive i det aktuelle biomarkørstadium indtil eventuel overgang til stadierne med svær leversygdom eller behandlingsophør. Patienter, der ophører med elafibranorbehandling eller patienter, der fra begyndelsen modtog UDCA alene følger de transitionssandsynligheder, der er observeret fra cyklus 3 til 4 for UDCA monoterapi, baseret på princippet om *last observation carried forward*. Ansøger har dog indlagt en væsentlig antagelse om, at patienter i behandling med UDCA alene aldrig kan overgå til et biomarkørstadium med lavere risiko for svær leversygdom, end det patienterne var i ved cyklus 4. De observerede sandsynligheder for forbedring i ELATIVE-studiet konverteres i stedet til en sandsynlighed for at patienten forbliver i det aktuelle biomarkørstadium. Dette gælder i den resterende del af modellens tidshorisont (år 2 – 47).

Transitionssandsynlighederne for stadierne med svær leversygdom er baseret på en tidligere model anvendt til vurdering af OCA til samme indikation hos NICE (TA443) [29]. Disse transitionssandsynligheder var oprindeligt baseret på ekstern litteratur, som fremgår af Tabel 12. De anvendte transitionssandsynligheder fra biomarkørstadiet MOD



til stadierne med svær leversygdom baserer ansøger udelukkende på en klinisk ekspertvurdering. Et overblik over referencerne for transitionssandsynlighederne i modellen er belyst i Tabel 12. Sandsynligheden for død på tværs af alle stadier er beregnet ud fra alders- og kønsspecifikke dødelighedsdata fra Danmarks Statistik. For stadierne med svær leversygdom og HØJ-stadiet er denne sandsynlighed yderligere justeret med en overdødelighed, som er nærmere beskrevet i afsnit 4.2.3.

Tabel 12. Overblik over mulige transitioner mellem helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model og hvilke data, der ligger til grund for at estimere sandsynlighederne

Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Reference
MILD	MILD	ELATIVE i cyklus 1-4. Herefter antagelse fra cyklus 5-188
	MOD	ELATIVE i cyklus 1-4. Herefter antagelse fra cyklus 5-188
	HØJ	ELATIVE i cyklus 1-4. Herefter antagelse fra cyklus 5-188
	Død	Danmarks Statistik. 'Dødelighedstabel (2-års tabeller 2022-2023) efter dødelighedstabel, tid, alder og køn', 2024
MOD	MILD	ELATIVE i cyklus 1-4. Herefter antagelse fra cyklus 5-188
	MOD	ELATIVE i cyklus 1-4. Herefter antagelse fra cyklus 5-188
	HØJ	ELATIVE i cyklus 1-4. Herefter antagelse fra cyklus 5-188
	DCC	Klinisk ekspertvurdering
	HCC	Klinisk ekspertvurdering
	Pre-LT	Klinisk ekspertvurdering
	Død	Danmarks Statistik. 'Dødelighedstabel (2-års tabeller 2022-2023) efter dødelighedstabel, tid, alder og køn', 2024
HØJ	MILD	ELATIVE i cyklus 1-4. Herefter antagelse fra cyklus 5-188
	MOD	ELATIVE i cyklus 1-4. Herefter antagelse fra cyklus 5-188
	HØJ	ELATIVE i cyklus 1-4. Herefter antagelse fra cyklus 5-188
	DCC	NICE TA443
	HCC	NICE TA443
	Pre-LT	NICE TA443
	Død	Danmarks Statistik. 'Dødelighedstabel (2-års tabeller 2022-2023) efter dødelighedstabel, tid, alder og køn', 2024 + overdødelighed baseret på klinisk ekspertvurdering



Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Reference
DCC	DCC	NICE TA443
	HCC	NICE TA443
	Pre-LT	NICE TA443
	Død	NICE TA443
HCC	HCC	Wright et. al. 2006 [30]
	Pre-LT	Wright et. al. 2006 [30]
	Død	Wright et. al. 2006 [30]
Pre-LT	Pre-LT	Kim et. al. 2016 [31][30]
	LT	Kim et. al. 2016 [31]
	Død	Kim et. al. 2016 [31]
Post-LT	Post-LT	NICE TA443
	LT	NICE TA443
	PBC-tilbagefald	NICE TA443
	Død	NICE TA443
PBC-tilbagefald	PBC-tilbagefald	NICE TA443
	LT	NICE TA443
	Død	NICE TA443

En oversigt over de anvendte transitionssandsynligheder samt fordelingen af patienterne i biomarkørstadierne ved baseline fremgår af Tabel 13, Tabel 14 samt bilag 9.1.

Tabel 13. Baselinefordeling af patienter ved baseline

Sundhedsstadie	MILD	MOD	HØJ
Antal patienter	■	■	■
%	■	■	■



Tabel 14. Transitionssandsynlighederne for leversygdomsstadierne

Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitionssandsynlighed (%)
MOD	DCC	0,16 %
	HCC	0,02 %
	Pre-LT	0,06 %
HØJ	DCC	2,60 %
	HCC	0,25 %
	Pre-LT	1,02 %
DCC	HCC	0,25 %
	Pre-LT	1,53 %
HCC	Pre-LT	1,02 %
Pre-LT	LT	10,21 %
Post-LT	LT	0,02 %
Post-LT	PBC-tilbagefald	0,58 %
PBC-tilbagefald	LT	0,02 %

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder anvendt i modellen

Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagelse om, at patienter, der modtager UDCA alene ikke er i stand til at forbedre deres helbredstilstand efter 12 måneder afkobler modellens transitionssandsynligheder fra det kliniske data, hvilket resulterer i en markant skævvridning af effekten. Medicinrådet fjerner derfor denne antagelse fra modellen og anvender transitionssandsynlighederne fra cyklus 3 til 4 for den resterende del af tidsperioden. Medicinrådet vurderer ligeledes, at antagelsen om, at patienter, der modtager elafibranor, vil forblive i samme biomarkørstadie som ved cyklus 4 indtil progression til svær leversygdom, frafald fra behandling eller død, ikke afspejler et klinisk plausibelt scenarie. Derfor anvender Medicinrådet transitionssandsynlighederne fra cyklus 3 til 4 fra ELATIVE i elafibranor-armen for at sikre, at modellen ikke afkobles fra studiedata.

Ansøger baserer transitionssandsynlighederne relateret til stadierne for svær leversygdom på en tidligere model, der blev anvendt til vurdering af OCA til samme indikation ved NICE (TA443). Transitionssandsynlighederne anvendt i denne model er baseret på en kombination af kalibrerede sandsynligheder samt transitionssandsynligheder fra studier, der undersøger patienter med mild kronisk hepatitis C og levertransplantation. Medicinrådet vurderer, at disse transitionssandsynligheder er meget usikre, da de er baseret på andre patientgrupper og sygdomsområder, og omregnet via en kalibreringsproces der ikke er yderligere



beskrevet. Medicinrådet har derfor ikke kunne verificere, hvordan transitionssandsynlighederne er fremkommet.

Medicinrådet vurderer, at sandsynligheden for, at patienterne går fra biomarkørstadiet HØJ til DCC-stadiet er overestimeret. Et kohortestudie, der har fulgt 3224 patienter med PBC i USA over en median opfølgningstid på 8,1 år har vist en 10-års rate for udvikling af DCC på 37,4 % for patienter, der ikke responderede på behandling med UDCA og som samtidig havde forhøjet AST. Dette svarer til ca. 1 % pr. modelcyklus [32]. Til sammenligning vil ansøgers estimerede sandsynlighed for at udvikle DCC fra HØJ-stadiet på 2,6 % pr. cyklus svare til ca. 65% over 10 år. Medicinrådet bemærker dog, at patienterne i kohortestudiet ikke nødvendigvis havde cirrose, og at risikoen derfor i højere grad er repræsentativ for en samlet risiko fra MOD/HØJ-stadierne til DCC. Derfor vurderer Medicinrådet, at en risiko på 1 % pr. modelcyklus formentlig vil være underestimeret. Et andet kohortestudie fra 2010 har estimeret en gennemsnitlig årlig progressionsrisiko fra kompenseret cirrose til dekompenaseret cirrose på 5,5 % (svarende til ca. 40 % over 10 år), når der ses bort fra det første år, hvor risikoen er væsentligt højere [33]. Medicinrådet vurderer, at risikoen i det første år i studiet ikke er repræsentativ for den aktuelle patientpopulation i denne vurdering, hvor patienterne følges fra et tidligt sygdomsstadie. Dette estimat understøttes yderligere af EASL's kliniske retningslinjer for dekompenaseret cirrose, som også rapporterer en årlig risiko på 5-7 % [34]. Medicinrådet anvender en transitionssandsynlighed på 1,5 % svarende til 45 % over 10 år, da dette vurderes at være mere klinisk plausibelt end ansøgers estimat samt væsentlig tættere på estimaterne fra de kliniske registerstudier og EASL's kliniske retningslinjer. Estimatet har stor betydning for analysens resultat, og da det samtidig er behæftet med usikkerhed, udfører Medicinrådet følsomhedsanalyser, hvor transitionssandsynligheder på hhv. 1 % og 2,6 % testes som en nedre og øvre grænse (se afsnit 4.6.2).

I ansøgers model antages det, at sandsynligheden for at gå fra pre-LT til LT-stadiet er 10,21 %. Medicinrådet vurderer, at den mediane ventetid på levertransplantation i Danmark er ca. 6 måneder svarende til 29,29 % pr. modelcyklus. Medicinrådet erstatter derfor ansøgers transitionssandsynlighed med en transitionssandsynlighed på 29,29 %.

Den gennemsnitlige varighed i modellens helbredsstadier, samt den samlede behandlingsvarighed for elafibranor og UDCA i Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 15.

Tabel 15. Modelleret gennemsnitlig varighed i modellens helbredsstadier i Medicinrådets hovedanalyse

	Elafibranor	UDCA
Behandlings varighed	■	■
MILD	■	■
MOD	■	■
HØJ	■	■



	Elafibranor	UDCA
DCC	■	■
HCC	■	■
Pre-LT	■	■
LT	■	■
Post-LT	■	■
PBC-tilbagefald	■	■
Død	■	■

4.2.3 Overdødelighed

Ansøger antager, at der er overdødelighed forbundet med biomarkørstadiet HØJ og samtlige stadier relateret til svær leversygdom. Overdødeligheden for HØJ-stadiet er baseret på en klinisk ekspertvurdering, imens overdødelighederne for stadierne for svær leversygdom er baseret på en tidligere model anvendt til vurdering af OCA til samme indikation hos NICE (TA443). Estimerne for overdødelighederne samt tilhørende referencer er præsenteret i Tabel 16.

