

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_046: Odeviksibat (Bylvay) til behandling av
progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos
pasienter på 6 måneder eller eldre

Vurdering av innsendt dokumentasjon

05.10.2022

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Oppsummering

Formål

Dette er en forenklet metodevurdering av Bylvay (odeviksibat) til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter 6 måneder eller eldre. Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet av Bylvay i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling (ID2021_046).

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (22.03.2021): *En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for odeviksibat til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase. Prisetnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.*

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Albireo AB.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Bylvay til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC). Den generelle kliniske effekten av Bylvay ved behandling av PFIC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Om sykdom/tilstand

PFIC er en heterogen gruppe sykdommer som skyldes ulike genfeil som har til felles at de gir redusert utskillelse av galle fra leverceller slik at galle hoper seg opp i leveren, noe som igjen fører til leversykdom som ofte leder til leversvikt. Sykdommen debuterer gjerne i ung alder og kan forårsake vekstforstyrrelser og koagulasjonsforstyrrelser på grunn av manglende absorpsjon av vitamin K. Gjenstridig kløe er ofte et hovedsymptom i tidlig fase av sykdommen. Uansett subtype, er PFIC en alvorlig diagnose som kan føre til en rekke potensielt fatale leverkomplikasjoner, inkludert portal hypertensjon, leversvikt, cirrhose og hepatocellulært karsinom (i tilfelle PFIC2).

Pasientgrunnlag

Pasientanslag er usikre, men det antas at omtrent 10 pasienter med PFIC er aktuelle for behandling med Bylvay hvert år i Norge. Bylvay er beregnet til langtidsbehandling, men annen behandling bør vurderes av behandlende lege etter seks måneders sammenhengende daglig behandling dersom tilfredsstillende klinisk respons ikke kan fastslås.

Bylvay er under klinisk utprøving for andre kolestaselidelser (Alagille syndrom og gallegangsatresi), og norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at det er sannsynlig at Bylvay vil kunne brukes på en rekke andre kolestasesykdommer med gallesyreassosiert kløe hvor det fremdeles går galle til tarm.

Behandling av PFIC i norsk klinisk praksis

Det finnes ikke andre legemidler med godkjent indikasjon til behandling av PFIC. Innledende behandlingsmål i klinisk praksis er kontroll på ernæringsproblemer og kløe. Fettløselige vitamintilskudd er nødvendig. En sekvensiell tilnærming til kløebehandling benyttes. Ofte benyttes ursodeoksykolsyre (UDCA) som førstelinjebehandling for alle former av PFIC, da dette også kan bedre leverfunksjonen hos noen pasienter. UDCA er en naturlig forekommende vannløselig gallesyre som kan virke ved å delvis

erstatte det endogene gallesyrelageret. Dersom kløen ikke kontrolleres med UDCA, bør uttømming av gallesyrelageret forsøkes. Vanligvis benyttes kolestyramin, som danner et uløselig kompleks med gallesyrer i tarmen og utskilles med avføringen. Reabsorpsjon av gallesyrene forhindres dermed, og dette medfører i sin tur et senket serumnivå av disse. Andre legemidler som kan forsøkes er rifampicin (øker metabolisme og utskillelse av kløefremkallende stoffer), naltrekson (opioidantagonisme) og bezafibrat (PPAR-agonist).

Hos noen pasienter har ikke legemidler effekt mot kløe. Hos disse pasientene kan kirurgiske inngrep for å avbryte den enterohepatiske sirkulasjonen av gallesyrer være effektivt.

Levertransplantasjon er en viktig mulighet for pasienter med leversvikt grunnet PFIC, og også for pasienter som ikke responderer på andre tiltak mot kløe. Levertransplantasjon kan være helbredende for pasienter med PFIC.

Bylvay hemmer et gallesyretransportprotein (IBAT) som transporterer gallesyre fra tarmen til leveren. Når virkningen av IBAT blokkeres, vil mer gallesyre skilles ut i avføringen. Dette kan hindre at gallesyre hoper seg opp i leveren og forårsake kløe og leverskade.

Alvorlighet og helsetap

PFIC er en alvorlig sykdom med høy morbiditet og mortalitet. Sykdommen debuterer ofte i spe/småbarnsalder. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Effektdokumentasjon

Effekt og sikkerhet av Bylvay ved PFIC er undersøkt i en randomisert, placebo-kontrollert, dobbelblindet studie på 62 pasienter. I løpet av 24 uker med behandling, oppnådde 14 av 42 pasienter (33%) behandlet med Bylvay minst 70% reduksjon av serum gallesyrenivåer, eller $\leq 70 \mu\text{mol/L}$. Det var ingen (0/20) pasienter i placebogruppen som responderte. Endepunktet er klinisk relevant. Foreløpige resultater fra lengre tids behandling (inntil 48 uker) tyder på at nivåer holder seg lave over tid. Bylvay-behandlede pasienter opplevde også mindre kløe sammenlignet med placebo: 62% av pasienter behandlet med Bylvay oppnådde positive kløeresultater mer enn halvparten av tiden, mot 20% av pasienter behandlet med placebo. Kløeresultatene var basert på en målemetode utviklet av studiens sponsor.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

Legemiddelverkets vurdering

Behandling med Bylvay har vist å gi reduksjon i serum gallesyrenivåer hos pasienter med PFIC. Hos respondere (33%), var reduksjonen på nivå med det man ser etter biliær avledningskirurgi, og virker å holde seg stabil over tid. Reduksjon av serum gallesyrenivåer er assosiert med forlenget leveroverlevelse, men det er ikke avklart om serum gallesyrer kan fungere som et surrogatendepunkt for leveroverlevelse, og det finnes ikke studiedata til å kunne slå fast at Bylvay forlenger tid til kirurgi (biliær avledningskirurgi eller levertransplantasjon). Firma er pålagt videre studier for å kartlegge dette bedre. Selv om en

begrenset andel av pasientene i studien var respondere (33%) i henhold til det definerte endepunktet (minst 70% reduksjon av serum gallesyrenivåer, eller $\leq 70 \mu\text{mol/L}$), må dette anses å være til nytte for pasienter med PFIC, en alvorlig og progressiv lidelse hvor det er behov for bedre behandlingstilbud.

Behandling med Bylvay førte også til større forbedringer i kløeparametre sammenlignet med placebo. Kløereduksjonen er klinisk relevant for disse pasientene. Kløe anses for å være det mest invalidiserende sykdomssymptomet hos pasienter med PFIC, og er en viktig grunn til biliær avledningskirurgi eller levertransplantasjon.

Ulike leverparametre viste også bedring med Bylvay, noe som kan tyde på at leverskade blir stabilisert eller forsinket, og det kan tenkes at dette påvirker progresjon til fibrose og leversvikt.

Det var også positive resultater på vekst og bedring i søvnparametre for pasienter behandlet med Bylvay.

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av Bylvay for aktuell indikasjon vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	7
ORDLISTE	9
1 BAKGRUNN	10
1.1 Problemstilling.....	10
1.2 Progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC).....	10
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	11
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	11
1.4 Særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig sykdom.....	11
1.5 Behandling av familiær progressiv intrahepatisk kolestase.....	13
1.5.1 Behandling med odeviksibat	13
1.5.2 Behandlingsretningslinjer i norsk klinisk praksis	13
1.5.3 Plassering av odeviksibat i behandlingstilbudet.....	14
1.5.4 Komparator	14
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	15
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier	15
2.2 PEDFIC1.....	16
2.3 PEDFIC2.....	23
3 OPPSUMMERING OG DISKUSJON	27
REFERANSER	29
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)	30

Logg

Bestilling:	<i>ID2021_046: Odeviksibat (Bylvay) til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase hos pasienter på 6 måneder eller eldre.</i>
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for odeviksibat til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Albireo
Preparat:	Bylvay
Virkestoff:	Odeviksibat
Indikasjon:	Bylvay er indisert for behandlingen av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre.
ATC-nr:	A05AX05

Prosess

Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	16-07-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-03-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02.02.2022
Klinikere kontaktet for første gang	11-07-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	04-07-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-

Rapport ferdigstilt:	05-10-2022
Saksbehandlingstid:	245 dager
Saksutredere:	Maria Almlöf
Kliniske eksperter:	Lars Normann Karlsen Runar Almaas
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BSEP	Bile salt export pump
EMA	European Medicines Agency
IBAT	Ileal bile acid transporter
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MELD	Modell for slutfase-leversykdom
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
ObsRO	Observer reported outcome instrument
OS	Totaloverlevelse
PELD	Pediatrik modell for slutfase-leversykdom
PFIC	Progressiv familiær intrahepatisk kolestase
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
PPAR	Peroxisome proliferator activated receptor

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Bylvay (odeviksibat). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av Bylvay i henhold til bestilling (ID2021_046: Odeviksibat (Bylvay) til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter 6 måneder eller eldre og godkjent preparatomtale. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Albireo AB. Albireo har levert en oppsummering av data fra de viktigste kliniske studiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsen (MT). Odeviksibat fikk innvilget europeisk MT for aktuell indikasjon den 16.07.2021. På grunn av sykdommens sjeldenhet, var det ikke ansett som gjennomførbart å skaffe omfattende dokumentasjon om effekt og sikkerhet. MT ble derfor gitt under eksepsjonelle forhold, og med krav om at langtidseffekter av odeviksibat studeres i pasienter med PFIC.