Tabel 16. Årlig overdødelighed fordelt på helbredsstadier

Helbredsstadie	Overdødelighed (årlig (absolut))	Reference
MILD	Ingen overdødelighed	Klinisk ekspertvurdering fra NICE TA443
MOD	Ingen overdødelighed	Klinisk ekspertvurdering fra NICE TA443
HØJ	1,2 %	Klinisk ekspertvurdering
DCC	4,2 %	NICE TA443
HCC	10,2 %	NICE TA443
Pre-LT	2,2 %	NICE TA443
LT	18,9 %	NICE TA443
Post-LT	1,5 %	NICE TA443
Tilbagefald PBC	2,2 %	NICE TA443

Medicinerådets vurdering af overdødelighed

Medicinerådet bemærker, at ansøgers antagelse om, at biomarkørstadiet HØJ bør tilskrives en overdødelighed, udelukkende er baseret på en klinisk ekspertvurdering.

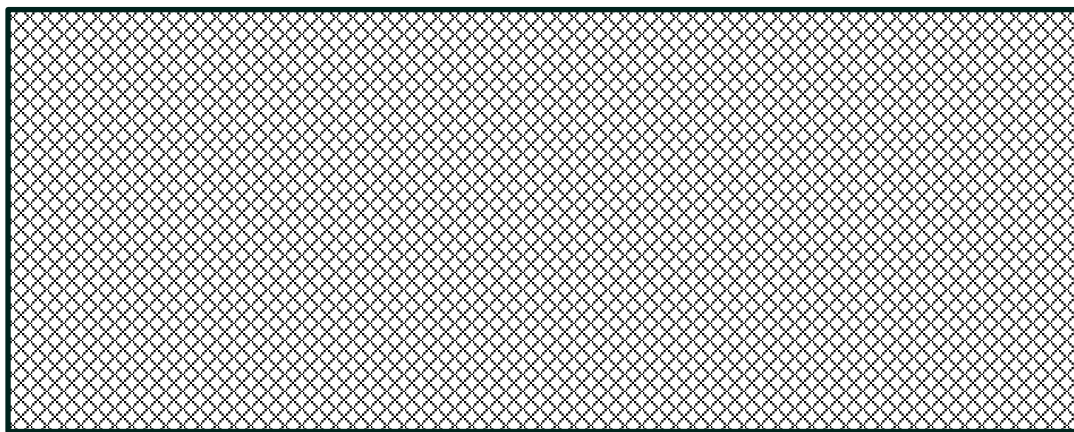


Medicinerådet vurderer, at den primære årsag til den potentielle overdødelig i HØJ-stadiet kan tilskrives den højere risiko for progression til svær leversygdom, som allerede er reflekteret i modellen. Derfor ekskluderer Medicinerådet overdødeligheden relateret til biomarkørstadiet HØJ fra hovedanalysen. Medicinerådet belyser betydningen af dette i en følsomhedsanalyse i afsnit 4.6.2.

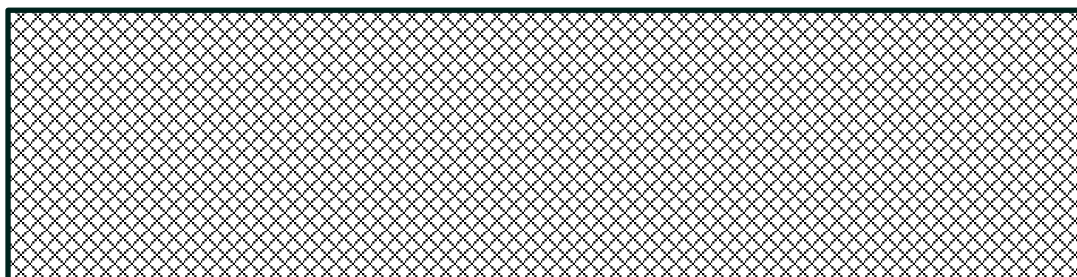
Derudover har det ud fra ansøgers referencer været vanskeligt at identificere de originale studier, som de resterende risici for overdødelig er estimeret ud fra, hvorved Medicinerådet ikke har kunnet verificere disse. Overdødelighed for de pågældende stadier har ikke en væsentlig betydning for analysens resultat, og Medicinerådet anvender derfor overdødeligheden forbundet med stadierne for svær leversygdom.

4.2.4 Ekstrapolering af behandlingsfrafald

Ansøger vælger at ekstrapolere behandlingsfrafald i forbindelse med elafibranor baseret på parametriske ekstrapolationsmodeller. Den fordeling, der ifølge AIC, BIC og det visuelle fit bedst matcher ansøgers Kaplan-Meier kurve for behandlingsfrafald, er en eksponentiel-fordeling. Dertil har ansøger anvendt en klinisk ekspertvurdering til at vurdere, hvilken fordeling der ud fra et klinisk perspektiv anses for at være den mest klinisk plausible. Den kliniske ekspert vurderer, at enten en eksponentiel eller en Gompertz-fordeling vil være bedst til at ekstrapolere behandlingsfrafaldet, da frafald hovedsageligt vil forekomme i starten af behandling grundet bivirkninger eller manglende effekt. Ansøger vælger på baggrund af en samlet vurdering at ekstrapolere behandlingsfrafaldet med en Gompertz-fordeling. Ekstrapoleringerne fremgår af [redacted] og [redacted].



Figur 6. Ekstrapolering af behandlingsfrafald baseret på parametriske fordelinger samt observeret Kaplan-Meier-data



Figur 7. Gompertz fordelingen til ekstrapolering af behandlingsfrafald samt observeret Kaplan-Meier-data

Medicinerådets vurdering af ekstrapolering af behandlingsfrafald

Medicinerådet vurderer, at anvendelsen af Gompertz-fordelingen til ekstrapolering kan have underestimeret det faktiske behandlingsfrafald. Ved brug af Gompertz-fordelingen til ekstrapolering antages det, at ca. 66% af patienterne vil være i behandling med elafibranor fra 18 til 50 år efter behandlingsstart. Medicinerådet vurderer, at det er klinisk plausibelt, at frafaldet vil være størst ved behandlingens begyndelse, som følge af bivirkninger og manglende effekt, men på trods af dette vurderer Medicinerådet, at man stadig vil se et større frafald fra behandlingen over tid end Gompertz-fordeling tilsiger. Derfor anvender Medicinerådet i stedet en lognormal-fordeling. Betydningen af denne ændring testes i en følsomhedsanalyse i afsnit 4.6.2.

4.2.5 Hudkløe

Hudkløe er et velkendt symptom ved PBC, og derfor inkluderer ansøger hudkløe som et separat ledsagesymptom i den sundhedsøkonomiske model. Dette symptom kan forekomme i alle helbredsstadier og er opdelt i tre forskellige sværhedsgrader: ingen hudkløe, mild hudkløe og klinisk signifikant hudkløe (CS hudkløe). Grænseværdierne for de tre kategorier er baseret på PBC-40 (se afsnit 2.4.7) og fremgår af Tabel 17.

Tabel 17. Definition på hudkløe sværhedsgrader

Kategori	Definition
Ingen hudkløe	PBC-40 kløe domæne score = 0
Mild hudkløe	PBC-40 kløe domæne score ≥ 1 to < 7
CS hudkløe	PBC-40 kløe domæne score ≥ 7

Ændringen i patientfordelingerne til de tre hudkløe-sværhedsgrader for elafibranor og UDCA over 12 måneder er baseret på patienternes PBC-40 scorer i ELATIVE-studiet. Fra studiets afslutning ved cyklus 4 (12 måneder) antager ansøger, at fordelingen af patienter til de tre sværhedsgrader er konstant for den resterende del af tidshorisonten. Fordelingen af patienterne til de forskellige kategorier i modellens tidshorisont fremgår af Tabel 18.



Tabel 18. Fordeling af hudkløesværhedsgrad (elafibranor og UDCA)

Tidspunkt	Elafibranor			UDCA		
	Ingen hudkløe	Mild hudkløe	CS hudkløe	Ingen hudkløe	Mild hudkløe	CS hudkløe
3 måneder (cyklus 1)	■	■	■	■	■	■
6 måneder (cyklus 2)	■	■	■	■	■	■
9 måneder (cyklus 3)	■	■	■	■	■	■
12+ måneder (Cyklus ≥ 4)	■	■	■	■	■	■

Medicinrådets vurdering af hudkløe

Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagelse om, at patientfordelingen til de forskellige sværhedsgrader af hudkløe efter 12 måneder vil forblive konstant for den resterende del af tidshorisonten, repræsenterer en simplificeret version af den kliniske virkelighed, da det hermed b.la. antages, at hudkløe er uafhængigt af patienternes leversygdom. På trods af usikkerheden, omkring estimeringen, inkluderer Medicinrådet hudkløe i hovedanalysen for at belyse, at hudkløe anses for at have en betydelig påvirkning på patienter med PBC.

4.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I ELATIVE blev der indsamlet EQ-5D-5L livskvalitet data ved uge 0, 4, 13, 26, 39 og 52 i den fælles dobbeltblindede periode og uge 78 og 104 i den variable dobbeltblindede periode (se afsnit 2.2.1 og Figur 2). Derudover blev EQ-5D-5L spørgeskemaet udfyldt af patienterne maksimalt 13 uger efter sidste besøg og under den efterfølgende open-label opfølgingsperiode. Ansøger har dog kun rapporteret og anvendt data fra den fælles dobbeltblindede periode (til og med uge 52). Besvarelsesprocenter ved hvert opfølgningstidspunkt i den fælles dobbeltblindede periode fremgår af Tabel 19.

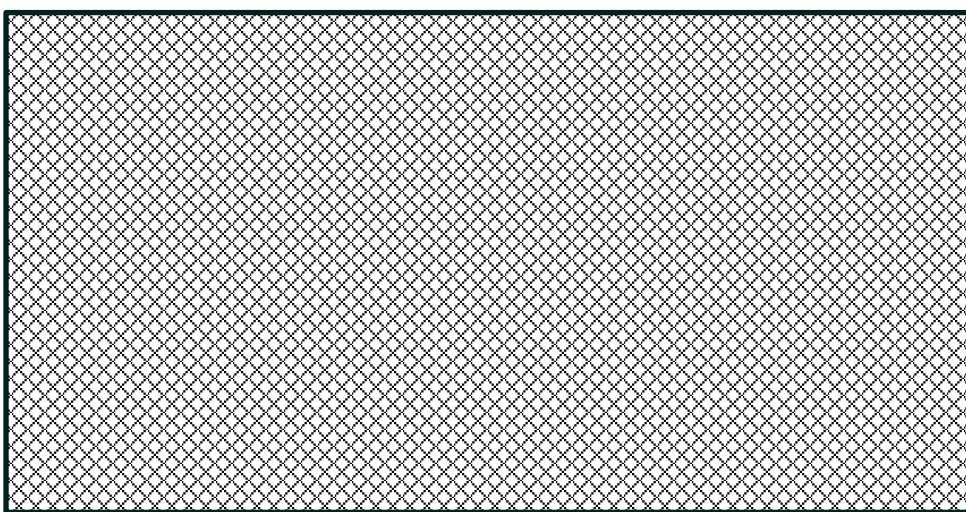
Tabel 19. Oversigt over manglende data og antal besvarelser (EQ-5D-5L) for den fælles dobbeltblindede periode

Tidspunkt	HRQoL population n	Missing n (%)	Forventet antal besvarelser n	Bevarelser n (%)
Elafibranor				
Baseline	■	■	■	■
Uge 13	■	■	■	■
Uge 26	■	■	■	■



Tidspunkt	HRQoI population n	Missing n (%)	Forventet antal besvarelser n	Bevarelser n (%)
Uge 39				
Uge 52				
Placebo				
Baseline				
Uge 13				
Uge 26				
Uge 39				
Uge 52				

Ansøger har udregnet gennemsnitlig nytteværdi baseret på danske præferencevægte i hhv. elafibranor- og placebo-armen til hvert opfølgningstidspunkt indtil uge 52 ().