1.2 Progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC)

Progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) er en heterogen gruppe sjeldne sykdommer som skyldes ulike genfeil som har til felles at de gir redusert utskillelse av galle fra leverceller slik at galle hopet opp i leveren, noe som igjen fører til leversykdom og ofte også leversvikt. PFIC deles gjerne inn i tre hovedsubtyper, PFIC1, PFIC2 og PFIC3, hvor hver subtype er forårsaket av mutasjoner i ulike gener. Minst tre andre subtyper er beskrevet i litteraturen (PFIC4, PFIC5 og PFIC6), men disse er ekstremt sjeldne.

PFIC1 skyldes mutasjoner i ATP8B1-genet, noe som resulterer i en mangel på FIC1-proteinet. FIC1-proteinet er lokalisert til den kanalikulære membranen til hepatocytter og er involvert i transport av fosfolipider fra den ytre til den indre siden av plasmamembranen.

PFIC2, også referert til som gallesalteksportpumpe (BSEP) mangel, skyldes mutasjoner i ABCB11-genet, som resulterer i en mangel på BSEP. BSEP er et transportørprotein lokalisert i den kanalikulære membranen til hepatocytter, og er den primære eksportøren av gallesyrer. PFIC2 kan deles inn ytterligere basert på den genetiske BSEP-varianten. Tre BSEP-varianter er rapportert (BSEP1, BSEP2 og BSEP3). BSEP3 (eller trunkert BSEP) er mutasjoner som predikerer ikke-funksjonelt transportørprotein, og som gir den mest alvorlige sykdomsformen av PFIC2 (f.eks. laveste native leveroverlevelse, hepatocellulært karsinom).

PFIC3 er forårsaket av mutasjoner i ABCB4-genet som resulterer i mangel på multimedikamentresistensproteinet 3 (MDR3). MDR3 er en fosfolipidtranslokase involvert i fosfolipidsekresjon.

I tillegg har noen pasienter med PFIC ikke en mutasjon i noen av disse genene. I disse tilfellene er årsaken til tilstanden ukjent.

Symptomer og sykdomsforløp varierer noe mellom subtypene. PFIC kan forårsake vekstforstyrrelser og koagulasjonsforstyrrelser på grunn av manglende absorpsjon av vitamin K. Gjenstridig kløe er ofte et hovedsymptom i tidlig fase av sykdommen. PFIC kan føre til en rekke potensielt fatale

leverkomplikasjoner, inkludert portal hypertensjon, leversvikt, cirrhose og hepatocellulært karsinom (i tilfelle PFIC2). Pasienter med PFIC har forkortet forventet levetid, invalidiserende symptomer og dårlig helse relatert livskvalitet, men på grunn av sykdommens sjeldenhet, er det til dels store kunnskapsgap i epidemiologien om subtyper, mortalitet, livskvalitet og sykdomsbyrde.

1.2.1 Pasientgrunnlag

PFIC er en sjelden tilstand, men man vet ikke nøyaktig sykdomsinsidens. Antall pasienter med PFIC i Norge er ukjent. Det anslås at mellom 1:50 000 til 1:100 000 årlig fødes med sykdommen på verdensbasis (3). Prevalensen i EU er anslått til 0,07/10,000 personer (5). Dette tilsier en prevalens for PFIC i Norge på ca 38 personer. Basert på uttalelser fra en norsk spesialist, anslår Albireo prevalensen i Norge til ca 15 pasienter i 2021. Danske spesialister anslår at om lag halvparten av danske pasienter med PFIC vil være aktuelle for behandling med odeviksibat, og basert på dette anslår firma videre at om lag 9 pasienter med PFIC er aktuelle for behandling årlig i Norge i 2026.

Norske klinikere Legemiddelverket har konferert med, mener firmas anslag virker rimelige for PFIC, men påpeker at anslagene er svært usikre. I tillegg antar de at kan det bli aktuelt å bruke odeviksibat også på andre kolestatisk leversykdommer med gallesyreassosiert kløe hvor det fremdeles går galle til tarm.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

PFIC er en svært alvorlig sykdom med høy morbiditet og mortalitet, og sykdomsdebut typisk i spe-/småbarnsalderen. Det er variasjoner i sykdomsforløp avhengig av undertype, men prognosen er uansett dårlig, og mange pasienter med PFIC progredierer til leversvikt uavhengig av undertype. De fleste pasienter med PFIC vil trenge kirurgi i form av biliær avledning eller levertransplantasjon i løpet av de første 20 leveår (1). Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 Særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig sykdom

Det kan være aktuelt å vurdere om metoden vil kunne komme inn under ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig sykdom. Denne ordningen åpner for at ved visse tilstander kan man godta lavere kvalitet på dokumentasjon av effekt og sikkerhet, samt en høyere betalingsvillighet, i tråd med prioriteringsmeldingen. Hvilke tilstander dette gjelder, er nærmere omtalt i notat om særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand (4). De tre veiledende kriterier for å vurdere om et legemiddel kvalifiserer til ordningen er:

1. **Særskilt liten pasientgruppe:** a) mindre enn ca 1 pasient pr 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel, b) mindre enn ca. 50 pasienter i Norge per legemiddel.
2. **Svært alvorlig tilstand:** alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum ca 30 tapte leveår.
3. **Stor forventet nytte av legemiddel:** forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum ca. 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.

Alle disse tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt for at et legemiddel skal kunne vurderes i denne ordningen.

Ad kriterium 1: Pasientgruppen som kan antas å være aktuelle for behandling med odeviksibat i Norge, er pasienter med PFIC og noen andre typer av kolestatisk leversykdom. Det finnes ikke spesifikke data om insidens eller prevalens av PFIC i Norge, men det anslås at mellom 1:50 000 til 1:100 000 årlig fødes med sykdommen på verdensbasis (3). Prevalensen i EU er anslått til 0,07/10,000 personer (5). Dette tilsier en prevalens for PFIC i Norge på ca 38 personer. Albireo og norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, anslår prevalens for PFIC i Norge på ca 15 pasienter, og at omtrent 10 vil være aktuelle for behandling med odeviksibat per år. Det er dermed mulig at odeviksibat er innenfor kriteriet for særskilt liten pasientgruppe for den godkjente indikasjonen. I tillegg til PFIC, har odeviksibat såkalt orphan status for behandling av primær biliær kolangitt, gallegangsatresi og Alagille syndrom. Det pågår for tiden kliniske studier med odeviksibat i de to sistnevnte sykdommer. Ifølge norske klinikere som Legemiddelverket har konferert med, forventes samme effekt på en rekke kolestasesykdommer med gallesyreassosiert kløe hvor det fremdeles går galle til tarm, og det antas at legemidlet vil kunne brukes hos utvalgte terapiresistente pasienter med kolestatisk leversykdom, også hos voksne. Det er ikke gjort konkrete beregninger av samlet størrelse på pasientgruppen aktuell for behandling med odeviksibat i Norge, men tar man i betraktning potensialet for bruk utenfor godkjent indikasjon og ved mulige framtidige indikasjoner for odeviksibat, virker det sannsynlig at antallet vil kunne være høyere enn kriteriene for særskilt liten pasientgruppe.

Ad kriterium 2: Legemiddelverket har ikke kvantifisert alvorlighetsgrad av PFIC i denne forenklede metodevurderingen. Diagnose stilles typisk i spe/småbarnsalder, med median alder for symptomdebut på ca. 3 måneder (6). PFIC har dårlig prognose og gir sterkt redusert forventet levetid hos pasienter som ikke mottar bypasskirurgi eller levertransplantasjon. I en studie var overlevelsen for slike pasienter 50 % ved 10 års alder og <10 % ved 20 års alder (6). Levertransplantasjon kan hos noen pasienter være kurativt, men det er ikke risikofritt, og er forbundet med en viss mortalitet.