Figur 8. Gennemsnitlig nytteværdi for patienter behandlet med elafibranor (grøn) og placebo (grå) udregnet pba. EQ5D5L besvarelser og danske præferencevægte under de første 52 ugers dobbeltblindede opfølgning.

Der var ikke statistisk signifikant forskel mellem den gennemsnitlige nytteværdi for patienter behandlet med elafibranor og patienter behandlet med placebo ved nogen af opfølgningstidspunkterne. Ansøger har desuden rapporteret ændringer fra baseline målt ved EQ-VAS for samme opfølgningsperiode. Heller ikke her var der statistisk signifikant forskel på udviklingen i de to studiearme med en placebojusteret forskel fra baseline for elafibranor på ().

Ansøger har udregnet stadiespecifikke nytteværdier for biomarkørstadiene MILD, MOD og HØJ baseret på både danske og engelske præferencevægte. De øvrige helbredsstadier



er ikke repræsenteret i ELATIVE, og der er derfor ikke data fra studiet til at udregne disse. Ansøger har estimeret de stadiespecifikke nytteværdier for MILD-, MOD- og HØJ-stadierne ved en regressionsanalyse af EQ-5D-5L besvarelserne baseret på en '*linear mixed effect model for repeated measures*'. Modellen inkluderer helbredsstadierne som '*fixed effect components*'. Derudover inkluderede ansøger graden af hudkløe som kovariat, da dette kan variere uafhængigt af helbredsstadiet. Ansøger inkluderede hudkløe baseret på patienternes PBC-40 hudkløe-domæne besvarelser (se afsnit 2.4.7). De estimerede værdier fra ansøgers regressionsanalyse er opsummeret i Tabel 20. De resulterende stadiespecifikke nytteværdier samt faldet i nytte ved hudkløe er opsummeret i Tabel 21.

Tabel 20. Resultater af regressionsanalysen for den samlede population ved brug af danske præferencevægte

Regressionsparameter		SE
MILD uden hudkløe	████	████
MOD	████	████
HØJ	████	████
Mild kløe	████	████
CS kløe	████	████

Tabel 21. Nytteværdier fra regressionsanalysen ved brug af danske præferencevægte

Nytteværdi	
MILD	████
MOD	████
HØJ	████
Fald i nytte som følge af hudkløe i helbredsstadierne	
Ingen kløe	████
Mild kløe	████
CS kløe	████

Ansøger vælger at udelade studiedata fra analysen, da der ikke var statistisk signifikante forskelle mellem nytteværdierne relateret til biomarkørstadierne. Ansøger påpeger, at tidligere studier har indikeret eller antaget forskelle, men ansøger specificerer ikke dette yderligere. Desuden argumenterer ansøger for, at der ikke var tilstrækkelige studiedata



til at estimere stadiespecifikke nytteværdier for DCC-, HCC- eller LT-stadierne. Ansøger ønskede ikke at kombinere observerede studiedata, omregnet med danske præferencevægte, med værdier fra litteraturen, som er baseret på britiske præferencevægte.

Ansøger vælger i stedet at basere alle stadiespecifikke nytteværdier på ekstern litteratur, estimeret med britiske præferencevægte, som beskrevet nedenfor (afsnit 4.3.1), men bibeholder fald i nytte ved hhv. mild og klinisk signifikant hudkløe, udledt fra ELATIVE og danske præferencevægte, som beskrevet ovenfor.

4.3.1 Litteraturbaserede nytteværdier

4.3.1.1 Stadiespecifikke nytteværdier

I ansøgers base-case er der benyttet litteraturbaserede nytteværdier med udgangspunkt i britiske præferencevægte. Ansøger har hovedsageligt baseret de stadiespecifikke nytteværdier på en tidligere model, der blev brugt til vurdering af sofosbuvir til behandling af kronisk hepatitis C hos NICE (TA330) [35]. Modellen var oprindeligt baseret på tidligere teknologivurderinger for hepatitis C-behandlinger, med udgangspunkt i den britiske undersøgelse af mild kronisk hepatitis C af Wright et al. 2006 [30]. Dertil er nytteværdierne for sygdomsstadierne MILD og MOD baseret på et amerikansk studie, der mellem 1997 til 1998 har målt nytteværdier for patienter med kronisk leversygdom [36]. Derudover er de stadiespecifikke nytteværdier, der er anvendt i den sundhedsøkonomiske model, baseret på en blanding af måleinstrumenter bestående af 'Health Utility Index' (HUI) og EQ-5D-5L. Tabel 22 viser en oversigt over de stadiespecifikke nytteværdier samt tilhørende referencer, måleinstrumenter og præferencevægte, som ansøger inkluderer i den sundhedsøkonomiske model.

Tabel 22. Stadiespecifikke nytteværdier i ansøgers analyse

HRQoL	95 % CI	Instrument	Præferencevægte	Reference
MILD	0,87	HUI	UK	Cholestatic disease utility rapporteret i Younossi et. al. 2001 [36]
MOD	0,84 [0,39; 1,00]	HUI	UK	Cholestatic disease utility rapporteret i Younossi et. al. 2001 [36]
HØJ	0,55 [0,33; 0,76]	EQ-5D-5L	UK	Wright et. al 2006 [30]
DCC	0,38 [0,24; 0,53]	EQ-5D-5L	UK	Wright et. al 2006 [30]
HCC	0,45 [0,28; 0,63]	EQ-5D-5L	UK	Wright et. al 2006 [30]



HRQoL	95 % CI	Instrument	Præferencevægte	Reference
Pre-LT	0,38 [0,24; 0,53]	EQ-5D-5L	UK	Wright et. al 2006 [30]
LT	0,57 [0,34; 0,78]	EQ-5D-5L	UK	Wright et. al 2006 [30]
Post-LT	0,67 [0,39; 0,90]	EQ-5D-5L	UK	Wright et. al 2006 [30]
PBC-tilbagefald	0,67 [0,39; 0,90]	EQ-5D-5L	UK	Wright et. al 2006 [30]

Medicinrådets vurdering af stadiespecifikke nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at det ikke er meningsfuldt at anvende ekstern litteratur til at estimere nytteværdier for de helbredsstadier, hvor der er tilgængelig EQ-5D-5L data fra ELATIVE. Data fra ELATIVE har en højere validitet, da data stammer fra samme studiepopulation som modelforløbene er baseret på, og Medicinrådet ser ingen grund til at betvivle, at data fra ELATIVE ikke er repræsentative for den undersøgte patientpopulation. Tværtimod var der en høj besvarelsesprocent i begge studiearme, og EQ-5D-5L data er konsistente med de kliniske data, der viste begrænsede effekter på patientrelaterede effektmål (hudkløe og træthed). Medicinrådet bemærker dog, at alle nytteværdier estimeret i ELATIVE er meget høje () og tilnærmelsesvis lig den almene befolknings estimerede nytteværdi. Derudover bemærker Medicinrådet, at der er væsentlig forskel mellem nytteværdierne, som ansøger anvender i modellen og nytteværdierne baseret på data fra ELATIVE. Dette gælder specielt for biomarkørstadiet HØJ, hvor ansøger benytter en nytteværdi på 0,55, hvorimod data fra ELATIVE viser en nytteværdi på . Dertil har Medicinrådet fundet nyere evidens, der angiver en nytteværdi for HØJ-stadiet på 0,717 [37]. Medicinrådet bemærker også, at forskellen mellem MILD-, MOD- og HØJ-stadierne alene er defineret ved biomarkørforskelle, og Medicinrådet finder det ikke plausibelt, at en ændring i bilirubin eller leverens stivhedsgrad alene skulle medføre et så markant fald i nytteværdi, som ansøger estimerer på baggrund af ekstern litteratur.

Medicinrådet vurderer desuden, at der generelt er usikkerhed omkring overførbareheden af de litteraturbaserede nytteværdier til dansk klinisk praksis. Dette skyldes, at nytteværdierne er estimeret i andre patientpopulationer (kronisk hepatitis C), hvor helbredsstadierne ikke nødvendigvis er defineret på tilsvarende vis, og hvor patientpopulationen varierer fra den aktuelle patientpopulation. Dertil er der anvendt præferencevægte, som er baseret på den britiske befolkning fremfor den danske [34].

Det er ikke muligt at anvende data fra ELATIVE til at estimere nytteværdier for stadierne med svær leversygdom (DCC, HCC og LT-stadierne), da patienterne ikke oplevede disse stadier i løbet af studiet. Medicinrådet bemærker, at nytteværdierne for stadierne af svær leversygdom er baseret på ældre kilder og vurderes at ligge i den lave ende af, hvad der anses for klinisk plausibelt.



Medicinrådet bemærker især, at det ikke virker klinisk plausibelt, at patienter i post-LT-stadiet har samme helbredsrelaterede livskvalitet som patienter, der har fået tilbagefald af PBC.

På baggrund Medicinrådets vurdering om, at der er flere væsentlige usikkerheder forbundet med de anvendte nytteværdier i ansøgers model, vælger Medicinrådet at inkludere de nytteværdier, som ansøger estimerer på baggrund af ELATIVE-studiet med udgangspunkt i danske præferencevægte for biomarkørstadierne i hovedanalysen. Da patienterne i ELATIVE ikke oplevede stadierne for svær leversygdom har det ikke været muligt at estimere nytteværdier for disse stadier på baggrund af studiedata. Derfor anvender Medicinrådet de nytteværdier, som ansøgeren har inkluderet i modellen for stadierne med svær leversygdom i hovedanalysen, på trods af de nævnte usikkerheder, i mangel på et bedre alternativ. Tabel 23 viser de stadiespecifikke nytteværdier, som er inkluderet i Medicinrådets hovedanalyse.