Ad kriterium 3: Den forventede nytten av odeviksibat er vurdert basert på resultatene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, som studerte nedgang i gallesyrenivåer i serum og kløe. Det var statistisk signifikante nedganger i begge disse endepunktene med odeviksibat sammenlignet med placebo, og nedgangene kan også anses for å være klinisk relevante (se kapittel 2 for effektresultater). Langtidsdata på hvorvidt odeviksibat kan forhindre bypassoperasjon eller forlenge tid til levertransplantasjon mangler foreløpig, men reduksjon av kløe er uansett verdifullt, og må antas å føre til en økning i livskvalitet for pasienter med PFIC (og for deres omsorgspersoner). Det er også holdepunkter for at nedgang i gallesyrenivåer i serum korrelerer med kliniske endepunkter, slik som behov for kirurgi, bedret vekst, leverhistologi, tid til cirrhose, levertransplantasjon og død (5). I henhold til bestilling, er det i denne metodevurderingen ikke gjort noen beregning av antall vunnet gode leveår for odeviksibat sammenlignet med standard behandling, og kriteriet om stor forventet nytte av legemidlet kan derfor ikke kvantifiseres.

1.5 Behandling av familiær progressiv intrahepatisk kolestase

1.5.1 Behandling med odeviksibat

- **Indikasjon**

Odeviksibat er indisert for behandlingen av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre.

Virkningsmekanismen til odeviksibat krever at det enterohepatiske omløpet av gallesyrer og gallesalttransport til gallekapillærene er bevart. Tilstander, legemidler eller kirurgiske inngrep som hemmer enten gastrointestinal motilitet eller enterohepatisk omløp av gallesyrer, inkludert gallesalttransport til gallekapillærene, kan potensielt redusere effekten av odeviksibat. Av denne grunn kommer f.eks. pasienter med PFIC2 som har et fullstendig fravær av, eller mangel på funksjon av gallesalteksportpumpeprotein (BSEP) (dvs. pasienter med BSEP3-undertypen av PFIC2), ikke til å respondere på odeviksibat.

- **Virkningsmekanisme**

Odeviksibat er en reversibel, potent, selektiv hemmer av IBAT (ileal bile acid transporter). Odeviksibat virker lokalt i det distale ileum for å redusere nytt opptak av gallesyrer og øke clearance for gallesyrer via tykktarmen, noe som reduserer konsentrasjonen av serum-gallesyrer.

- **Dosering**

Den anbefalte dosen av odeviksibat er 40 µg/kg administrert oralt én gang daglig om morgenen. Hvis en tilfredsstillende klinisk respons ikke har blitt oppnådd etter 3 måneders kontinuerlig behandling, kan dosen økes til 120 µg/kg/dag. Maksimal anbefalt døgndose er 7 200 µg. Odeviksibat er tilgjengelig i kapsler som kan svelges hele, eller åpnes og drysses på mat.

- **Bivirkninger**

Sikkerhetsprofilen til odeviksibat er utilstrekkelig karakterisert grunnet få pasienter og kort oppfølgingsstid i studiene. Den vanligst rapporterte bivirkningen var diaré, som ble rapportert hos 7 % av pasientene. Andre vanlige bivirkninger var abdominalsmerter, blodig diaré og bløt avføring.

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen for Bylvay (2).

1.5.2 Behandlingsretningslinjer i norsk klinisk praksis

PFIC er en svært sjelden tilstand, og det foreligger ikke nasjonale behandlingsretningslinjer. Det finnes ikke andre legemidler med godkjent indikasjon til behandling av PFIC. Følgende behandlingsstrategi er basert på internasjonale anbefalinger (11), og norske klinikere har bekreftet overfor Legemiddelverket at de samme prinsippene følges i Norge.

Innledende behandlingsmål i klinisk praksis er kontroll på ernæringsproblemer og kløe. Fettløselige vitamintilskudd er nødvendig. En sekvensiell tilnærming til kløebehandling benyttes. Førstelinjebehandling for alle former av PFIC er ursodeoksykolsyre (UDCA), som kan bedre leverfunksjonen hos noen pasienter. UDCA er en naturlig forekommende vannløselig gallesyre som kan virke ved å delvis erstatte det endogene gallesyrelageret. Dersom kløen ikke kontrolleres med UDCA, bør uttømming av gallesyrelageret forsøkes. Vanligvis benyttes kolestyramin, som danner et uløselig

kompleks med gallesyrer i tarmen og utskilles med avføringen. Reabsorpsjon av gallesyrene forhindres dermed, og dette medfører i sin tur et senket serumnivå av disse. Dersom førstelinjebehandling ikke har tilfredsstillende effekt, er det en rekke legemidler som kan forsøkes, som rifampicin (øker metabolisme og utskillelse av kløefremkallende stoffer), naltrekson (opioidantagonisme), bezafibrat (PPAR-agonist). Naltrekson brukes lite i Norge.

Hos noen pasienter har ikke legemidler effekt mot kløe. Hos disse pasientene kan ofte kirurgiske inngrep for å avbryte den enterohepatiske sirkulasjonen av gallesyrer være effektivt.

Levertransplantasjon er en viktig mulighet for pasienter med leversvikt grunnet PFIC, og også for pasienter som ikke responderer på andre tiltak mot kløe. Levertransplantasjon kan ofte være helbredende for pasienter med PFIC.

1.5.3 Plassering av odeviksibat i behandlingstilbudet

Ifølge norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, er det foreløpig ikke helt klart hvor i behandlingstilbudet odeviksibat skal komme. Det er mulig at behandlingen vil bli førstevalg for utvalgte pasienter, eller at det vil komme inn i senere linjer, etter at UDCA og kolestyramin, og eventuelt også rifampicin er prøvd. Det kan være rimelig å prøve odeviksibat før man prøver kirurgi, og man håper det vil erstatte eller utsette biliær avledningsskirurgi for noen pasienter. Mer presise retningslinjer for bruk av odeviksibat vil nok komme etter hvert som det bygges erfaring med bruk av legemidlet, og mer data fremskaffes fra kliniske studier.

1.5.4 Komparator

Usikkerhet rundt hvor i behandlingstilbudet odeviksibat i størst grad vil bli brukt ved en eventuell innføring medfører at det er flere mulige komparatorer for behandlingen. Mål for standardbehandling er ernæringsstøtte og symptomlindring. Det finnes ingen andre godkjente farmakologiske behandlinger for PFIC. Medikamentelle alternativer brukt utenfor godkjent indikasjon til symptomlindring kan være ursodeoksykolsyre (UDCA), rifampicin, kolestyramin, og fibrater (bezafibrat). Ingen av disse er vist å påvirke langtidsprognosen av PFIC.

Biliær avledningsskirurgi er et alternativ for pasienter som ikke oppnår symptomkontroll med medikamentell behandling. Det er mulig at odeviksibat vil kunne erstatte eller utsette biliær avledningsskirurgi, men det finnes foreløpig ikke kliniske data for å kunne fastslå dette.

2 Innsendt klinisk dokumentasjon

Den kliniske dokumentasjonen som lå til grunn for MT for odeviksibat til behandling av PFIC var studie PEDFIC1 (A4250-005; [NCT03566238](#), en fase 3, randomisert, placebo-kontrollert, dobbelblindet studie (7), og data fra en foreløpig analyse av den pågående, åpne utvidelsesstudien PEDFIC2 (A4250-008; [NCT03659916](#)).

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Studie	PEDFIC1/ A4250-005	PEDFIC2/ A4250-008
Design	Fase 3, multi-senter, dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert studie.	Åpen utvidelsesstudie. Pasienter fra PEDFIC1 som gjennomførte 24 ukers behandling (kohort 1) og pasienter som ikke tidligere hadde fått behandling i PEDFIC1 (kohort 2) kunne delta.
Populasjon	Barn med PFIC1 og PFIC2	Barn med PFIC1 og PFIC2
Intervensjon	Odeviksibat 40 eller 120 µg/kg en gang daglig.	Odeviksibat 120 µg/kg en gang daglig. Pasienter som ikke tålte 120 µg/kg kunne doseredusere til 40 µg/kg.
Komparator	Placebo en gang daglig.	Ingen.
Primære utfallsmål	Andel av pasienter med minst 70 % nedgang i serum gallesyrer fra grunnlinjenivå til 24 uker, eller som når ≤ 70 µmol/L i løpet av 24-ukers behandlingsperioden.	Foreløpig analyse (interimsanalyse): Endring fra grunnlinjenivå i serum gallesyrer etter 24 ukers behandling i PEDFIC2.
Sekundære utfallsmål	Andel positive individvurderinger av kløe i løpet av en 24-ukers behandlingsperiode. Endringer fra grunnlinjen i vekst, søvn, og leverenzymmer (ALT).	Foreløpig analyse (interimsanalyse): Endring fra grunnlinjenivå i serum gallesyrer ved uke 4, 12, 22, 24, 36, 48, 60, 70, 72 og 76. Ulike mål av andel positive individvurderinger av kløe.