Tabel 23. Oversigt over stadiespecifikke nytteværdier anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Helbredsstadie	Nytteværdi	Instrument	Præferencevægte	Reference
MILD		EQ-5D-5L	DK	ELATIVE
MOD		EQ-5D-5L	DK	ELATIVE
HØJ		EQ-5D-5L	DK	ELATIVE
DCC	0,38	EQ-5D-5L	UK	Wright et. al 2006 [30]
HCC	0,45	EQ-5D-5L	UK	Wright et. al 2006 [30]
Pre-LT	0,38	EQ-5D-5L	UK	Wright et. al 2006 [30]
LT	0,57	EQ-5D-5L	UK	Wright et. al 2006 [30]
Post-LT	0,67	EQ-5D-5L	UK	Wright et. al 2006 [30]
PBC-tilbagefald	0,67	EQ-5D-5L	UK	Wright et. al 2006 [30]

4.3.2 Fald i nytte

Ansøger har inkluderet et fald i nytte relateret til hudkløe som ledsagesymptom i tillæg til det fald i nytte (uddybnet i afsnit 4.3), som ansøger antager vil forekomme i forbindelse med hudkløe som bivirkning. For at minimere risikoen for dobbelttælling antager ansøger, at det fald i nytte, der er forbundet med hudkløe som et ledsagesymptom, gælder gennem hele tidshorisonten. I modsætning inkluderes faldet i nytte, der er forbundet med hudkløe som bivirkning, kun i den første behandlingscyklus i modellen. Ansøger antager endvidere, at der er et fald i nytte forbundet med bivirkningerne urinvejsinfektion og træthed. Faldet i nytte er baseret på en klinisk ekspertvurdering, et amerikansk studie, der har undersøgt livskvaliteten hos kvinder mellem 18 og 40 år med



akut ukompliceret cystitis, samt NICE's vurdering af Dostarlimab til tidligere behandlet fremskreden eller tilbagevendende endometriecancer (TA779). Faldet i nytte i denne vurdering var oprindeligt baseret på et britisk studie, der havde til formål at estimere britiske præferencebaserede nytteværdier for forskellige stadier af ikke-småcellet lungekræft samt forskellige grader af III-IV toksicitet, der almindeligvis er forbundet med kemoterapibehandling [38][39]. Fald i nytte for de inkluderede bivirkninger er baseret på UK præferencevægte samt måleinstrumenterne SF-36, EQ-5D og en klinisk ekspertvurdering. De inkluderede fald i nytteværdier fremgår af Tabel 24.

Tabel 24. Fald i nytte

Kategori	Fald i nytte	Instrument	Præferencevægte	Reference
Mild kløe	■	EQ-5D-5L	DK	ELATIVE
Klinisk signifikant hudkløe	■	EQ-5D-5L	DK	ELATIVE
AE – hudkløe	-0,11	NA	UK	Klinisk ekspertvurdering
AE – urinvejsinfektion	-0,06	SF-36	UK	Abrahamian et. al. 2011 [38]
AE – træthed	-0,07	EQ-5D	UK	Nafees et al. 2008 [39]

Medicinrådets vurdering af fald i nytte

Medicinrådet vurderer, at betydningen af hudkløe på patienternes helbredsrelaterede livskvalitet er tilstrækkeligt belyst i de to sværhedsgradsstadier for hudkløe: mild hudkløe og klinisk signifikant hudkløe. For at undgå dobbelttælling af kløens betydning på patienternes helbredsrelaterede livskvalitet ekskluderer Medicinrådet faldet i nytte, som ansøgeren antager er relateret til hudkløe som bivirkning fra hovedanalysen. Desuden vurderer Medicinrådet, at faldet i nytte relateret til urinvejsinfektion og træthed er forbundet med flere usikkerheder (andre patientpopulationer og en blanding af måleinstrumenter). Medicinrådet ekskluderer derfor fald i nytte relateret til urinvejsinfektion og træthed grundet den væsentlige usikkerhed ved estimererne. Dette har minimal betydning for analysens resultat.

4.4 Omkostninger

4.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP). Ansøger medtager ikke lægemiddelspild, idet behandlingerne administreres oralt. Dosis er baseret på en fast dosis svarende til 80 mg elafibranor og 991,20 mg UDCA. Dosis for UDCA er baseret på den mediane total daglige dosis i ELATIVE.



I modellen antager ansøger, at 95% af patienterne vil modtage elafibranor i tillæg til UDCA behandling imens 5% vil modtage elafibranor som monoterapi baseret på ELATIVE.

Ansøger antager en compliance rate svarende til 93,2 % for behandling med elafibranor. Compliance raten for elafibranorbehandling er baseret på den gennemsnitlige kumulative dosis fra ELATIVE-studiet. Ansøger antager en compliance rate på 100 % for UDCA behandling. Denne antagelse begrundes af ansøger med, at den gennemsnitlige UDCA dosis pr. dag blev hentet fra patienter ved baseline i ELATIVE, hvorfor ansøger ikke finder det nødvendigt at tage højde for overholdelse ud over dette. Ansøger medtager ikke dosisjusteringer i modellen.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger og dosis, men anvender en compliance rate på 100 % for begge behandlingsarme. Medicinrådet udskifter AIP for UDCA med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP). For elafibranor anvendes AIP, da virksamheden ikke har tilbudt en rabat.

Tabel 25. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse ([måned, år])

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Elafibranor	80 mg	30	35.556,93 (AIP)	Medicinpriser
UDCA	250 mg	100	■ (SAIP)	Amgros

4.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer ikke omkostninger forbundet med administration af elafibranor og UDCA på hospitalet, da begge behandlinger bliver administreret oralt.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration og medtager derfor ikke administrationsomkostninger i hovedanalysen.

4.4.3 Hospitalsomkostninger

4.4.3.1 Stadiespecifikke hospitalsomkostninger

Ansøger antager, at patienterne har behov for diverse sundhedsydelser på hospitalet i forbindelse med monitorering og behandling af deres sygdom afhængigt af, hvilket helbredsstadium patienterne befinder sig i. Ansøger baserer sine antagelser vedr. frekvens for diverse sundhedsydelser på en kombination af en dansk klinisk ekspertvurdering, en tidligere model anvendt til vurdering af OCA til samme indikation hos NICE (TA443), en vurdering af OCA til progressiv familiær intrahepatisk kolestase hos NICE (HST17), en sundhedsøkonomisk analyse af PBC fra Storbritannien (Rice et. al. 2021) samt en publiceret Markov-model for mild kronisk hepatitis C (Wright et. al. 2006) [30,40,41]. I



vurderingen af OCA til samme indikation hos NICE antages det, baseret på en klinisk ekspertvurdering, at omkostningerne relateret til patienter i biomarkørstadiet HØJ vil svare til 50% af omkostningerne forbundet med DCC-stadiet. Ansøger antager desuden, at hospitalsomkostninger forbundet med tilbagefald af PBC vil svare til omkostningerne for biomarkørstadiet HØJ, da det ikke har været muligt at fremskaffe data for dette helbredsstadie. De sundhedsydelse, der indgår i monitoreringen af de forskellige stadier, samt de referencer, som ansøgeren anvender til at estimere omkostninger og frekvenser, fremgår af bilag 9.2.

Ansøger medtager omkostninger forbundet med immunosuppression i forbindelse med levertransplantation og post levertransplantation. Omkostningerne forbundet hertil fremgår i detaljer i Tabel 26.

Tabel 26. Omkostninger forbundet med immunosuppression

Lægemiddel	Dosis pr. dag (mg)	Mg/enhed	Enhed/pakning	Omkostning/pakning (SAIP)	Reference
Mycophenolate Mofetil	3.000	180	120	■	Medicinrådet Enhedsomkostningskatalog 2024 [42]
Tacrolimus	Mdr. 0-3: 0,12	1	50	■	Medicinrådet Enhedsomkostningskatalog 2024 [42]
	Mdr. 3-6: 0,09				
	Mdr. 6-9: 0,08				
	Mdr. 9-12: 0,07				
Prednisolone	Mdr. 0-3: 15	5	300	■	Medicinrådet Enhedsomkostningskatalog 2024 [42]
	Mdr. 3-6: 7,5				

Medicinrådets vurdering af stadiespecifikke hospitalsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at de sundhedsydelse og frekvenser, som ansøger inkluderer for de stadiespecifikke hospitalsomkostninger, ikke er repræsentative for dansk klinisk praksis. Hospitalsomkostningerne relateret til HØJ-stadiet er væsentlig overestimerede grundet en betydelig for høj antaget indlæggelsesrate. Derudover finder Medicinrådet det ikke klinisk plausibelt at antage, at pre-LT-stadiet ikke er behæftet med hospitalsomkostninger. Medicinrådet vurderer derfor, at patienter i pre-LT-stadiet vil have samme omkostninger som patienter i DCC-stadiet.

Endelig bemærker Medicinrådet, at kræftbehandling ikke er inkluderet i HCC stadiet. De inkluderede omkostninger i HCC-stadiet er dog samlet set høje i forhold til, hvad der kan forventes for et HCC patientforløb, inkl. kræftbehandlinger. Da ændringer heri har



minimal betydning for analysens resultat, vælger Medicinrådet ikke at ændre ansøgers antagelse om at ekskluderer kræftbehandlinger i HCC-stadiet.

Medicinrådet tilpasser frekvenser, sundhedsydelser samt DRG-takster, så de i højere grad afspejler dansk klinisk praksis. De stadiespecifikke hospitalsomkostninger, som Medicinrådet anvender i hovedanalysen, er vist i Tabel 27. Til sammenligning kan ansøgers estimerede hospitalsomkostninger findes i bilag 9.2. Omkostninger til blodprøver er inkluderet i DRG-taksten for ambulante besøg. Derfor ekskluderer Medicinrådet separate omkostninger til blodprøver fra hovedanalysen for at undgå dobbelttælling.