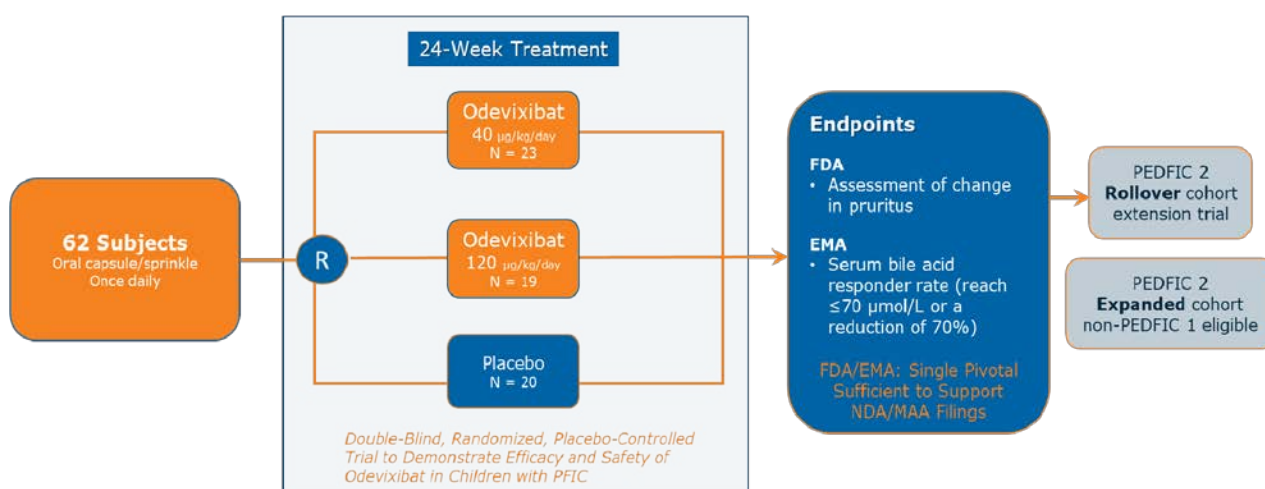
Studie	PEDFIC1/ A4250-005	PEDFIC2/ A4250-008
		Antall pasienter som gjennomgår biliær avledningskirurgi eller levertransplantasjon. Endringer fra grunnlinjen i mål på leverfunksjon (APRI, FIB-4, PELD/MELD),
Oppfølgingstid	24 uker	Studien pågår. Data fra en foreløpig analyse (interimsanalyse) etter 24 ukers behandling foreligger.

2.2 PEDFIC1

PEDFIC1 (A4250-005) var en multisenter, dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert, fase 3-studie for å demonstrere effekt og sikkerhet av odeviksibat hos barn med PFIC1 og PFIC2. Pasienter som fullførte PEDFIC1-behandlingsperioden kunne fortsette inn i en valgfri 72-ukers åpen utvidelsesstudie (PEDFIC2; A4250-008, beskrevet nedenfor) der alle pasienter fikk odeviksibat.

PEDFIC1 var en seks måneders studie (24 uker) med to dosenivåer av odeviksibat (40 og 120 µg/kg/dag) eller placebo hos 62 pasienter (figur 8). Studien ble utført på sentre i USA, Canada, EU, Midtøsten og Australia.

FIGUR 8. PEDFIC1 FASE 3 STUDIEDESIGN



Hovedkriterier for å bli med i studien (inklusionskriterier) var diagnose av PFIC1 eller PFIC2, alder mellom 6 måneder og 18 år, og vekt over 5 kg. Serum gallesyrenivåer måtte være minst 100 µmol/L, og kløe måtte være betydelig i 2 uker før randomisering.

De viktigste grunner til at pasienter ikke kunne være med i studien (eksklusjonskriterier) var totalt fravær av BSEP protein (som predikerer at odevisibat ikke vil ha effekt), gallegangsatresi eller andre type leversykdommer og sykdommer som kunne påvirke opptak eller utskillelse av legemidler i tarmen, eller dersom det var foretatt eller planlagt kirurgiske inngrep som påvirket enterohepatisk sirkulasjon eller levertransplantasjon innen 6 måneder før inklusjon i studien.

Pasientkarakteristika PEDFIC1

Grunnkarakteristika for pasienter i PEDFIC1-studien er vist i Tabell 1. Median høyde og vekt i hele studiepopulasjonen var henholdsvis 88,7 cm og 12,5 kg. Åtte pasienter (13%) hadde tidligere gjennomgått gallegangskirurgi i form av biliær avledning.

Noen pasienter hadde serum gallesyrenivåer som var under 100 µmol/L ved grunnlinjemålingen. Disse pasientene møtte likevel inklusionskriteriet om serum gallesyrenivå på minst 100 µmol/L i to uker før randomisering. Grunnen til den tilsynelatende diskrepansen, er at grunnlinjemålingen ble foretatt på en annen visitt enn målingene som ble brukt til å vurdere inklusionskriteriet.

Det var tillatt å bruke UDCA og rifampicin i studien, så lenge dosen ble holdt uendret i minst fire uker før inklusjon, og underveis i studien. De fleste pasientene brukte en eller begge disse legemidlene.

Tabell 1. Grunnkarakteristika for pasienter i PEDFIC1-studien

	Placebo (n=20)	Odevixibat (n=42)
Age (years)	3.75 (0.5 – 15.0)	4.48 (0.6 – 15.9)
Sex (% female)	40.0	54.8
PFIC type, n (%)	Type 1: 5 (25) Type 2: 15 (75.0)	Type 1: 12 (28.6) Type 2: 30 (71.4)
Bile acids and range (µmol/L)	247.53 (56.5 – 435)	252.1 (36 – 605)
Pruritus (0-4 scale)	3.02 (1.5 – 4.0)	3.00 (2.0 – 4.0)
UDCA, n (%)	18 (90.0)	32 (76.2)
Rifampicin, n (%)	17 (85.0)	24 (57.1)
ALT and range (U/L)	76.9 (19.0 – 236)	110.2 (16.0 – 798)
Total bilirubin and range (mg/dl)	3.12 (0.3 – 11.4)	3.18 (0.2 – 18.6)

Abbreviations: ALT, UDCA, ursodeoxycholic acid

Figures presented are means (range) or n (%)

Source: PEDFIC1 CSR [58]; Thompson 2020 [59]

Resultater fra PEDFIC1

Reduksjon i gallesyrer

Det primære endepunktet var andelen pasienter med minst 70 % reduksjon i serum gallesyrenivåer, eller som nådde et nivå ≤ 70 $\mu\text{mol/L}$ (28,6 $\mu\text{g/mL}$) etter 24 ukers behandling. Det primære endepunktet ble anbefalt av EMA.

Andelen pasienter som oppnådde det forhåndsdefinerte serum gallesyrenivået var 10/23 pasienter (43,5 %) og 4/19 pasienter (21,1 %) i henholdsvis odeviksibat 40 $\mu\text{g/kg/dag}$ og odeviksibat 120 $\mu\text{g/kg/dag}$. Det var ingen respondere (0/20 pasienter) i placebogruppen. Forskjellen mellom odeviksibat og placebo var statistisk signifikant. Endring i serum gallesyrenivåer var relativt stabil over tid (24 uker), som vist i Figur 1.

Tabell 2. Resultater fra analyse av serum gallesyrenivåer og kløe i PEDFIC1-studien

Proportion of patients with an sBA response (at least a 70% reduction from baseline or reaching a level ≤ 70 $\mu\text{mol/L}$)				
Statistic	Placebo N=20	Odevixibat 40 $\mu\text{g/kg/day}$ N=23	Odevixibat 120 $\mu\text{g/kg/day}$ N=19	Odevixibat all doses N=42
Responders, n (%)	0	10 (43.5)	4 (21.1)	14 (33.3)
95% CI ^a	(0.00, 16.84)	(23.19, 65.51)	(6.05, 45.57)	(19.57, 49.55)
Proportion difference without adjusting for stratification factors (odevixibat — placebo)		0.435	0.211	0.333
95% CI ^a		(0.2195, 0.6551)	(0.0210, 0.4557)	(0.0861, 0.4955)
Proportion difference adjusting for stratification factors (odevixibat — placebo)		0.441	0.216	0.307
95% CI ^b		(0.2361, 0.6464)	(-0.0050, 0.4380)	(0.1260, 0.4879)
1-sided unadjusted p-value ^d		0.0003	0.0174	0.0015
1-sided adjusted p-value ^e		0.0015	0.0174	-
Proportion of positive pruritus assessments				
mean (SE)	28.74 (5.209)	58.31 (6.205)	47.69 (8.110)	53.51 (5.006)
median	23.35	60.12	45.51	58.04
min, max	0.9, 79.2	1.8, 97	0, 91.3	0, 97
LS mean (SE) ^f	30.10 (9.119)	58.34 (8.580)	51.81 (9.459)	55.08 (7.639)
LS mean difference (SE) (odevixibat — placebo) ^f		28.23 (9.182)	21.71 (9.892)	24.97 (8.240)
95% CI ^f		(9.83, 46.64)	(1.87, 41.54)	(8.45, 41.49)
One-sided p-value (unadjusted) ^f		0.0016	0.0163	0.0019

Notes:

a. Clopper-Pearson exact CI is reported for the percentage of responders, and the exact unconditional CI is reported for the proportion difference without adjusting for stratification factors.

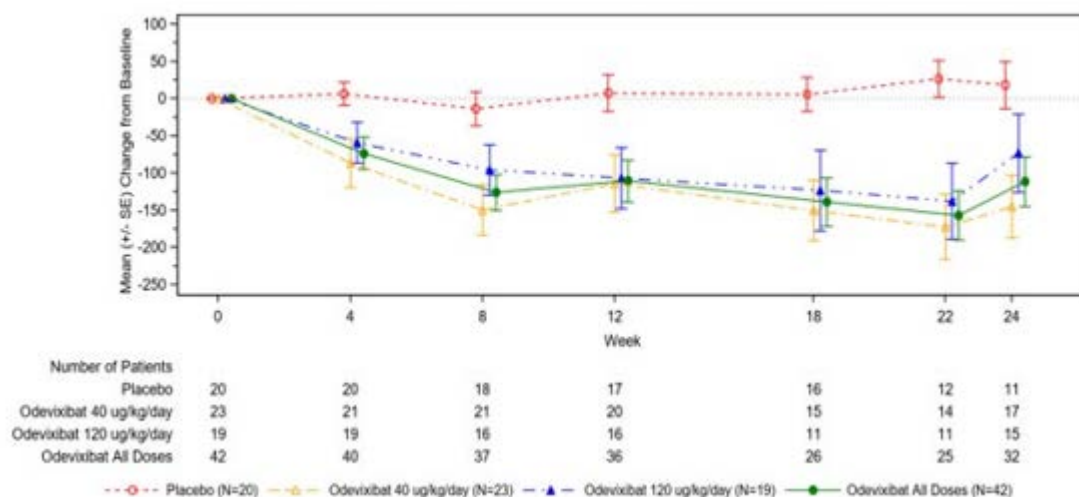
b. Miettinen-Nurminen (score) CI is reported adjusting for stratification factors.

c. The exact CI is reported based on Vollset, Hiri, and Elashoff adjusting for stratification factors.

d. Based on the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for stratification factor (PFIC type).

e. For an individual dose, the adjusted p-value was calculated as the maximum value of the unadjusted p-value for odevixibat all doses and the unadjusted p-value for the individual dose

f. non-parametric ANCOVA Source: PEDFIC1 CSR [58]

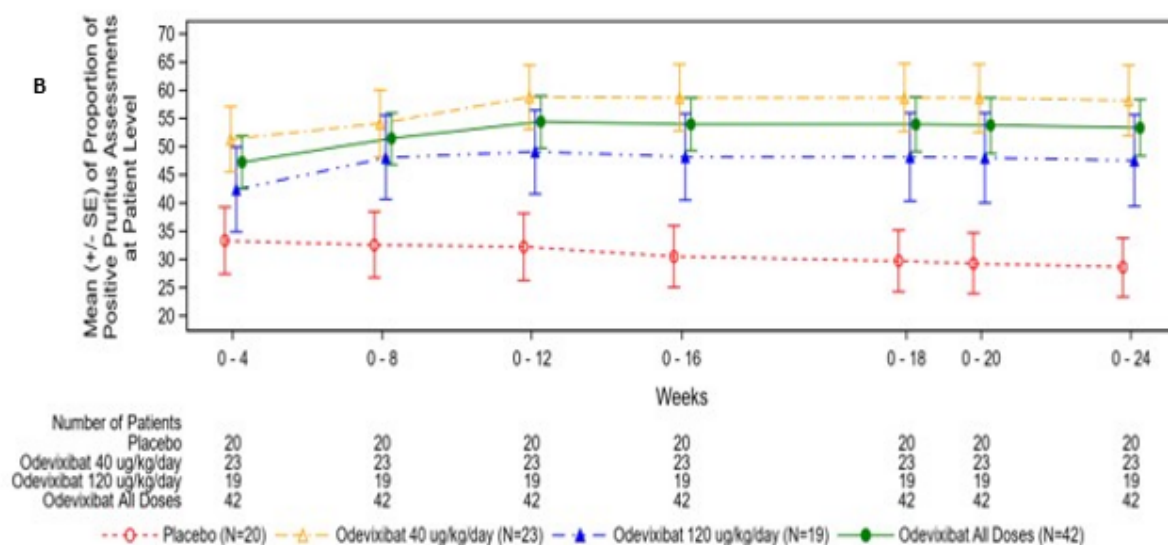
Figur 1. Gjennomsnittlig endring fra grunnlinje i serum gallesyrenivåer ($\mu\text{mol/L}$) over tid i PEDFIC1-studien

Reduksjon i kløe

I USA var det primære endepunktet andelen pasienter som oppnådde positiv kløevurdering etter 24 uker, målt ved et dagbokbasert spesialutviklet og validert verktøy (ObsRO). En positiv kløevurdering var en score på ≤ 1 eller en forbedring fra baseline på minst 1 poeng. Dette var et sekundærendepunkt i Europa. Analysen viste en høyere andel positive kløevurderinger hos pasienter behandlet med odevixibat sammenlignet med placebo (henholdsvis 54% mot 29%; se Tabell 2). Dette var ifølge EMA en statistisk og klinisk signifikant forbedring i kløereduksjon for odevixibat sammenlignet placebo. Det var litt større andel positive kløevurdering på lav dosering av odevixibat sammenlignet med høy dose (58% på 40 mg/kg og 48% på 120 mg/kg). Andel positive kløevurderinger over tid er vist i Figur 2.

Andel pasienter som oppnådde en positiv kløevurdering mer enn 50% av tiden, var 62% i odevixibat-gruppen, og 20% i placebogruppen. Det det var flere som oppnådde dette i lavdose odevixibat-gruppen sammenlignet med høydosegruppen (74% for 40 mg/kg og 47% for 120 mg/kg).

Figur 2. Andel positive kløevurderinger over tid i PEDFIC1-studien



Abbreviations: CI, confidence interval; LS, least squares; PPA, positive pruritus assessment

Notes: PPAs defined as a scratching score of ≤ 1 or ≥ 1 point drop from baseline on an observer-reported instrument.

Source: PEDFIC1 CSR [58]; Thompson et al, 2020 [59]

Andre sekundære og eksplorative endepunkter

Andre sekundære endepunkter i PEDFIC1 var endring i vekst, søvnparametre og ALT.

Dataene fra PEDFIC-1 studien tyder på at vekstparametre var marginalt forbedret etter 24 uker med odevixibat sammenlignet med placebo. Det kunne virke som 24 uker var for kort oppfølgingstid for å vurdere endring i vekstparametre; se derfor resultater fra oppfølgingsstudien PEDFIC2 under for mer informasjon om mulige effekter av odevixibat på vekstparametre.

Odevixibat bedret også søvnparametre, og pasienter ba sjeldnere om hjelp til å sovne og hadde færre dager med behov for søvn med en omsorgsperson. Observatør-rapportere søvnparametre, sammenslåtte data fra PEDFIC1-studien og PEDFIC2 studien, er vist i Figur 3.

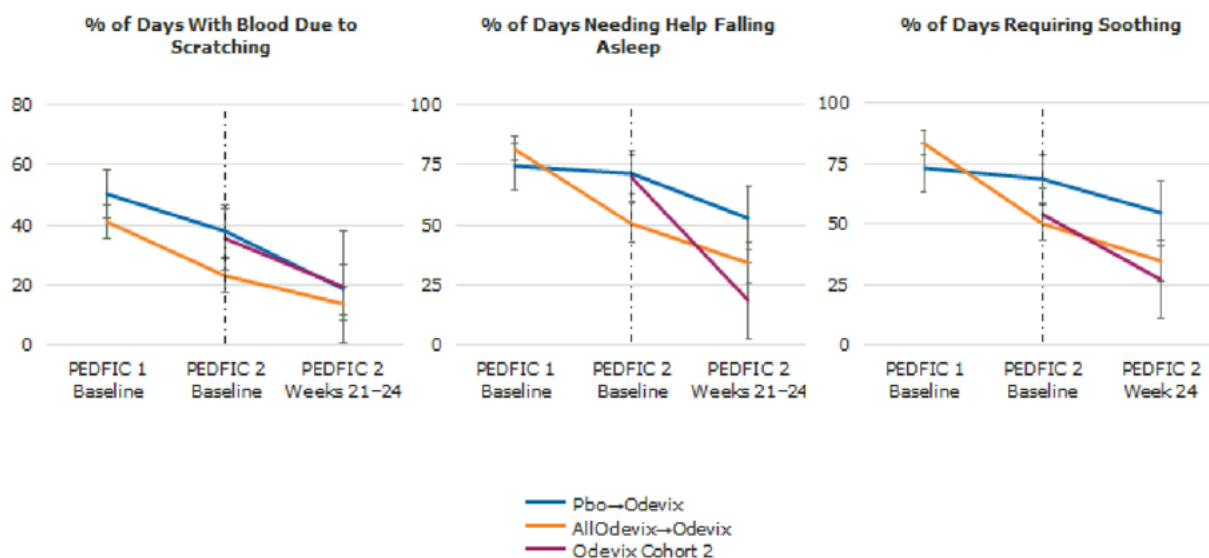
Behandling med odevixibat førte også til forbedringer i leverfunksjonstester fra baseline (se Tabell 3). Selv om de var eksplorative endepunkter i PEDFIC1-studien, og langtidsdata ikke foreligger, kan det nevnes at også andre leverrelaterte endepunkter viste noen antydninger til forbedring i tråd med resultatene på leverfunksjonstester: PELD/MELD scores (mål på grad av leversykdom) ble redusert mer i odevixibatgruppen sammenlignet med placebo, mens APRI, og FIB-4 (begge fibrose mål) ikke viste nevneverdige endringer fra baseline i noen av behandlingsgruppene.