Tabel 27. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Sundhedsydelse	Frekvens pr. cyklus (3 mdr.)	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde enhedsomkostning
MILD			
Blodprøve	0,25	1.947	DRG 2024: 07MA98MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
MOD			
Blodprøve	0,25	1.947	DRG 2024: 07MA98MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
HØJ			
Endoskopi	0,8	18.593	DRG-takster 2024: 08MP55 (Endoskopi/artroskopi, øvrige)
Lever biopsi	0,01	5.242	DRG-takster 2024: 05PR02 (Nålebiopsi på kar el. Lymfesystem)
Ambulante besøg - Læge (speciallæge- ledet)	0,67	1.947	DRG 2024: 07MA98MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
DCC			
Indlæggelse	0,75	31.847	DRG 2024: 07MA14 (Observation for sygdom i lever, galdeveje eller bugspytkirtel u. endoskopi)
TIPPS	0,04	96.530	DRG-takster 2024: 07MP08 (Andre operationer på lever, galdeveje og bugspytkirtel)



Sundhedsydelse	Frekvens pr. cyklus (3 mdr.)	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde enhedsomkostning
Hepatiske angiografier (før og efter kontrast)	0,05	17.173	DRG-takster 2024: 30PR12 (Angiografi)
Endoskopi	0,57	18.593	DRG-takster 2024: 08MP55 (Endoskopi/artroskopi, øvrige)
Ambulante besøg – Læge (speciallæge- ledet)	1,34	1.947	DRG 2024: 07MA98MDC07 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
HCC			
Indlæggelse	3	31.847	DRG 2024: 07MA14 (Observation for sygdom i lever, galdeveje eller bugspytkirtel u. endoskopi)
Hepatiske angiografier (før og efter kontrast)	0,16	17.173	DRG-takster 2024: 30PR12 (Angiografi)
Endoskopi	0,12	18.593	DRG-takster 2024: 08MP55 (Endoskopi/artroskopi, øvrige)
Lever biopsi	0,08	5.242	DRG-takster 2024: 05PR02 (Nålebiopsi på kar el. Lymfesystem)
Ambulante besøg – Læge (speciallæge- ledet)	2,00	1.947	DRG 2024: 07MA98MDC07 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Pre-LT			
Indlæggelse	0,75	31.847	DRG 2024: 07MA14 (Observation for sygdom i lever, galdeveje eller bugspytkirtel u. endoskopi)
TIPPS	0,04	96.530	DRG-takster 2024: 07MP08 (Andre operationer på lever, galdeveje og bugspytkirtel)
Hepatiske angiografier	0,05	17.173	DRG-takster 2024: 30PR12 (Angiografi)



Sundhedsydelse	Frekvens pr. cyklus (3 mdr.)	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde enhedsomkostning
(før og efter kontrast)			
Endoskopi	0,57	18.593	DRG-takster 2024: 08MP55 (Endoskopi/artroskopi, øvrige)
Ambulante besøg – Læge (speciallæge- ledet)	1,34	1.947	DRG 2024: 07MA98 MDC07 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
LT			
Udredning levertransplan- tation	1,00	176.002	DRG 2024: 07MP01 Bugspytkirtel- og leveroperationer samt udredning for levertransplantation
Levertrans- plantation	1,00	837.199	DRG 2024: 26MP06 Levertransplantation
Post-LT (Første 2 år)	1,00	122.375	2016 Folkhälsomyndigheten (svensk) rapport: Hepatit B- vaccination som ett särskilt vaccinationsprogram. 70000 første år + 40000 andet år Omkostninger konverteret fra SEK til DKK og justeret for inflation. [43]
LT immuno- suppression (første år)	1,00	53.792	Se Tabel 26
Post-LT			
LT immuno- suppression (resterende år)	1,00	53.792	Se Tabel 26
Post-LT (årlig omkostning)	0,25	44.500	2016 Folkhälsomyndigheten (svensk) rapport: Hepatit B- vaccination som ett särskilt vaccinationsprogram. 70000 første år + 40000 andet år Omkostninger konverteret fra SEK til DKK og justeret for inflation. [43]
PBC-tilbagefald			



Sundhedsydelse	Frekvens pr. cyklus (3 mdr.)	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde enhedsomkostning
LT immuno-suppression (resterende år)	1,00	53.792	Se Tabel 26
Post-LT (årlig omkostning)	0,25	44.500	2016 Folkhälsomyndigheten (svensk) rapport: Hepatit B-vaccination som ett särskilt vaccinationsprogram. 70000 første år + 40000 andet år Omkostninger konverteret fra SEK til DKK og justeret for inflation. [43]

4.4.3.2 Hospitalsomkostninger forbundet med hudkløe

Ansøger antager, at patienterne, der oplever hudkløe, går til ambulante besøg på hospitalet ved en overlæge to til tre gange om året afhængig af sværhedsgraden af deres hudkløe. Dertil antager ansøger, at patienterne får foretaget blodprøver på hospitalet en til tre gange om året afhængig af sværhedsgraden af hudkløen. Ansøger baserer sine antagelser vedr. frekvens for monitorering på en tidligere model anvendt til vurdering af OCA til samme indikation hos NICE. Ansøger anvender timeprisen for en overlæge fra Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8 til at estimere omkostningerne forbundet med ambulante besøg på sygehuset. For at estimere omkostninger forbundet med blodprøver anvender ansøger Rigshospitalet labportal som reference [44]. De anvendte enhedsomkostninger samt frekvenser fremgår af Tabel 28.

Tabel 28. Omkostninger til monitorering af hudkløe anvendt i ansøgers hovedanalyse

Hudkløe sværhedsgrad	Frekvens pr. år	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Mild hudkløe			
Ambulant besøg (overlæge)	1	1.044	Timepris for overlæge – Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8 [42]
Ambulant besøg opfølgning (overlæge)	1	1.044	Timepris for overlæge – Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8 [42]
Blodprøve	1	126	Rigshospitalet labportal[44]



Hudkløe sværhedsgrad	Frekvens pr. år	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
CS hudkløe	Ambulant besøg (overlæge) 2	1.044	Timepris for overlæge – Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8 [42]
	Ambulant besøg opfølgning (overlæge) 3	1.044	Timepris for overlæge – Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8 [42]
	Blodprøve 1	126	Rigshospitalet labportal [44]

Ud over de ovennævnte hospitalsomkostninger, antager ansøger, at patienterne, der oplever hudkløe, modtager medicinsk behandling. Andelen af patienterne, som oplever hudkløe og har behov for medicinsk behandling, er udelukkende baseret på en klinisk ekspertvurdering.

Tabel 29. Omkostninger til medicinsk behandling af hudkløe

Lægemiddel	Frekvens pr. dag	Lægemiddel pris (SAIP) [DKK]	Andel af patienterne med behov for behandling - elafibranor	Andel af patienterne med behov for behandling - UCDA
Rifampicin	1 x 600 mg	■	50 %	50 %
Cholestyramine	1 x 4.000 mg	■	50 %	50 %

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger forbundet med hudkløe

Medicinrådet vurderer at frekvenser samt enhedsomkostninger for monitorering af hudkløe hos patienter med PBC ikke stemmer overens med dansk klinisk praksis. Derfor tilpasser Medicinrådet frekvenser og enhedsomkostninger til dansk klinisk praksis jf. Tabel 30. Omkostninger til blodprøver er inkluderet i DRG-taksten for ambulante besøg. Derfor ekskluderer Medicinrådet separate omkostninger til blodprøver fra hovedanalysen for at undgå dobbelttælling. Medicinrådet vurderer, at den medicinske behandling af hudkløe, som ansøger har medtaget i modellen, belyser dansk klinisk praksis og derfor medtages denne i hovedanalysen, men AIP udskiftes med SAIP.



Tabel 30. Hospitalsomkostninger til hudkløe anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Hudkløe stadie	Sundhedsydelse	Frekvens pr. år	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Mild hudkløe	Ambulant besøg	2	1.947	DRG 2024: 07MA98 MDC07 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
CS hudkløe	Ambulant besøg	4	1.947	DRG 2024: 07MA98 MDC07 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år

4.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med henholdsvis elafibranor og UCDA. Ansøger antager, at patienterne kun oplever de inkluderede bivirkninger én gang, hvorfor omkostninger hertil udelukkende bliver medtaget i første cyklus i den sundhedsøkonomiske model.

4.4.4.1 Bivirkningsfrekvenser medtaget i den sundhedsøkonomiske model

Frekvenserne for de inkluderede bivirkninger er baseret på ELATIVE. Standard praksis for inkludering af bivirkningsomkostninger i sundhedsøkonomiske analyser er at medtage bivirkninger, der er klassificeret som grad 3 eller højere, og som forekommer hos mindst 5 % af studiepopulationen. Da der ikke blev påvist bivirkninger, der levede op til standardkravene for inkludering i sundhedsøkonomiske analyser i ELATIVE-studiet, vælger ansøger at medtage bivirkninger af grad 2+, som blev rapporteret i minimum 5% i én af behandlingsarmene. Ansøger vælger at ekskludere COVID-19 som bivirkning, da tidspunktet for studiet faldt sammen med COVID-19-pandemien. Frekvenserne for de inkluderede bivirkninger, som indgår i den ansøgers sundhedsøkonomiske model, fremgår af Tabel 31.

Tabel 31. Bivirkningsfrekvenser anvendt i ansøgers model

Bivirkning	Elafibranor	UCDA	Reference
	Frekvens	Frekvens	
Hudkløe	■	■	ELATIVE
Urinvejsinfektion	■	■	
Træthed	■	■	

4.4.4.2 Omkostninger til bivirkninger

Ansøger medtager bivirkninger i form af hudkløe, urinsvejsinfektioner, samt træthed. Omkostningerne relateret til de enkelte bivirkninger er baseret på en kombination af Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8 og DRG-takster.



Ressourceforbruget og andelen af patienter, der benytter sig af de enkelte ressourcer ved hver bivirkning, er baseret på en tidligere model anvendt til vurdering af OCA til samme indikation hos NICE (TA443), en rapport fra NHS der evaluerer behandling af urinvejsinfektioner (UTI) hos kvinder under 65 år samt ansøgers antagelser. En udspecificering af de enkelte omkostninger ved hver bivirkning samt tilhørende patientandele og referencer kan findes i Tabel 32.

Tabel 32. Omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers model

Bivirkning	Ressource	Andelen af patienter, hvor omkostningen anvendes (%)	Enhedsomkostning eller lægemiddelomkostning (AIP) [DKK]	Kilde patientandel og ressource	Kilde omkostning
Hudkløbe	Besøg hos praktiseren de læge	100 %	1.044		Timepris for overlæge – Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8
	Cholestyramine /327,10 dage	85 %	2.028	Ekspertvurdering fra NICE TA443	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8
	Rifampicin/ 327,10 dage	15 %	1.724		Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8
	Naltrexone/ 327,10 dage	5 %	15.187		Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8
Urinvejsinfektion	Besøg hos praktiseren de læge	83,33 %	1.044	NHS-rapport, der evaluerer behandling af urinvejsinfektioner (UTI) hos kvinder under 65 år	Timepris for overlæge – Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8
	Akutklinik	6,41 %	1.044		Timepris for overlæge – Medicinrådets værdisætning



Bivirkning	Ressource	Andelen af patienter, hvor omkostningen anvendes (%)	Enhedsomkostning eller lægemiddelomkostning (AIP) [DKK]	Kilde patient-andel og ressource	Kilde omkostning
					af enhedsomkostninger version 1.8
	Lægevagt	5,13 %	1.044		Timepris for overlæge – Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8
	Skadestuebesøg	5,13 %	31.847		DRG-takster 2024: 07MP10
Træthed	Ambulant besøg	100 %	1.044	Antagelse fra ansøger	Timepris for overlæge – Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med ansøgers estimering af omkostninger og ressourceforbruget relateret til bivirkninger, som medtages i modellen. Disse usikkerheder beror både på brugen af ekstern litteratur, som er baseret på andre patientgrupper, hvor overførbareheden til patienter med PBC er usikker, samt at flere af kilderne til ressourceforbruget udelukkende er baseret på kliniske ekspertvurderinger. Dertil vurderer Medicinrådet, at overførbareheden af ressourceforbruget relateret til bivirkningerne til dansk klinisk praksis er behæftet med væsentlig usikkerhed. Som resultat af usikkerhederne, samt at inkluderingen af omkostninger til bivirkninger har minimal betydning for analysens samlede resultat, ekskluderer Medicinrådet bivirkningsomkostninger fra hovedanalysen.

4.4.5 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer ikke patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet.

Medicinrådets vurdering af patientomkostning

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang.



4.4.6 Omkostninger til palliativ pleje

Ansøger inkluderer omkostninger relateret til palliativ pleje for patienter i DCC og HCC helbredsstadierne i den sundhedsøkonomiske model. Ansøger benytter et dansk studie, der havde til formål at undersøge sundhedssektorens omkostninger ved pleje i det sidste år før døden hos patienter med ikke-kræftsygdomme og kræftpatienter [45]. De inkluderede omkostninger fremgår af Tabel 33.

Tabel 33. Omkostninger ved palliativ pleje fordelt på helbredsstadier

Helbredsstadie	Omkostning til palliativ pleje (DKK)	Reference
DCC	84.433	Vestergaard et al. 2023. Omkostning per måned omregnet til DKK [45]
HCC	84.433	Vestergaard et al. 2023. Omkostning per måned omregnet til DKK [45]

Medicinerådets vurdering af palliativ pleje

Medicinerådet ekskluderer omkostninger til palliativ behandling i analysen, idet usikkerheden omkring, hvor mange patienter, der modtager palliativ behandling, er stor. Ligeledes kan det være meget forskelligt, hvilken palliativ behandling, som patienterne modtager. Denne ændring vurderes at have minimal betydning for de inkrementelle omkostninger.

4.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 34.

Tabel 34. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinerådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Henvisning
Bevægelsesmulighed i modellen direkte fra MOD til HCC, DCC og pre-LT	Inkluderer bevægelsesmulighed fra MOD til HCC, DCC til Pre-LT	Ekskluderer bevægelsesmulighed fra MOD til HCC og DCC, men inkluderer fra MOD til Pre-LT	4.2.1
Antagelse om, at patienter, der behandles med UDCA alene kun kan opleve forværring af deres sygdom efter cyklus 4	Inkluderer antagelse	Ekskluderer antagelse	4.2.2
Antagelse om, at patienter, der behandles med elafibranor efter cyklus 4	Inkluderer antagelse	Ekskluderer antagelse	4.2.2



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
forbliver i det samme biomarkørstadie indtil progression til svær leversygdom, frafald fra behandling eller død			
Transitionssandsynlighed fra HØJ til DCC	2,60 %	1,5 %	4.2.2
Transitionssandsynlighed fra Pre-LT til LT	10,21 %	29,29 %	4.2.2
Overdødelighed i HØJ-stadiet	Inkluderet	Ekskluderet	4.2.3
Ekstrapolering af behandlingsfrafald	Gompertz	Log-normal	4.2.4
Nytteværdier for biomarkørstadier	Litteraturbaserede nytteværdier baseret på britiske præferencevægte	Nytteværdier fra ELATIVE-studiet baseret på danske præferencevægte	4.3.1.1
Fald i nytte relateret til bivirkninger	Inkluderet	Ekskluderet	4.3.2
Compliance elafibranor	93,2 %	100 %	4.4.1
Frekvenser for monitorering	Baseret på ekstern litteratur fra Storbritannien	Tilpasset til dansk klinisk praksis	Tabel 27
Enhedsomkostninger for monitorering	Blanding af ekstern litteratur og DRG-takster	Tilpasset til passende DRG-takster, hvor det er muligt	Tabel 27
Omkostninger til bivirkninger	Inkluderet	Ekskluderet	4.4.4
Omkostninger til palliativ pleje	Inkluderet	Ekskluderet	4.4.6
Andel af patienter, som ikke tåler eller responderer på UDCA, som vil være kandidater til andenlinjebehandling	■	100 %	5.1
Markedsandel	■	100 %	5.1



4.6 Resultater

4.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse med UDCA alene som komparator

I Medicinrådets hovedanalyse med UDCA alene som komparator estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til [REDACTED] QALY ([REDACTED] leveår), mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger [REDACTED] pr. vundet QALY (ICER).

Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. [REDACTED], hvilket resulterer i en ICER på ca. 3.924.669 DKK/QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 34.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til elafibranor, mens QALY-gevinsten primært drives af, at den gennemsnitlige levetid, der ifølge modellen, forlænges ved behandling med elafibranor sammenlignet med UDCA som monoterapi, da patienter i behandling med elafibranor, ifølge modellen, er længere tid om at progrediere til svær leversygdom.

Tabel 35. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Elafibranor	UDCA	Forskellen
Lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Hospitalsomkostninger	██████████	██████████	██████████
Omkostninger til hudkløe	██████████	██████████	██████████
Totale omkostninger	██████████	██████████	██████████
Totale leveår	██████████	██████████	██████████
Totale QALY	██████████	██████████	██████████
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår			
		Beregnet med AIP: 3.898.171 DKK/leveår	
		Beregnet med SAIP: ██████████ DKK/leveår	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			
		Beregnet med AIP: 3.924.669 DKK/QALY	
		Beregnet med SAIP: ██████████ DKK/QALY	



4.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet deterministiske følsomhedsanalyser, hvor variationer i samtlige parametre i analysen undersøges. Medicinrådets præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som vurderes at være relevante. Medicinrådet har derfor udført følsomhedsanalyser, der tester betydningen af variationer i:

- Valget af ekstrapolering af behandlingsfrafaldet fra behandling med elafibranor
- Inkludering af overdødelighed på 1,2 % i biomarkørstadiet HØJ
- Estimeringen af transitionssandsynligheden mellem HØJ og DCC

De relevante følsomhedsanalyser med udgangspunkt i Medicinrådets hovedanalyse er opsummeret i Tabel 36.

Tabel 36. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen	NA	NA	■	■	■
Ekstrapolering af behandlingsfrafald	Ekstrapolering af behandlingsfrafald med Gompertz fordeling	Reflekterer, at mange patienter behandles livslangt	■	■	■
Overdødelighed	Inkluderer overdødelighed for HØJ	Tester betydningen af at ekskludere overdødelighed fra HØJ stadiet i modellen	■	■	■
Transitions-sandsynlighed fra HØJ til DCC	Tester nedre grænse på 1%	Usikkerhed vedr. estimatet	■	■	■
Transitions-sandsynlighed fra HØJ til DCC	Tester øvre grænse på 2,6 %	Usikkerhed vedr. estimatet	■	■	■

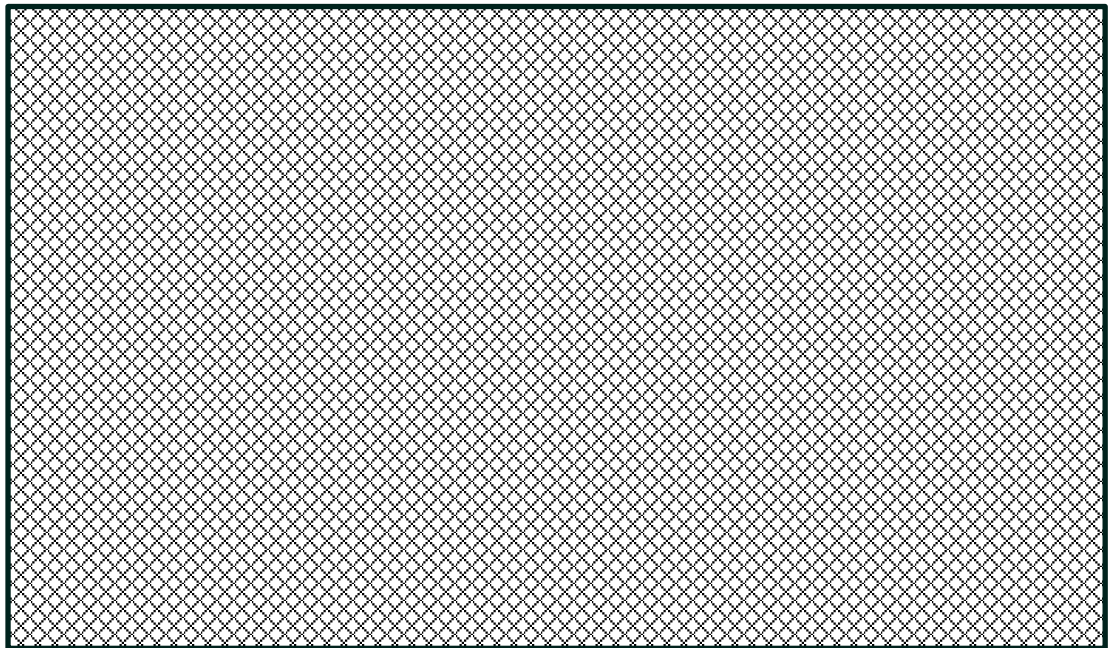
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en PSA benyttes plausible sandsynlighedsfordelinger som input i modellen fremfor punktestimater.