Tabell 3. Effektresultater for vekstparametre og hepatiske kjemiske parametre for odeviksibat vs. placebo i PEDFIC1-studien

Effektendepunkt	Placebo (N=20)	Odeviksibat		
		40 mikrogram/kg/dag (N=23)	120 mikrogram/kg/dag (N=19)	Total (N=42)
Alaninaminotransferase (U/l) (gjennomsnitt [SE])				
Baseline	76,9 (12,57)	127,7 (34,57)	89,1 (19,95)	110,2 (20,96)
Endring til uke 24	3,7 (4,95)	-27,9 (17,97)	-25,3 (22,47)	-26,7 (13,98)
Gjennomsnittlig forskjell vs. placebo (95 % KI) ^a		-14,8 (16,63) (-48,3, 18,7)	-14,9 (17,25) (-49,6, 19,9)	-14,8 (15,05) (-45,1, 15,4)
Aspartataminotransferase (U/l) (gjennomsnitt [SE])				
Baseline	90,2 (11,59)	114,2 (17,24)	96,0 (16,13)	106,0 (11,87)
Endring til uke 24	4,7 (5,84)	-36,7 (12,21)	-27,0 (19,42)	-32,1 (11,02)
Total bilirubin (µmol/l) (gjennomsnitt [SE])				
Baseline	53,3 (12,97)	52,2 (10,13)	57,0 (18,05)	54,4 (9,75)
Endring til uke 24	-9,6 (15,16)	-23,7 (9,23)	-19,3 (13,62)	-21,7 (7,92)
Z-scorer for høyde (gjennomsnitt [SE])				
Baseline	-2,26 (0,34)	-1,45 (0,27)	-2,09 (0,37)	-1,74 (0,23)
Endring til uke 24	-0,16 (0,10)	0,05 (0,11)	0,00 (0,16)	0,03 (0,09)
Gjennomsnittlig forskjell vs. placebo (95 % KI) ^a		0,32 (0,16) (0,00, 0,65)	0,15 (0,17) (-0,18, 0,48)	0,24 (0,14) (-0,05, 0,53)
Z-scorer for vekt (gjennomsnitt [SE])				
Baseline	-1,52 (0,32)	-0,74 (0,27)	-1,19 (0,35)	-0,94 (0,21)
Endring til uke 24	0,10 (0,10)	0,29 (0,11)	0,15 (0,12)	0,22 (0,08)
Gjennomsnittlig forskjell vs. placebo (95 % KI) ^a		0,28 (0,14) (-0,01, 0,57)	0,08 (0,15) (-0,22, 0,37)	0,18 (0,13) (-0,08, 0,44)

^aBasert på minste kvadraters gjennomsnitt fra en MMRM (Mixed Model for Repeated Measures) med en baselineverdi som en kovariat og behandlingsgruppe, besøk, behandling-etter-besøk-interaksjon, behandling-etter-baseline-interaksjon og stratifiseringsfaktorer (kategoriene PFIC-type og alder) som faste effekter.

Figur 3. Gjennomsnittsendringer i observatør-rapporterte søvnparametre, resultater fra PEDFIC1 og PEDFIC2



Pbo-Odevix: Pasienter som fikk placebo i PEDFIC1 og odeviksibat 120 µg/kg/dag i PEDFIC2

AllOdevix-Odevix: Pasienter som fikk odeviksibat i PEDFIC1 (uavhengig av dose) og odeviksibat 120 µg/kg/dag i PEDFIC2

Odevix Cohort 2: Pasienter som ikke ble behandlet i PEDFIC1 (se nedenfor for nærmere beskrivelse av kohortene).

Sikkerhet

Sikkerhetsinformasjonen for odeviksibat baserer seg på data fra 84 pasienter i PEDFIC1 og foreløpige data fra PEDFIC2. Diaré (inkludert også blodig diaré) var den vanligste bivirkningen med odeviksibat, og forekom hos 7% av pasientene behandlet med odeviksibat. Andre vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) bivirkninger var abdominalsmerter og hepatomegali. Det ble også sett forhøyede leververdier hos enkelte pasienter som fikk odeviksibat, men det er usikkert om dette skyldes odeviksibat eller bakenforliggende sykdom. Pre-kliniske data tydet på at odeviksibat kan være teratogent. Sikkerhetsdata er begrenset på grunn av lite pasientgrunnlag og kort oppfølgingstid. Innkommende data fra langtidsstudien (PEDFIC2) forventes å belyse sikkerhetsprofilen noe mer. I tillegg planlegges det en registerstudie for å samle mer informasjon om hepatotoksisitet, teratogenisitet, diaré, og effekter på opptak av fettløslige vitaminer og næringsstoffer.

2.3 PEDFIC2

PEDFIC2 er en pågående fase 3, multisenter, åpen utvidelsesstudie for å undersøke den langsiktige effekten og sikkerheten til en 120 µg/kg/dag daglig dose odeviksibat hos pasienter med PFIC (Figur 9).

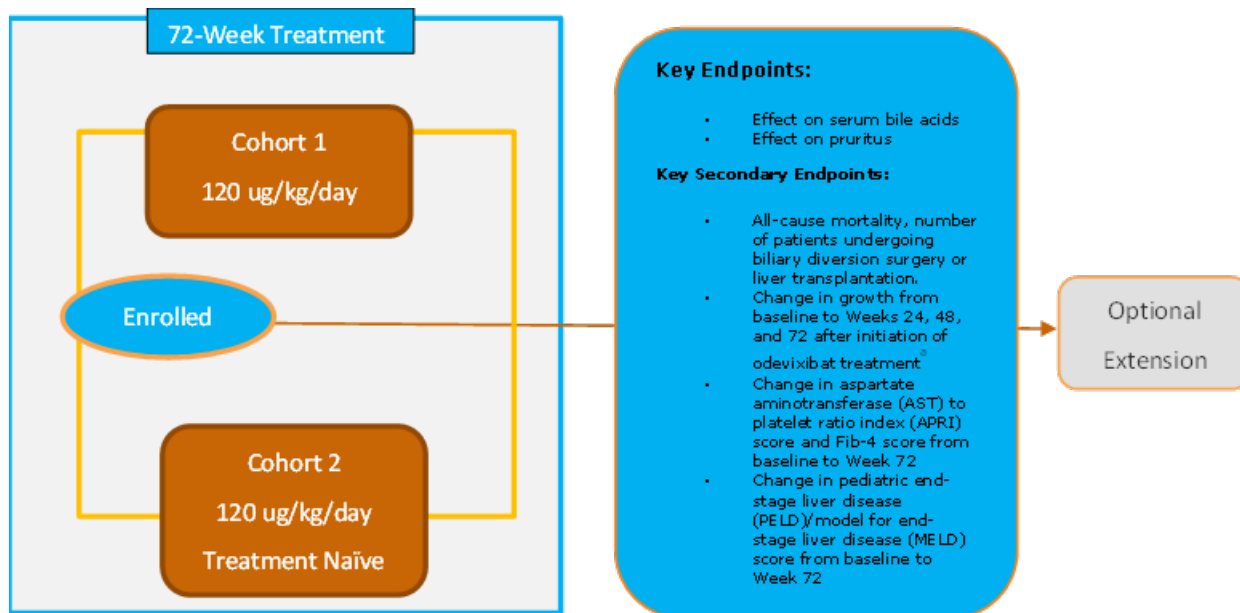
Kohort 1 består av barn med PFIC Type 1 og 2 som har deltatt i studie PEDFIC1. Kohort 2 består av pasienter med PFIC som har forhøyet serum gallesyrenivåer og kolestatisk kløe og som enten ikke oppfylte kvalifikasjonskriteriene for PEDFIC1, eller ble aktuelle etter at rekruttering til PEDFIC1 var fullført.