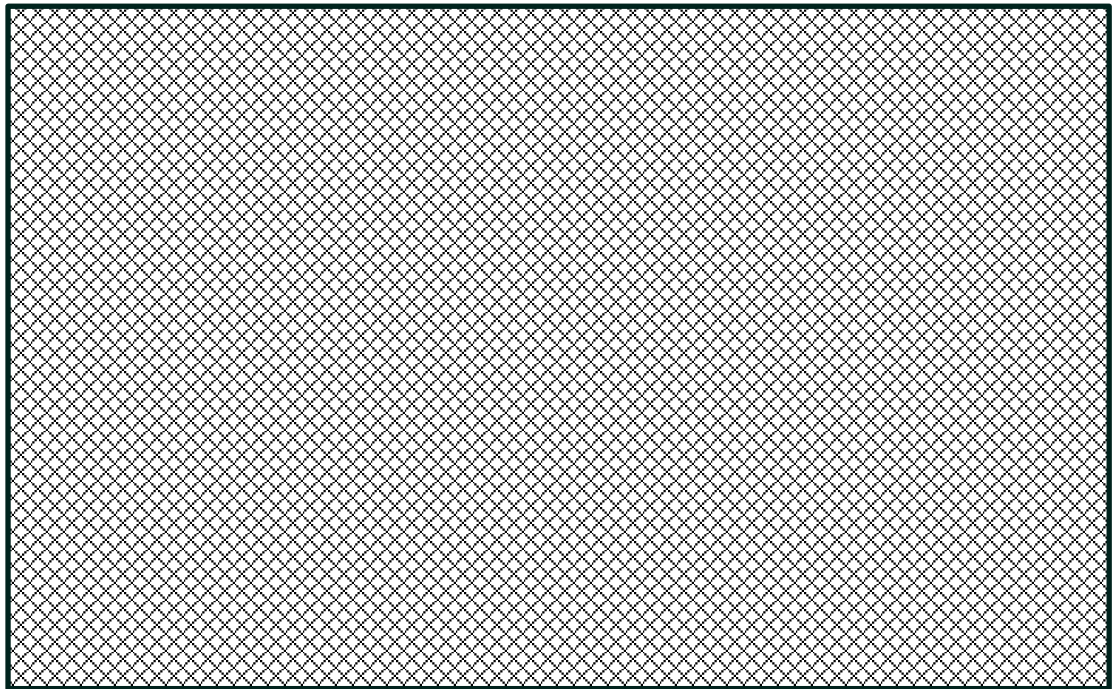


Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet effekt, livskvalitet og omkostningsestimater. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i ansøgningen. Som udgangspunkt anvendes standardfejlen fra den respektive datakilde. Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 9 og Figur 10. Figur 10 præsenterer sandsynligheden for, at elafibranor vil være omkostningseffektiv sammenlignet med UCDA monoterapi som komparator ved forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 9.

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 valg af parametrisk funktion til ekstrapolering, overførbareheden af diverse parametre til dansk klinisk praksis, samt overførbareheden af resultaterne fra de kliniske studier til den danske population. Da disse antagelser har en helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og Medicinrådets vurderinger i rapporten.



Figur 9. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem elafibranor og UCDA



Figur 10. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at elafibranor er omkostningseffektiv

5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være [REDACTED] om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med elafibranor. Ansøger baserer det forventede antal patienter på antagelsen om, at [REDACTED] af de patienter, som ikke tåler eller responderer på UDCA vil være kandidater til andenlinjebehandling svarende til en prævalens på [REDACTED] patienter og incidens på [REDACTED] patienter om året. Dertil antager ansøger, at elafibranor vil have en markedsandel på [REDACTED].

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet vurderer, at der ikke er en klinisk plausibel grund til at antage, at ikke alle patienter med PBC, som ikke tåler eller responderer på UDCA vil være kandidater til andenlinjebehandling med elafibranor. Derfor ændrer Medicinrådet ansøgers antagelse om, at [REDACTED] af patienterne, som ikke tåler eller responderer på UDCA vil være kandidater til andenlinjebehandling med elafibranor til 100 %. Derudover ændrer Medicinrådet markedsoptaget fra [REDACTED] til 100 %, da man i dansk klinisk praksis vil forvente, at alle patienter med PBC vil blive tilbudt elafibranor i tilfælde af en anbefaling. Medicinrådet ændrer desuden antallet af patienter i år 1 til 210 samt antallet af nye patienter pr. år til 21 jf. afsnit 1.2.



Tabel 37. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Elafibranor	210	21	21	21	21
UDCA monoterapi	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Elafibranor	0	0	0	0	0
UDCA monoterapi	210	21	21	21	21

5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådets antagelser resulterer i, at 294 patienter vil modtage elafibranor i år 5, under forudsætning af, at elafibranor anbefales.

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af elafibranor vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ mio. DKK i år 5 ved brug af bezafibrat som komparator og ■ mio. DKK ved brug af UDCA alene som komparator. Resultatet ved brug af UDCA alene reflekterer situationen, hvor bezafibrat ikke længere er tilgængeligt. Resultatet er præsenteret i Tabel 38 og Tabel 39.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 79 mio. DKK i år 5 for UDCA alene som komparator.

Tabel 38. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser med bezafibrat som komparator, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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

Tabel 39. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser med UDCA alene som komparator, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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



6. Referencer

1. Grønbaek H, Ytting H, Bossen L, Aamann L, Aydemir N, Abazi R, et al. Primær biliær cholangitis (PBC): Diagnostik, behandling og opfølgning. 2022.
2. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, Jalan R, Clària J, Trebicka J, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;74(3):670–85.
3. Harms MH, Lammers WJ, Thorburn D, Corpechot C, Invernizzi P, Janssen HLA, et al. Major Hepatic Complications in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis: Risk Factors and Time Trends in Incidence and Outcome. *American Journal of Gastroenterology.* 2018;113(2):254–64.
4. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2012;32(9):1407–14.
5. Lammers WJ, Van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HLA, Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: An international follow-up study. *Gastroenterology.* 2014;147(6):1338-1349.e5.
6. Gungabissoon U, Smith HT, von Maltzahn R, Logie J, Fairburn-Beech J, Ma L, et al. Pruritus in primary biliary cholangitis is under-recorded in patient medical records. *BMJ Open Gastroenterol.* 2024;11(1).
7. Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, et al. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: The UK-PBC national study. *Hepatology.* 2013;58(1):273–83.
8. Skat-Rørdam PA, Eliasson J, Skalskøj M, Bekkerjeppesen P, Ytting H. Health-related quality of life in patients with primary biliary cholangitis: a cross-sectional study from a single centre in Denmark. *Minerva Gastroenterology.* 2024;70(3):281–90.
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Iqirvo [internet]. 2024. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact
10. European Medicines Agency. ANNEX I - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Iqirvo. 2024.
11. Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: Biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol.* 2011;55(6):1361–7.
12. Wilde A-CB, Lieb C, Leicht E, Greverath LM, Steinhagen LM, Wald de Chamorro N, et al. Real-World Clinical Management of Patients with Primary Biliary



Cholangitis-A Retrospective Multicenter Study from Germany. *J Clin Med*. 2021;10(5).

13. Zhang H, Li S, Feng Y, Zhang Q, Xie B. Efficacy of fibrates in the treatment of primary biliary cholangitis: a meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2023;23(5):1741–9.
14. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(23):2171–81.
15. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, et al. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology*. 2016;63(3):930–50.
16. Kowdley K V., Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(9):795–805.
17. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145–72.
18. Kimura N, Takamura M, Takeda N, Watanabe Y, Arai Y, Takatsuna M, et al. Paris II and Rotterdam criteria are the best predictors of outcomes in patients with primary biliary cholangitis in Japan. *Hepatol Int*. 2021;15(2):437–43.
19. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HLA, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1804-1812.e4.
20. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56(1):198–208.
21. Vernon MK, Swett LL, Speck RM, Munera C, Spencer RH, Wen W, et al. Psychometric validation and meaningful change thresholds of the Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale for assessing itch in patients with chronic kidney disease-associated pruritus. *J Patient Rep Outcomes*. 2021;5(1):134.
22. Jacoby A. Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2005;54(11):1622–9.
23. de Veer RC, da Silva G, van Hooff MC, Harms MH, Metselaar HJ, Willemse J, et al. Measurement properties of the PBC-40 and PBC-27: a Dutch validation study. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1):e000758.



24. Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):587–93.
25. de Vries E, Bolier R, Goet J, Parés A, Verbeek J, de Vree M, et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2021;160(3):734-743.e6.
26. Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, Liu Y, Vetter M, Mathias SD, et al. Qualitative and psychometric evaluation of the PROMIS®-Fatigue SF-7a scale to assess fatigue in patients with moderately to severely active inflammatory bowel disease. *J Patient Rep Outcomes*. 2023;7(1):115.
27. Ameringer S, Elswick RK, Menzies V, Robins JL, Starkweather A, Walter J, et al. Psychometric Evaluation of the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Fatigue-Short Form Across Diverse Populations. *Nurs Res*. 2016;65(4):279–89.
28. Carrion AF, Lindor KD, Levy C. Safety of fibrates in cholestatic liver diseases. *Liver International*. 2021;41(6):1335–43.
29. NICE. Single Technology Appraisal Obeticholic acid for treating primary biliary cholangitis [ID785] Committee papers. 2017.
30. Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas H. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2006;10(21).
31. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Harper AM, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *American Journal of Transplantation*. 2016;18:172–253.
32. Harms MH, Lammers WJ, Thorburn D, Corpechot C, Invernizzi P, Janssen HLA, et al. Major Hepatic Complications in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis: Risk Factors and Time Trends in Incidence and Outcome. *American Journal of Gastroenterology*. 2018;113(2):254–64.
33. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(11–12):1343–50.
34. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–60.
35. NICE. Final appraisal determination Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. 2015;
36. Younossi ZM, Boparai N, McCormick M, Price LL, Guyatt G. Assessment of Utilities and Health-Related Quality of Life in Patients With Chronic Liver Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2001;96(2):579–83.



37. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, et al. Baseline Ductopenia and Treatment Response Predict Long-Term Histological Progression in Primary Biliary Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(10):2186–94.
38. Abrahamian FM, Krishnadasan A, Mower WR, Moran GJ, Coker JR, Talan DA. The association of antimicrobial resistance with cure and quality of life among women with acute uncomplicated cystitis. *Infection*. 2011;39(6):507–14.
39. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):84.
40. Rice S, Albani V, Minos D, Fattakhova G, Mells GF, Carbone M, et al. Effects of Primary Biliary Cholangitis on Quality of Life and Health Care Costs in the United Kingdom. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(4):768-776.e10.
41. NICE. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE HIGHLY SPECIALISED TECHNOLOGY Odevixibat for treating progressive familial intrahepatic cholestasis HST17.
42. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8 [internet]. Tilgængelig fra: www.medicinraadet.dk
43. Folkhälsomyndigheten. Hepatit B-vaccination som ett särskilt vaccinationsprogram Hälsoekonomisk utvärdering 2016. 2016.
44. Rigshospitalet. Rigshospitalets Labportal. Labcosts portal. 2024.
45. Vestergaard AHS, Ehlers LH, Neergaard MA, Christiansen CF, Valentin JB, Johnsen SP. Healthcare Costs at the End of Life for Patients with Non-cancer Diseases and Cancer in Denmark. *Pharmacoecon Open*. 2023;7(5):751–64.



7. Sammensætning af fagudvalg

Der foreligger specifik inhabilitet hos et eller flere medlemmer i dette fagudvalg, hvilket betyder, at det konkrete medlem ikke kan deltage i behandlingen af den konkrete sag, hvor der foreligger specifik inhabilitet.