Alle pasienter behandles i utgangspunktet med en daglig dose odeviksibat på 120 µg/kg/dag i 72 uker, med mulighet til å dosejustere ved intolerabilitet.

Hovedendepunkter i PEDFIC2 er serum gallesyrenivåer og kløevurderinger. Sekundære endepunkter er vekst, søvnparametre, livskvalitet, og mål på leverfunksjon (ALT, AST, GGT, PELD/MELD score, APRI index og FIB-4 score). Antall pasienter som gjennomgår biliær avledning eller levertransplantasjon er også sekundære endepunkter.

Primæranalysen vil bli utført etter at siste pasient har fullført den 72 uker lange behandlingsperioden. En interimanalyse er utført etter 24 ukers behandling i PEDFIC2. Pasienter som ønsker det, kan fortsette å motta behandling i en forlengelsesperiode.

Figur 4. PEDFIC2 OLE studiedesign



Pasientkarakteristika PEDFIC2

Det er gjort en foreløpig analyse av data (interimsanalyse) fra de første 24 uker med behandling i PEDFIC2. Grunnkarakteristika for 69 inkluderte pasienter er vist i Tabell 4. Median alder ved studiestart var 4,1 år (spenn fra 1 til 19,5 år). Like mange gutter som jenter er inkludert. Av PFIC subtyper var 16 % PFIC1, 26 % PFIC2 og 7 % var PFIC3. En pasient ble klassifisert som "annet".

Tabell 4. Oppsummering av pasientkarakteristika i PEDFIC2-studien

	Cohort 1 PEDFIC1			Cohort 2 Treatment naïve
	Placebo N=19	Odevixibat 40 µg/kg/day N=19	Odevixibat 120 µg/kg/day N=15	Odevixibat 120 µg/kg/day N=16
Age, years (range)	4.34 (1.0 – 15.6)	3.82 (1.2 – 10.5)	5.5 (1.6 – 13.9)	7.89 (1.3 – 19.5)
Sex (% female)	36.8	52.6	53.3	56.3
PFIC type, n (%)	Type 1: 5 (26.3) Type 2: 14 (73.7)	Type 1: 6 (31.6) Type 2: 13 (68.4)	Type 1: 4 (26.7) Type 2: 13 (73.3)	Type 1: 3 (18.8) Type 2: 13 (43.8) Type 3: 5 (31.1) Other: 1 (6.3)
Bile acids and range (µg/mL)	270.79 (11 – 528)	104.89 (1 – 327)	155.87 (2.5 – 439)	221.53 (10.5 – 465)
UDCA, n (%)	17 (89.5)	14 (73.7)	9 (60.0)	13 (81.3)
Rifampicin, n (%)	17 (89.5)	8 (42.1)	7 (46.7)	7 (43.8)
ALT and range (U/L)	71.26 (14 – 231)	74.42 (9 – 352)	73.20 (14 – 239)	69.75 (14 – 231)
Total bilirubin and range (mg/dl)	53.34 (3.3 - 39.3)	22.55 (2.5 – 12.6)	37.35 (2.2 – 10.4)	41.48 (11.2 – 19.2)

Source: PEDFIC2 CSR [61]; Thompson et al, 2020 [60]

Resultater fra PEDFIC2

Det foreligger data for 37 pasienter til den foreløpige dataanalysen (interimanalysen) ved uke 22/24. 21 av disse mottok behandling med odeviksibat i studie PEDFIC1, mens 16 enten mottok placebo i PEDFIC1, eller deltok ikke i PEDFIC1 (kohort 2 + placebo).

Endring i serum gallesyrenivåer

Resultatene viser at nedgangen som ble observert i PEDFIC1-studien, holdt seg, eller bedret seg ytterligere, med lengre tids behandling (endring i løpet av 24 ukers behandling i PEDFIC2 var -5,8 % for 40 µg/kg-gruppen, og -14,8 % for 120 µg/kg-gruppen). Pasienter som hadde mottatt placebo i PEDFIC1, eller ikke var behandlet i PEDFIC1, viste en tilsvarende rask nedgang i serum gallesyrenivåer som det som ble observert hos de aktive behandlingsarmene i PEDFIC1 (gjennomsnittlig nedgang på 40 % fra baseline).

Kløevurderinger

Pasienter som tidligere hadde mottatt odeviksibat i PEDFIC1-studien viste en ytterligere nedgang i kløe fra baseline i løpet av de 24 ukene med behandling i PEDFIC2. Gjennomsnittlig andel positive kløevurderinger i denne gruppen var 33 %. For pasienter som ikke tidligere hadde mottatt odeviksibat, var gjennomsnittlig andel positive kløevurderinger høyere: 56 % hos pasientene som mottok placebo i PEDFIC1, og 62 % hos pasientene som ikke tidligere hadde deltatt i PEDFIC1. Det er stor usikkerhet i tallene, grunnet få pasienter. I tillegg gir åpent studiedesign risiko for bias i kløevurderingene.

Vekstparametre

Sammenslåtte data fra studie PEDFIC1 og PEDFIC2 viste at behandling med odeviksibat førte til en bedring i høydemålinger. Pasienter som tidligere var behandlet i PEDFIC1, viste ytterligere bedring fra grunnlinje gjennom behandling i PEDFIC2, noe som kan indikere at de tar igjen tapt vekst over tid. Tidligere ubehandlede pasienter viste også bedringer i vekst gjennom 24 ukers behandling i PEDFIC-2 studien. Resultatene er på linje med det som er observert etter kirurgisk intervensjon (1-års data post- biliær avledningskirurgi eller levertransplantasjon).

Endring i leverpatologi

PELD (Paediatric end-stage liver disease) er et poengsystem for vurdering av alvorlighetsgraden av kronisk leversykdom og sannsynligheten for overlevelse for barn under 12 år som venter på levertransplantasjon. PELD score baseres på følgende tester: albumin, bilirubin, INR, vekst og alder. Score kan variere fra negative (f.eks. fra -10) til positive (f.eks +50) verdier. Jo høyere verdi, dess mer kritisk tilstand. Tilsvarende; MELD score baserer seg på følgende tester: serum kreatinin, bilirubin, INR, serum natrium. MELD score varierer fra 6 (lavt sykdomsnivå) til 40 (alvorlig syk). APRI og FIB-4 indeks er fibrosemarkører.

Behandling med odeviksibat over 24 uker i PEDFIC2 førte til marginale bedringer i PELD/MELD, APRI og FIB-4 scores for pasienter i kohort 1 som hadde fått odeviksibat i PEDFIC1. Disse pasientene var allerede på et grunnivå som indikerte lav sannsynlighet for fibrose etter behandling i PEDFIC1. Kun 2 pasienter i kohort 2 hadde tilgjengelige data for 24 ukers behandling. Det var ikke bedringer fra baseline i PELD/MELD score hos disse 2 pasientene.

Biliær avledningskirurgi eller levertransplantasjon

To pasienter i PEDFIC2 måtte ha kirurgi på grunn av manglende effekt på kløe. Begge pasientene mottok placebo i PEDFIC1-studien. Den ene pasienten (1,4 år gammel med PFIC2/BSEP subtype 1) mottok biliær bypasskirurgi i uke 37 av studien, mens den andre pasienten (2,8 år gammel med PFIC2/BSEP subtype 1) fikk levertransplantasjon i uke 19 av studien.

3 Oppsummering og diskusjon

Legemiddelverket har oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med odeviksibat hos pasienter med progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC), i henhold til bestilling ID2021_046.

PFIC er en sjelden og alvorlig tilstand som ofte debutterer i meget ung alder. Tilstanden kan være livstruende. Det finnes ikke andre legemidler med godkjent indikasjon til behandling av PFIC. I dag behandles PFIC med diverse legemidler utenfor godkjent indikasjon. Biliær avledningskirurgi og/eller levertransplantasjon kan bli nødvendig. Norske klinikere anslår at omtrent 10 pasienter med PFIC vil kunne være aktuelle for behandling med odeviksibat årlig. Anslaget er usikkert.

Det kan være relevant å vurdere om odeviksibat kan falle under ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig sykdom (4). Legemiddelverket har ikke kvantifisert alvorlighetsgrad av PFIC og forventet nytte av odeviksibat i denne forenklete metodevurderingen. Det er sannsynlig at odeviksibat kan brukes på en rekke andre kolestasesykdommer med gallesyreassosiert kløe hvor det fremdeles går galle til tarm, både hos barn og voksne. Odeviksibat er under klinisk utprøving for andre kolestaselidelser (Alagille syndrom og gallegangsatresi). Maraliksibat, et annet legemiddel som hemmer IBAT, er metodevarslet ved Alagille syndrom (ID2022_060). Det er mulig at pasientgruppen med PFIC som er aktuell for odeviksibat er innenfor kriteriet for særskilt liten pasientgruppe. Tar man i betraktning potensiell bruk utenfor godkjent indikasjon, og mulige framtidige indikasjoner for odeviksibat, er det imidlertid sannsynlig at antallet er høyere enn grensen satt i kriteriet.

Odeviksibat er et nytt legemiddel for behandling av PFIC, som i hovedstudien PEDFIC1 har vist å kunne redusere serum gallesyrenivåer sammenlignet med placebo. Etter 24 ukers behandling i hovedstudien, var det 10/23 pasienter (43,5%) behandlet med odeviksibat 40 µg/kg/dag og 4/19 (21,1%) pasienter behandlet med odeviksibat 120 µg/kg/dag som oppnådde minst 70 % reduksjon i serum gallesyrer, eller nådde serum gallesyrenivå på ≤ 70 µmol/L. Det var ingen som responderte (0/20) i placebogruppen. Nedgangen i serum gallesyrenivåer var rask, og foreløpige data fra den åpne forlengelsesstudien, tyder på at nivåene holder seg på et stabilt redusert nivå. Disse resultatene anses for å være klinisk relevante for respondere, og kan sammenlignes med reduksjoner som oppnås etter biliær avledningskirurgi (5). Det finnes ikke direkte bevis for at odeviksibat kan forlenge tid til kirurgi (biliær avledning eller levertransplantasjon), og det er ikke fastslått at serum gallesyrenivåer kan være et surrogatendepunkt for å forutsi leveroverlevelse. Nylige publikasjoner om det naturlige forløpet til PFIC, og effekt av biliær avledningskirurgi, indikerer at serum gallesyrenivåer er en vesentlig komponent i leverpatologien i PFIC (9, 10).

Pasienter behandlet med odeviksibat viste også en nedgang i kløe sammenlignet med pasienter som fikk placebo i studien. Samlet sett i gruppen behandlet med odeviksibat var andelen pasienter som hadde positive kløevurderinger over 50 % av tiden 26/49 (62%), mot 4/20 (20%) i placebogruppen. Kløe er et plagsomt hovedsymptom for pasienter med PFIC, og er en av hovedindikasjonene for kirurgisk

intervensjon, inkludert biliær avledningskirurgi og levertransplantasjon (8). Nedgang i kløe er et klinisk relevant endepunkt for disse pasientene.

Søvnrelaterte parametre ble også forbedret med odeviksibat, i tillegg til små bedringer i vekstparametre og ulike leverparametre (eksplorative endepunkter). Foreløpige data med opp til 60 ukers behandling, antyder at forbedringene er stabile over tid.

Dokumentasjonsgrunnlaget for odeviksibat baserer seg hovedsakelig på data fra pasienter med PFIC1 og PFIC2, og i mindre grad PFIC3 og PFIC6. Andre subtyper av PFIC var ikke representert i studiene, men firma har sannsynliggjort overfor EMA at dataene kan ekstrapoleres til en bredere PFIC-populasjon basert på patofysiologi og virkemekanisme.

Grunnet få pasienter og korte studier, er sikkerhetsprofilen til odeviksibat ufullstendig karakterisert. Diaré var den vanligste rapporterte bivirkningen i hovedstudien, og forekom hos 7% av pasientene. Innkommende data fra langtidsstudien (PEDFIC2) forventes å belyse sikkerhetsprofilen noe mer. I tillegg planlegges det en registerstudie for å samle mer informasjon om hepatotoksisitet, teratogenisitet, diaré, og effekter på opptak av fettløslige vitaminer og næringsstoffer.

Odeviksibat er beregnet til langtidsbehandling ved PFIC. Numerisk sett var dosen på 40 µg/kg/dag mer effektiv enn 120 µg/kg/dag, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. Likevel førte dette sammen med tilsynelatende bedre sikkerhet med den lavere doseringen, til at EMA anbefaler 40 µg/kg/dag som startdose. Dersom tilfredsstillende klinisk respons ikke oppnås etter 3 måneders kontinuerlig behandling, kan dosen økes til 120 µg/kg/dag, med en maksimal dose på 7 200 µg/dag. Alternativ behandling bør vurderes hos pasienter hvor det ikke kan fastslås noen behandlingsfordel etter 6 måneder med kontinuerlig behandling.

En oppsummering av behandlingskostnader forbundet med bruk av odeviksibat hos pasienter med PFIC vil fremstilles i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

Statens legemiddelverk, 05-10-2022

Anette Grøvan
Fung. enhetsleder

Maria Almlöf
Saksutreder

Referanser

1. Mehl A, Bohorquez M, Galliano G, Reichman T. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *World J Transplant* 2016 June 24; 6(2): 278-290.
2. Bylvay Summary of Product Characteristics. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bylvay-epar-product-information_en.pdf
3. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36 Suppl 1:S26–S35. doi: 10.1016/S2210-7401(12)70018-9.
4. Statens Legemiddelverk, Notat 13.12.207. Ordning for hurtig metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/hvordan-sikre-tilgang-til-legemidler-for-serskilt-sma-pasientgrupper-med-svert-alvorlig-tilstand>.
5. Bylvay EPAR- Public Assessment report. 20 May 2021. EMA/319560/2021. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
6. Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol*. 2010 Jul;53(1):170-8. doi: 10.1016/j.jhep.2010.01.034. Epub 2010 Apr 13. PMID: 20447715; PMCID: PMC3042805.
7. Thompson RJ, Arnell H, Artan R, Baumann U, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun 30:S2468-1253(22)00093-0.
8. Gunaydin M, Cil ATB. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. *Hepat Med*. 2018: 10.
9. Van Wessel DBE, Thomson RJ, Gonzales E, et al. Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion (NAPPED) consortium: Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *J Hepatol*. 2020 Jul;73(1):84-93.
10. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Natural Course and Prognosis of PFIC and Effect of Biliary Diversion Consortium. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. *Hepatology*. 2021 Aug; 74(2): 892–906.
11. Inherited disorders associated with conjugated hyperbilirubinemia. Authors: Jayanta Roy-Chowdhury, Namita Roy-Chowdhury. Section Editor:Keith D Lindor. Deputy Editor:Shilpa Grover. (Lest: 10.07.2022. Tilgjengelig fra: www.uptodate.com)

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent (vedlagt separat)

We appreciate the opportunity to provide comments in response to the Methods Assessment of Bylvay® for the treatment of Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) (ID2021_046).

PFIC is a very rare and severe progressive liver disease (estimated prevalence <1/100,000), often diagnosed in children less than 1 year of age. Patients' experience with the disease is very distressing and, in addition, the disease presents a substantial burden on caregivers. There are currently no licensed treatments for PFIC other than Bylvay® (odevixibat).

As often is the case for rare genetic disease, the exact prevalence is difficult to assess. While there is uncertainty in the number of patients with PFIC in Norway, not every patient is eligible, and not every patient treated with Bylvay® will respond to treatment. Consequently, we agree with the consulted clinical experts in Norway that a maximum of 10 patients would be eligible for treatment with Bylvay® on an annual basis.

Bylvay® has been on the market in the United States and Germany for one year and in the United Kingdom for 3-4 months. In that time Bylvay® has been used only for treatment of PFIC. To date there have been no off-label prescriptions; hence no off-label use of Bylvay® is expected in Norway.

Amongst PFIC responders, Bylvay® has the potential to provide continuous treatment, reducing serum bile acid levels and maintaining native liver survival. Evidence of the association between serum bile acids and native liver survival has been demonstrated in the NAPPED study^{1,2}. Further long-term data strengthening the evidence of the relationship between serum bile acids and native liver survival will be presented at the AASLD conference in November 2022. Native liver survival and avoidance of the necessity for liver transplantation is highly desirable. Liver transplantation is not considered a true cure, with liver transplant patients requiring life-long immunosuppression, and potentially also requiring re-transplantation. Liver transplant is also associated with an increased mortality.

In the phase 3 study, Bylvay® not only demonstrated a significantly higher serum bile acid response versus placebo, but it also effectively reduced pruritus and sleep disturbance. The development of the PRUCISION instruments that was used in the trial has recently been published³.

To summarize, we believe that Bylvay® in the treatment of PFIC qualifies for the "Particularly small patient group with severe disease".

1. van Wessel DBE, Thomson RJ, Gonzales E, et al. Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion (NAPPED) consortium: Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):8493.

2. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Natural Course and Prognosis of PFIC and Effect of Biliary Diversion Consortium. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. *Hepatology.* 2021 Aug; 74(2): 892–906.

3. Gwaltney C, Bean S, Venerus M, Karlsson L, Warholic N, Kjems L, Horn P. Development of the Patient- and Observer- Reported PRUCISION Instruments to Assess Pruritus and Sleep Disturbance in Pediatric Patients with Cholestatic Liver Diseases. *Adv Ther.* 2022 Sep 6.