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leversygdomme	
Forperson	Indstillet af
Peter Nissen Bjerring <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Medlemmer	Udpeget af
Peter Holland-Fischer <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Nordjylland
Konstantin Kazankov (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Annette Dam Fiella <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Astrid Vinsand Naver <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lise Hobolth <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Kim Peder Dalhoff <i>Professor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mette Hessilt <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marianne Hørby Jørgensen <i>Overlæge</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Lone McColaugh <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Nina Tuxen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	3. september 2025	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Bilag 1: Transitionssandsynligheder for biomarkørstadier frem til cyklus 4

Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitionssandsynlighed Elafibranor	Transitionssandsynlighed UDCA
Baseline til Cyklus 1			
MILD	MILD	■	■
	MOD	■	■
	HØJ	■	■
MOD	MILD	■	■
	MOD	■	■
	HØJ	■	■
HØJ	MILD	■	■
	MOD	■	■
	HØJ	■	■
Cyklus 1 til 2			
MILD	MILD	■	■
	MOD	■	■
	HØJ	■	■
MOD	MILD	■	■
	MOD	■	■
	HØJ	■	■
HØJ	MILD	■	■
	MOD	■	■
	HØJ	■	■



Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitionssandsynlighed Elafibranor	Transitionssandsynlighed UDCA
Cyklus 2 til 3			
MILD	MILD	■	■
	MOD	■	■
	HØJ	■	■
MOD	MILD	■	■
	MOD	■	■
	HØJ	■	■
HØJ	MILD	■	■
	MOD	■	■
	HØJ	■	■
Cyklus 3 til 4			
MILD	MILD	■	■
	MOD	■	■
	HØJ	■	■
MOD	MILD	■	■
	MOD	■	■
	HØJ	■	■
HØJ	MILD	■	■
	MOD	■	■
	HØJ	■	■
Cyklus 4+			
MILD	MILD	■	■
	MOD	■	■
	HØJ	■	■



Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitionssandsynlighed Elafibranor	Transitionssandsynlighed UDCA
MOD	MILD	■	■
	MOD	■	■
	HØJ	■	■
HØJ	MILD	■	■
	MOD	■	■
	HØJ	■	■

9.2 Bilag 2. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse

Sundhedssydelse	Frekvens pr. cyklus (3 mdr.)	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde ressourceforbrug	Kilde enhedsomkostning
MILD				
Blodprøve	0,25	126	NICE TA443	Rigshospitalets labportal (2024)
MOD				
Blodprøve	0,25	126	NICE TA443	Rigshospitalets labportal (2024)
HØJ				
Indlæggelse - Intensiv	0,03	31.847	Klinisk ekspertvurdering fra NICE TA443	DRG 2024: 07MA14 (Observation for sygdom i lever, galdeveje eller bugspytkirtel u. endoskopi)
Indlæggelse – Højt specialiseret afdeling	0,03	31.847	Klinisk ekspertvurdering fra NICE TA443	DRG 2024: 07MA14 (Observation for sygdom i lever, galdeveje eller bugspytkirtel u. endoskopi)



Sundhedsydelse	Frekvens pr. cyklus (3 mdr.)	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde ressourceforbrug	Kilde enhedsomkostning
Indlæggelse – Leverafdeling	1,68	31.847	Klinisk ekspertvurdering fra NICE TA443	DRG 2024: 07MA14 (Observation for sygdom i lever, galdeveje eller bugspytkirtel u. endoskopi)
Indlæggelse - almindelig sengeafsnit	0,39	31.847	Klinisk ekspertvurdering fra NICE TA443	DRG 2024: 07MA14 (Observation for sygdom i lever, galdeveje eller bugspytkirtel u. endoskopi)
TIPPS	0,02	96.530	Klinisk ekspertvurdering fra NICE TA443	DRG-takster 2024: 07MP08 (Andre operationer på lever, galdeveje og bugspytkirtel)
Hepatiske angiografier (før og efter kontrast)	0,02	17.173	Klinisk ekspertvurdering fra NICE TA443	DRG-takster 2024: 30PR12 (Angiografi)
Endoskopi	0,28	18.593	Klinisk ekspertvurdering fra NICE TA443	DRG-takster 2024: 08MP55 (Endoskopi/artroskopi, øvrige)
Lever biopsi	0,01	5.242	Klinisk ekspertvurdering fra NICE TA443	DRG-takster 2024: 05PR02 (Nålebiopsi på kar el. Lymfesystem)
Ambulante besøg - Læge (speciallæge- ledet)	0,67	1.044	Klinisk ekspertvurdering fra NICE TA443	Timepris for overlæge – Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8
Blodprøve	0,67	126	Klinisk ekspertvurdering fra NICE TA443	Rigshospitalets labportal (2024)
DCC				
Indlæggelse - Intensiv	0,06	31.847	Wright et. al. 2006 [30]	DRG 2024: 07MA14 (Observation for sygdom i lever,



Sundhedsydelse	Frekvens pr. cyklus (3 mdr.)	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde ressourceforbrug	Kilde enhedsomkostning
				galdeveje eller bugspytkirtel u. endoskopi)
Indlæggelse – HDU	0,06	31.847	Wright et. al. 2006 [30]	DRG 2024: 07MA14 (Observation for sygdom i lever, galdeveje eller bugspytkirtel u. endoskopi)
Indlæggelse – Leverafdeling	3,35	31.847	Wright et. al. 2006 [30]	DRG 2024: 07MA14 (Observation for sygdom i lever, galdeveje eller bugspytkirtel u. endoskopi)
Indlæggelse - almindelig sengeafsnit	0,78	31.847	Wright et. al. 2006 [30]	DRG 2024: 07MA14 (Observation for sygdom i lever, galdeveje eller bugspytkirtel u. endoskopi)
TIPPS	0,04	96.530	Wright et. al. 2006 [30]	DRG-takster 2024: 07MP08 (Andre operationer på lever, galdeveje og bugspytkirtel)
Hepatiske angiografier (før og efter kontrast)	0,05	17.173	Wright et. al. 2006 [30]	DRG-takster 2024: 30PR12 (Angiografi)
Endoskopi	0,57	18.593	Wright et. al. 2006 [29]	DRG-takster 2024: 08MP55 (Endoskopi/artroskopi, øvrige)
Leverbiopsi	0,02	5.242	Wright et. al. 2006 [29]	DRG-takster 2024: 05PR02 (Nålebiopsi på kar el. Lymfesystem)
Ambulante besøg - Læge (speciallæge- ledet)	1,34	1.044	Wright et. al. 2006 [29]	Timepris for overlæge – Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8
HCC				



Sundhedssydelse	Frekvens pr. cyklus (3 mdr.)	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde ressourceforbrug	Kilde enhedsomkostning
Indlæggelse – Leverafdeling	2,72	31.847	Wright et. al. 2006 [29]	DRG 2024: 07MA14 (Observation for sygdom i lever, galdeveje eller bugspytkirtel u. endoskopi)
Indlæggelse - almindelig sengeafsnit	0,93	31.847	Wright et. al. 2006 [29]	DRG 2024: 07MA14 (Observation for sygdom i lever, galdeveje eller bugspytkirtel u. endoskopi)
Hepatiske angiografier (før og efter kontrast)	0,16	17.173	Wright et. al. 2006 [29]	DRG-takster 2024: 30PR12 (Angiografi)
Endoskopi	0,12	18.593	Wright et. al. 2006 [29]	DRG-takster 2024: 08MP55 (Endoskopi/artroskopi, øvrige)
Lever biopsi	0,08	5.242	Wright et. al. 2006 [29]	DRG-takster 2024: 05PR02 (Nålebiopsi på kar el. Lymfesystem)
Ambulante besøg - Læge (speciallæge- ledet)	1,34	1.044	Wright et. al. 2006 [29]	Timepris for overlæge – Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8
Pre-LT				
<i>(Ansøger antager, at der ikke er nogle monitoreringsomkostninger forbundet med dette sundhedsstadiet)</i>				
LT				
Levertrans- plantation	1,00	837.199	NA	Danish DRG tariffs 2024, 26MP06 Levertransplantation
Post-LT (Første 2 år)	1,00	122.375	NA	2016 Folkhalsmyndigheten (svensk) rapport: Hepatit B-vaccination som ett särskilt vaccinationsprogram. 70000 1st year +



Sundhedsydelse	Frekvens pr. cyklus (3 mdr.)	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde ressourceforbrug	Kilde enhedsomkostning
				40000 2nd year (83). Omkostninger konverteret fra SEK til DKK og justeret for inflation.
LT immuno- suppression (første år)	1,00	53.792	NA	Se tabel 24
Post-LT				
LT immuno- suppression (resterende år)	1,00	53.792	NICE HST17 Rice et. al. 2021[40]	Se tabel 24
Post-LT (årlig omkostning)	0,25	44.500	NICE HST17 Rice et. al. 2021[40]	2016 Folkhalsmyndigheten (svensk) rapport: Hepatit B-vaccination som ett särskilt vaccinationsprogram. 70000 1st year + 40000 2nd year (83). Omkostninger konverteret fra SEK til DKK og justeret for inflation.
PBC-tilbagefald (antaget at have samme omkostninger som HØJ)				
Indlæggelse - Intensiv	0,03	31.847	Wright et. al. 2006 [29] NICE TA443	DRG 2024: 07MA14 (Observation for sygdom i lever, galdeveje eller bugspytkirtel u. endoskopi)
Indlæggelse – HDU	0,03	31.847	Wright et. al. 2006 [29] NICE TA443	DRG 2024: 07MA14 (Observation for sygdom i lever, galdeveje eller bugspytkirtel u. endoskopi)
Indlæggelse – Leverafdeling	1,68	31.847	Wright et. al. 2006 [29] NICE TA443	DRG 2024: 07MA14 (Observation for sygdom i lever, galdeveje eller



Sundhedsydelse	Frekvens pr. cyklus (3 mdr.)	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde ressourceforbrug	Kilde enhedsomkostning
				bugspytkirtel u. endoskopi)
Indlæggelse - almindelig sengeafsnit	0,39	31.847	Wright et. al. 2006 [29] NICE TA443	DRG 2024: 07MA14 (Observation for sygdom i lever, galdeveje eller bugspytkirtel u. endoskopi)
TIPPS	0,02	96.530	Wright et. al. 2006 [29] NICE TA443	DRG-takster 2024: 07MP08 (Andre operationer på lever, galdeveje og bugspytkirtel)
Hepatiske angiografier (før og efter kontrast)	0,02	17.173	Wright et. al. 2006 [29] NICE TA443	DRG-takster 2024: 30PR12 (Angiografi)
Endoskopi	0,28	18.593	Wright et. al. 2006 [29] NICE TA443	DRG-takster 2024: 08MP55 (Endoskopi/artroskopi, øvrige)
Lever biopsi	0,01	5.242	Wright et. al. 2006 [29] NICE TA443	DRG-takster 2024: 05PR02 (Nålebiopsi på kar el. Lymfesystem)
Ambulante besøg - Læge (speciallæge- ledet)	0,67	1.044	Wright et. al. 2006 [29] NICE TA443	Timepris for overlæge – Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8
Blodprøve	0,67	126	Wright et. al. 2006 [29] NICE TA443	Rigshospitalets labportal (2024)

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk