

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

Alofisel – behandling av
komplekse perianale fistler hos
pasienter med Crohns sykdom

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

16-08-2018

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer alvorlighet, relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Alofisel (darvadstrocel). Legemiddelverket har vurdert metoden med hensyn til prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet i henhold til bestilling (ID2016_068 Legemiddel til behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med Crohns sykdom) og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Bakgrunn

Alofisel er et legemiddel til behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med Crohns sykdom (CD). Den generelle kliniske effekten ved behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med CD er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 30-35 pasienter er aktuelle for behandling med Alofisel hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda AS.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er hentet fra ADMIRE-CD (randomisert, placebo-kontrollert fase 3-studie) for utfallsmålene tid til remisjon og tid til tilbakefall. For en rekke andre utfall, er dokumentasjonen hentet fra eldre studier og ekspertuttalelser. Livskvalitetsdata er ikke fra ADMIRE-CD, men hentet fra en ekstern studie.

Legemiddelverket mener at effekten er tilstrekkelig dokumentert, men effektstørrelsen sammenlignet med placebo er høyst usikker.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at komplekse perianale fistler for denne populasjonen behandlet med dagens standardbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 9 QALY.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av darvadstrocel står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP) er merkostnad for Alofisel, sammenlignet med dagens standardbehandling alene:

1,52 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Med dagens LIS-priser blir tilsvarende resultat på [REDACTED] kroner

Legemiddelverkets vurdering

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene. Modellens tidshorisont og tid til tilbakefall utgjør de største usikkerhetsmomentene og har begge stor innvirkning på IKER.

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Alofisel (darvadstrocel) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 34,5 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Med dagens LIS-priser blir tilsvarende budsjettberegning på ca [REDACTED] NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Alofisel (darvadstrocel). Legemiddelverket har vurdert metoden med hensyn til prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet ved bruk av darvadstrocel i henhold til bestilling (ID2016_068 Legemiddel til behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med Crohns sykdom) og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

Takeda har antatt en pasientpopulasjon på omtrent 30-40 pasienter årlig. Legemiddelverket har vært i kontakt med klinikere som har anslått om lag 30-35 aktuelle pasienter årlig.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at komplekse perianale fistler for denne populasjonen behandlet med standard of care har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 9 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Medikamentell førstelinjebehandling ved komplekse perianale fistler er tumor nekrose alfa (TNF- α)-hemmere (per i dag infliksimab), ofte i kombinasjon med antibiotika (metronidazol og ciprofloxacin) og andre immunsuppressive legemidler som azatioprin og prednisolon. Den nøyaktige sammensetningen av de ulike legemidlene er ikke fast bestemt og vil kunne variere avhengig av den enkelte spesialist. Av ikke-medikamentelle behandlinger er setondrenasje vanlig (i kombinasjon med medikamentell behandling).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er hentet fra ADMIRE-CD (randomisert, placebo-kontrollert fase 3-studie) for utfallsmålene tid til remisjon og tid til tilbakefall. Sannsynligheter for ulike kirurgiske inngrep er hentet fra flere eldre studier og effekten av salvageterapi er basert på ekspertuttalelser innhentet av Takeda. Livskvalitetsdata er ikke fra ADMIRE-CD, men hentet fra en ekstern studie. Legemiddelverket har prøvd å bekrefte en rekke av disse forutsetningene som er lagt til grunn i analysene med norske kliniske eksperter, men tilbakemeldingene har vært at det er stor variasjon mellom pasienter og dermed vanskelig å si noe konkret om modellforutsetningene.

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene er analabscess, proktalgi og analfistel. I følge preparatomtalen var det høyere andel av intervensjonsarmen som fikk disse bivirkningene. Takeda har imidlertid tatt inn i modellen andelen pasienter som fikk såkalt *treatment related treatment emergent adverse effects* (TRTEAE) som var høyere hos komparatorarmen. Det er uklart hvordan det er skilt mellom TRTEAE og TEAE.

Effekt og sikkerhet er tilstrekkelig dokumentert, men usikkerheten er høy.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til Takeda, bortsett fra følgende:

- Oppdaterte priser (ny maks AUP Alofisel og AUP-priser for SoC)
- Halvsykluskorrigerings slått på i modellen
- Inkludert mulighet for re-behandling med darvadstrocel for respondere
- Anvendt KM-kurven for tid til remisjon
- Justert tidshorizonten fra 40 til 8 år

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av darvadstrocel står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra hovedanalysen (maks AUP u/mva)

	Darvadstrocel	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 742 108	1 057 171	684 937
Totale QALYs	4,44	3,98	0,45
Merkostnad per vunnet QALY	1 515 083		

Merkostnad for darvadstrocel sammenliknet med dagens standardbehandling alene er:

Ca. 1,52 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Med dagens LIS-priser blir tilsvarende resultat på [REDACTED] kroner

Takedas base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse

	Darvadstrocel	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 884 645	2 476 099	408 547
Totale QALYs	13,08	12,43	0,65
Merkostnad per vunnet QALY	627 705		

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Alofisel (darvadstrocel) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 34,5 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Med dagens LIS-priser blir tilsvarende budsjettberegning på ca [REDACTED] NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene. Det er stor usikkerhet rundt tidshorisont. Måten parametriseringen av tid til tilbakefall er utført (4 ukers forskyvning og kraftig begrensing i valg av andre parametriske funksjoner), fører også med seg stor usikkerhet, jf. Legemiddelverkets vurdering i kapittel 3.4.1 Effekt.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE	11
1 BAKGRUNN.....	12
1.1 PROBLEMSTILLING.....	12
1.2 KOMPLEKSE PERIANALE FISTLER HOS PASIENTER MED CROHNS SYKDOM	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	12
1.4 BEHANDLING AV KOMPLEKSE PERIANALE FISTLER HOS PASIENTER MED CROHNS SYKDOM	13
1.4.1 <i>Behandling med darvadstrocel</i>	13
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	13
1.4.3 <i>Komparator</i>	14
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	15
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	15
3 PICO.....	20
3.1 PASIENTPOPULASJON	20
3.2 INTERVENSJON	20
3.3 KOMPARATOR	21
3.4 UTFALLSMÅL	24
3.4.1 <i>Effekt</i>	24
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	29
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	32
4 ØKONOMISK ANALYSE	34
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	34
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	36
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i>	37

4.2	RESULTATER.....	45
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	45
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	45
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	46
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON OM INKREMENTELL KOSTNADSEFFEKTIVITETSRATIO	46
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	47
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	47
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	48
5.3	BUDSJETTVERKNING	48
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	49
	REFERANSER.....	51
	APPENDIKS 1 BEHANDLINGSKOMBINASJONER	52
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	56
	APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	62
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	66

LOGG

Bestilling:	<i>ID2016_068 Legemiddel til behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med Crohns sykdom</i>
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Takeda AS
Preparat:	Alofisel
Virkestoff:	Darvadstrocel
Indikasjon:	Alofisel er indisert til behandling av komplekse perianale fistler hos voksne pasienter med inaktiv/mild aktiv luminal Crohns sykdom, når fistlene ikke har vist god nok respons på minst én konvensjonell eller biologisk behandling. Alofisel skal brukes etter at fistlene er forbehandlet.
ATC-nr:	L04
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21-09-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	21-12-2017
Klinikere kontaktet for første gang	12-03-2018
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	23-07-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	19-01-2018, 06-04-2018, 07-05-2018 og 24-05-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	31-01-2018, 17-04-2018, 17-05-2018 og 15-06-2018
Rapport ferdigstilt:	16-08-2018 (utkast sendt til ekstern gjennomlesing 23-07-2018)
Saksbehandlingstid:	238 dager hvorav 74 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Randi Krontveit Christina Sivertsen Leung Ming Yu
Kliniske eksperter:	Bjørn Moum Lars Normann Karlsen Jone Trovik
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet 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

LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
TNF- α	Tumor nekrose faktor alfa
SoC	Standard of care, standardbehandling
PH	Proporsjonal hasard
AIC	Akaike Information Criteria
BIC	Bayesian Information Criteria
CD	Crohns sykdom
PDAI	Perianal Disease Activity Index
TEAE	Treatment Emergent Adverse Effect
TRTEAE	Treatment Related Treatment Emergent Adverse Effect
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
QALY	Kvalitetsjustert leveår
AFT	Accelerated failure time

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes darvadstrocel til behandling av voksne pasienter med komplekse perianale fistler med Crohns sykdom. Komparator i denne helseøkonomiske analysen er dagens konvensjonelle behandling (bl.a. drenasje, antibiotika, immunsuppressive legemidler) og tumor nekrose faktor alfa (TNF- α)-hemmere. Per i dag er infliksimab førstevalg for pasienter indisert for behandling med TNF- α -hemmer. Metoden vil bli vurdert med hensyn på prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk. Metodevurderingen er basert på en kostnad-per-QALY analyse innsendt av Takeda AS (Takeda).

1.2 KOMPLEKSE PERIANALE FISTLER HOS PASIENTER MED CROHNS SYKDOM

Crohns sykdom (CD) er en kronisk, uspesifikk og inflammatorisk sykdom som hyppigst affiserer distale ileum (sluttsegmentet av tynntarmen) og tilstøtende deler av kolon (tykktarmen), men som kan lokaliseres i hele gastrointestinaltraktus fra munnhule til anus. Det finnes i dag ingen kurativ behandling mot CD, og behandlingsmålet er å ha vedvarende kontroll på den inflammatoriske prosessen i tarmveggen for derved å kunne forebygge at det oppstår varig vevsskade og komplikasjoner (1). Ved komplekse perianale fistler hos pasienter med CD er det vanlig med en kombinasjon av bl.a. antibiotika (ciprofloksacin, metronidazol), immunmodulerende legemidler (azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat) og infliksimab (1, 2).

Det nøyaktige pasientantallet er vanskelig å anslå. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, anslår at om lag 30 pasienter i året kan være aktuelle for behandling med darvadstrocel.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet ([lovdata](#)).

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med komplekse perianale fistler. Nærmere omtale finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 9 QALYs.

1.4 BEHANDLING AV KOMPLEKSE PERIANALE FISTLER HOS PASIENTER MED CROHNS SYKDOM

1.4.1 Behandling med darvadstrocel

Under gjengis et kort utdrag for de respektive punktene. For en mer detaljert omtale av darvadstrocel, henvises det til preparatomtalen til Alofisel (3):

- *Indikasjon*
Alofisel er indisert til behandling av komplekse perianale fistler hos voksne pasienter med inaktiv/mild aktiv luminal Crohns sykdom, når fistlene ikke har vist god nok respons på minst én konvensjonell eller biologisk behandling. Alofisel skal brukes etter at fistlene er forbehandlet.
- *Virkningsmekanisme*
Darvadstrocel inneholder ekspanderte stamceller fra fettvev (eASC), som har en immunmodulerende og anti-inflammatorisk effekt på betennelsesområder. Inflammatoriske cytokiner, særlig IFN- γ frigitt av aktiverte immunceller (dvs. lymfocytter), aktiverer eASC. Når de er aktivert, svekker eASC spredning av aktiverte lymfocytter og reduserer frigivelse av pro-inflammatoriske cytokiner. Denne immunregulerende aktiviteten reduserer inflammasjon, slik at vevet rundt fistelkanalen kan leges.
- *Dosering*
En enkeltdose består av 120 millioner celler, fordelt på 4 hetteglass (á 6 ml). Det fullstendige innholdet av de fire hetteglassene administreres for behandling av opptil to interne åpninger og opptil tre eksterne åpninger. Dette betyr at en dose på 120 millioner celler kan brukes til å behandle opptil tre fistelkanaler som er åpne til det perianale området.
- *Bivirkninger*
De vanligste bivirkningene var analabscess (Alofisel: 19,4 %, kontrollgruppe: 13,7 %), proktalgi (Alofisel: 14,6 %, kontrollgruppe: 11,8 %) og analfistel (Alofisel: 10,7 %, kontrollgruppe: 7,8 %).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes ingen nasjonale retningslinjer for behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med CD. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) har i flere år publisert retningslinjer for diagnostisering og behandling av Crohns sykdom (CD). Norske klinikere bekrefter at disse retningslinjene er relevante for norske forhold. Retningslinjene ble sist oppdatert i 2016 og kapittel 9 omhandler spesifikt om diagnostisering og behandling av fistler i forbindelse med CD (2). Medikamentell førstelinjebehandling ved komplekse perianale fistler er tumor nekrose alfa (TNF- α)-hemmere (per i dag infliximab), ofte i kombinasjon med antibiotika (metronidazol og ciprofloxacin) og andre immunsuppressive legemidler som azatioprin og prednisolon. Den nøyaktige sammensetningen av de ulike legemidlene er ikke fast bestemt og vil kunne variere avhengig av den enkelte spesialist. Av ikke-medikamentelle behandlinger er setondrenasje vanlig (i kombinasjon med medikamentell behandling). Darvadstrocel har godkjent indikasjon til behandling av komplekse perianale fistler når konvensjonell eller biologisk behandling ikke

har gitt god nok respons. Darvadstrocel kommer altså i tillegg til dagens standardbehandling, og vil således ikke fortrenge eksisterende behandling.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er dagens standardbehandling (SoC) uten aktiv tilleggsbehandling. SoC består av både medikamentell behandling (TNF- α -hemmer, antibiotika og immunsuppressiva) og ikke-medikamentell behandling (setondrenasje).

Den eksakte sammensetningen kan variere avhengig av behandlende lege og sykdommens tilstand/alvorlighetsgrad. Det er imidlertid enighet om at TNF- α -hemmer (infliksimab) er det mest effektive og inngår, enten alene eller i kombinasjon med antibiotika/immunsuppressiva, som førstelinje medikamentell behandling.

Det er kun infliksimab som har en godkjent indikasjon i henhold til denne metodevurderingen: *infliksimab er indisert til behandling av aktiv fistulerende Crohns sykdom hos voksne pasienter som ikke har respondert på en fullstendig og adekvat konvensjonell behandling (inkludert antibiotika, drenasje og immunsuppressiv behandling).*

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Takeda har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. En kort presentasjon av søkestrategi og søkeresultater er lagt ved i den innsendte dokumentasjonen. Det opprinnelige litteratursøket ble gjennomført i november 2016. Det ble tilslutt identifisert to relevante studier, en fase I/IIa- og en fase III-studie (4, 5). Disse studiene inngikk i vurderingen ved utstedelse av markedsføringstillatelsen. Et oppdatert søk ble gjort i 2017 (dato ikke nærmere spesifisert), og ingen flere relevante studier ble identifisert. Takeda har sendt inn et manuskript på langtidseffekt og sikkerhet for darvadstrocel (52 ukers oppfølging av fase III-studien). Dette ble publisert i Gastroenterology i april 2018 (6) og ble ettersendt på forespørsel fra Legemiddelverket.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Kontrollarm	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomized, double-blind controlled trial; ADMIRE-CD (5)	Inklusjonskriterier: Voksne > 18 år med ikke-aktiv eller mild CD (definert som CDAI ¹ på 220 eller lavere. Komplekse perianale fistler, maksimum to interne og tre eksterne åpninger. Drenert i minst 6 uker før inklusjon. Eksklusjonskriterier: rektovaginale fistler; rektal eller anal stenose; aktiv eller alvorlig proktitt; stomi; abscess/ansamling > 2 cm som ikke ble tilfredsstillende drenert ved det forberedende besøket før behandling. Pasienter som <i>ikke</i> hadde fått tidligere behandling. Pasienter om tidligere har fått kirurgisk behandling (bortsett fra drenasje/seton).	N=107. En dose på 120 millioner celler, fordelt på 4 hetteglass à 6 ml, ble injisert i vevet rundt fistlen(e). Personen som satte injeksjon visste om det var aktiv eller placebobehandling (pga løsnings utseende). Effekten ble derfor evaluert av uavhengig gastroenterolog og radiolog.	N=105. Saltvanns-injeksjon på 24 ml (placebo).	Kombinert remisjon etter 24 uker (alle eksterne åpninger lukket og fravær av ansamlinger >2 cm i minst 2 av 3 dimensjoner i de behandlede fistlene.	Klinisk remisjon (alle eksterne åpninger lukket til tross for lett trykk med fingeren etter 24 uker). Klinisk respons (minst 50 % av eksterne åpninger lukket etter 24 uker). Etter 24 uker ble også følgende endepunkter vurdert: <ul style="list-style-type: none"> • PDAI² • CDAI • IBDQ³ • Tid til kombinert remisjon • Tilbakefall • Tid til tilbakefall • van Assche score • Bivirkninger

¹ Crohn's Disease Activity Index

² Perianal Disease Activity Score

³ Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease (6)	Samme som over.	52 ukers oppfølging av intervensjonen som angitt over	52 ukers oppfølging av placebo som angitt over	Samme som over.	Kombinert remisjon etter 52 uker (alle eksterne åpninger lukket og fravær av ansamlinger >2 cm). Tilbakefall etter 52 uker (reåpning eller nye perianale ansamlinger >2 cm). Klinisk remisjon (alle eksterne åpninger lukket til tross for lett trykk med fingeren etter 52 uker). Klinisk respons (minst 50 % av eksterne åpninger lukket etter 52 uker). Endringer i PDAI, IBDQ og CDAI etter 52 uker. Bivirkninger.
--	-----------------	---	--	-----------------	--

Pågående studier

Under vises en oversikt over pågående/planlagte studier. Resultater fra disse vil kunne danne grunnlag for en oppdatert helseøkonomisk analyse.

Tabell 4 Oversikt over pågående studier (kilde: Takeda)

Activity/study title (type of activity, study title [if known], category 1–3)*	Objectives	Safety concerns addressed	Status	Date for submission of interim or final reports (planned or actual)
Darvadstrocel-0302 phase III (EudraCT No. 2011-006064-43) Category 3	To evaluate the efficacy and safety of darvadstrocel compared with placebo for the treatment of complex fistulae in CD over an extended follow-up period up to 104 weeks	Long-term safety	Ongoing	Date pending
Post-authorisation safety study Category 3	To evaluate the long-term safety of darvadstrocel in patients treated and retreated (i.e. repeated dosing and immunogenicity) in post-marketing setting and to assess the effectiveness of darvadstrocel in patients treated and retreated (i.e. repeated dosing) in clinical setting	To evaluate the long term safety of repeat administration of darvadstrocel in patients who do not achieve complete closure	Planned	Post-authorisation

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Den innsendte kliniske dokumentasjonen er av god kvalitet og inneholder flere relevante endepunkter. Inklusjonskriteriene til studien var imidlertid strenge og studiepopulasjonen var dermed antakeligvis noe friskere enn norsk pasientpopulasjon. Selv om studien viste en statistisk signifikant forskjell mellom intervensjon og placebo, var effektforskjellen liten, og oppdaterte data fra studiene i Tabell 4 vil være viktige for å bekrefte den observert effekten fra ADMIRE-CD, samt opplyse om langtidssikkerhet.

Legemiddelverket vurderer at innsendt klinisk dokumentasjon er hensiktsmessig for denne metodevurderingen.

3 PICO⁴

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Pasientpopulasjonen med fistelsykdom i norsk klinisk praksis er i gjennomsnitt 30 – 40 år. Forekomsten av CD er omtrent lik mellom kvinner og menn. Pasienter med CD har varierende grad av symptomer, både mellom- og innad i pasienten. Det er anslått at omtrent en tredjedel av CD-pasienter vil få perianale komplikasjoner (7).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Den innsendte kliniske dokumentasjonen samsvarer stort sett med norsk klinisk praksis. Norske klinikere sier at pasientpopulasjonen i ADMIRE-CD i gjennomsnitt er noe eldre enn pasientene i norsk praksis (38 år i studien). I studien ble også pasienter med rektovaginale fistler og stomi ekskludert. Et av inklusjonskriteriene i ADMIRE-CD var at pasientene måtte ha ikke-aktiv eller mild CD, noe som betyr at studiepopulasjonen var relativt frisk.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Pasientpopulasjonen i modellen er basert på pasientene i ADMIRE-CD. Pasientene er voksne med ikke-aktiv eller mild CD med kompleks perianal fistel refraktær til minimum en av følgende behandlinger: antibiotika, immunmodulerende azathioprin, 6MP eller metotreksat, TNF- α -hemmer.

Legemiddelverkets vurdering

Pasienter med stomi eller rektovaginale fistler ble ekskludert i studien. Norske klinikere mener at disse pasientene også vil kunne være aktuelle for behandling med darvadstrocel. I tillegg var det slik at studiepasientenes sykdom var definert som ikke-aktiv eller mild CD, *samtidig* som de hadde komplekse anale fistler. Det kan derfor ikke utelukkes at pasientene i studien var friskere enn de man finner i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer det allikevel slik at pasientpopulasjonen fra ADMIRE-CD er tilstrekkelig lik pasienter i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar pasientpopulasjonen fra ADMIRE-CD i modellen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Darvadstrocel er per dags dato ikke markedsført i Norge. Det finnes derfor ingen etablert norsk klinisk praksis for denne behandlingen. Legemiddelverket antar at legemidlet vil bli brukt i henhold til produktets preparatomtale, jf. kapittel 1.4.1. I tillegg forventer norske klinikere og EMA at det vil være aktuelt med

⁴ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

re-behandling med darvadstrocel hos noen pasienter. Takeda forventer også at effekt- og sikkerhetsdata på re-behandling vil bli samlet inn ved klinisk bruk, jf. Tabell 4 Oversikt over pågående studier (kilde: Takeda).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene i studien fikk én enkeltdose darvadstrocel (120 millioner celler), og ble gitt i samsvar med preparatomtalen. Re-behandling med darvadstrocel ble ikke gitt i ADMIRE-CD.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Intervensjonen i modellen er i henhold til det som ble gitt i ADMIRE-CD. Darvadstrocel blir administrert i tillegg til SoC, som er benyttet som bakgrunnsbehandling i begge armer. Det er også mulig i modellen å aktivere re-behandling med darvadstrocel for en subgruppe av pasienter som responderte på behandling, men som ikke gikk i remisjon. Modellen tar ikke høyde for at det er mulig at CD pasientene, til tross for remisjon, senere i livet kanskje kan oppleve nye fistler.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er samsvar mellom innsendt klinisk dokumentasjon og helseøkonomisk modell. I firmaets basecase blir det gitt kun én enkeltdose (120 millioner celler) med darvadstrocel, noe som er i henhold til studieintervensjonen. Imidlertid er det forventet i norsk klinisk praksis at noen pasienter vil være aktuelle for re-behandling med darvadstrocel. Firmaet har også forpliktet seg til å samle slike data fra klinikken etter markedsføring, jf. kapittel 2.1.

Legemiddelverket godtar en enkeltdose darvadstrocel som intervensjon, men velger å aktivere re-behandling i modellen i Legemiddelverkets hovedanalyse.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Den eksakte sammensetningen av dagens behandling kan variere avhengig av behandlende lege og sykdommens tilstand/alvorlighetsgrad. Det er imidlertid enighet om at TNF- α -hemmer (infliksimab) er det mest effektive og dette legemiddelet inngår, enten alene eller i kombinasjon med antibiotika/immunsuppressiva, som førstelinje medikamentell behandling. I tillegg er det vanlig med seton-drenasje.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I ADMIRE-CD bestod komparatorarmen av placebo, med bakgrunnsbehandling tilsvarende intervensjonsarmen. Det ble ikke registrert detaljerte andeler av sammenfallende behandling ved baseline, men ved uke 24 og 52. Legemidler som ble brukt av >15% pasientene uavhengig av behandlingsarm er presentert i tabellen under.

Tabell 5 Behandlingsmiks observert i ADMIRE-CD (kilde: Takeda)

Proportion of patients receiving treatment	Darvadstrocel (N=103)		Placebo (N=102)		Overall (N=205)	
	Week 24	Week 52	Week 24	Week 52	Week 24	Week 52
Up to week						
TNF-alpha inhibitors	63 (61.17%)	64 (62.14%)	61 (59.8%)	62 (60.78%)	124 (60.49%)	126 (61.46%)
Adalimumab	35 (33.98%)	35 (33.98%)	33 (32.35%)	34 (33.33%)	68 (33.17%)	69 (33.66%)
Infliximab	27 (26.21%)	28 (27.18%)	28 (27.45%)	28 (27.45%)	55 (26.83%)	56 (27.32%)
Paracetamol	52 (50.49%)	53 (51.46%)	48 (47.06%)	48 (47.06%)	100 (48.78%)	101 (49.27%)
Metronidazole benzoate	25 (24.27%)	32 (31.07%)	12 (11.76%)	13 (12.75%)	37 (18.05%)	45 (21.95%)
Metronidazole	16 (15.53%)	17 (16.5%)	14 (13.73%)	16 (15.69%)	30 (14.63%)	33 (16.1%)
Immunomodulators	40 (38.83%)	40 (38.83%)	47 (46.08%)	47 (46.08%)	87 (42.44%)	87 (42.44%)
Azathioprine	25 (24.27%)	25 (24.27%)	27 (26.47%)	27 (26.47%)	52 (25.37%)	52 (25.37%)
Azathioprine sodium	9 (8.74%)	9 (8.74%)	15 (14.71%)	15 (14.71%)	24 (11.71%)	24 (11.71%)
Ciprofloxacin	27 (26.21%)	34 (33.01%)	24 (23.53%)	27 (26.47%)	51 (24.88%)	61 (29.76%)
Mesalazine	23 (22.33%)	23 (22.33%)	21 (20.59%)	21 (20.59%)	44 (21.46%)	44 (21.46%)
Omeprazole magnesium	15 (14.56%)	15 (14.56%)	16 (15.69%)	15 (14.71%)	31 (15.12%)	30 (14.63%)
Propofol	13 (12.62%)	13 (12.62%)	17 (16.67%)	17 (16.67%)	30 (14.63%)	30 (14.63%)

TNF: tumour necrosis factor

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I modellen er SoC benyttet som bakgrunnsbehandling i begge armer. Behandlingsmiks som er antatt i modellen er presentert i tabellen under.

Tabell 6 Initial behandlingsmiks antatt i modell (kilde: Takeda)

Treatment mix	Darvadstrocel	Standard of care	Sources and assumptions
Darvadstrocel	100.00%	0.00%	All patients treated with darvadstrocel in the darvadstrocel treatment mix
Infliximab	27.26%	27.26%	Imputed based on proportion in the concomitant treatment randomization stratum and biologic use up to week 52
Adalimumab	33.59%	33.59%	
DE infliximab	0.00%	0.00%	Assumption (no dose escalation)
DE adalimumab	0.00%	0.00%	Assumption (no dose escalation)
Methotrexate	0.00%	0.00%	All patients on immunomodulators assumed to receive azathioprine
6-MP	0.00%	0.00%	Based on ADMIRE-CD data
Metronidazole	38.05%	38.05%	Metronidazole and metronidazole benzoate
Ciprofloxacin	29.76%	29.76%	Based on ADMIRE-CD data
Azathioprine	46.23%	46.23%	Azathioprine and azathioprine sodium
Seton	95.00%	95.00%	Based on ADMIRE-CD data
Fistulotomy	0.00%	0.00%	Patients receiving the initial treatment mix assumed not to receive reparative surgeries
Anal plug	0.00%	0.00%	
Fibrin glue	0.00%	0.00%	
Rectal flap	0.00%	0.00%	
VAAFT	0.00%	0.00%	
Vedolizumab	0.00%	0.00%	Based on ADMIRE-CD data

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har vært i kontakt med kliniske eksperter for å validere den bakgrunnsbehandlingen som var observert i klinisk studie og modellert i den helseøkonomiske modellen. I norsk klinisk praksis er det angitt at infliksimab er brukt mer enn adalimumab (4:1) både i henhold til effekt av behandling rettet mot fistler og som resultat av anbud. Bakgrunnsbehandlingen fra klinisk studie og modell er derfor ikke i samsvar med klinisk praksis i Norge. Dette kan ha innvirkninger på både kostnad og effekt ettersom infliksimab i større grad er brukt for å behandle fistler. Det er derfor grunn til å tro at pasienter i norsk klinisk praksis vil oppnå bedre effekt av bakgrunnsbehandlingen enn det som er observert i ADMIRE-CD. Basert på dette må andelen som blir behandlet med infliksimab oppjusteres, men vi kan kun justere kostnadene siden effekten med større infliksimabbruk ikke er observert. Legemiddelverket har valgt ikke å justere bruken av infliksimab i modellen på kostnadssiden ettersom dette trolig også ville påvirket effektstørrelsen, noe det ikke er mulig å justere for i modellen (det finnes ikke tilgjengelige effektdata for en slik pasientgruppe).

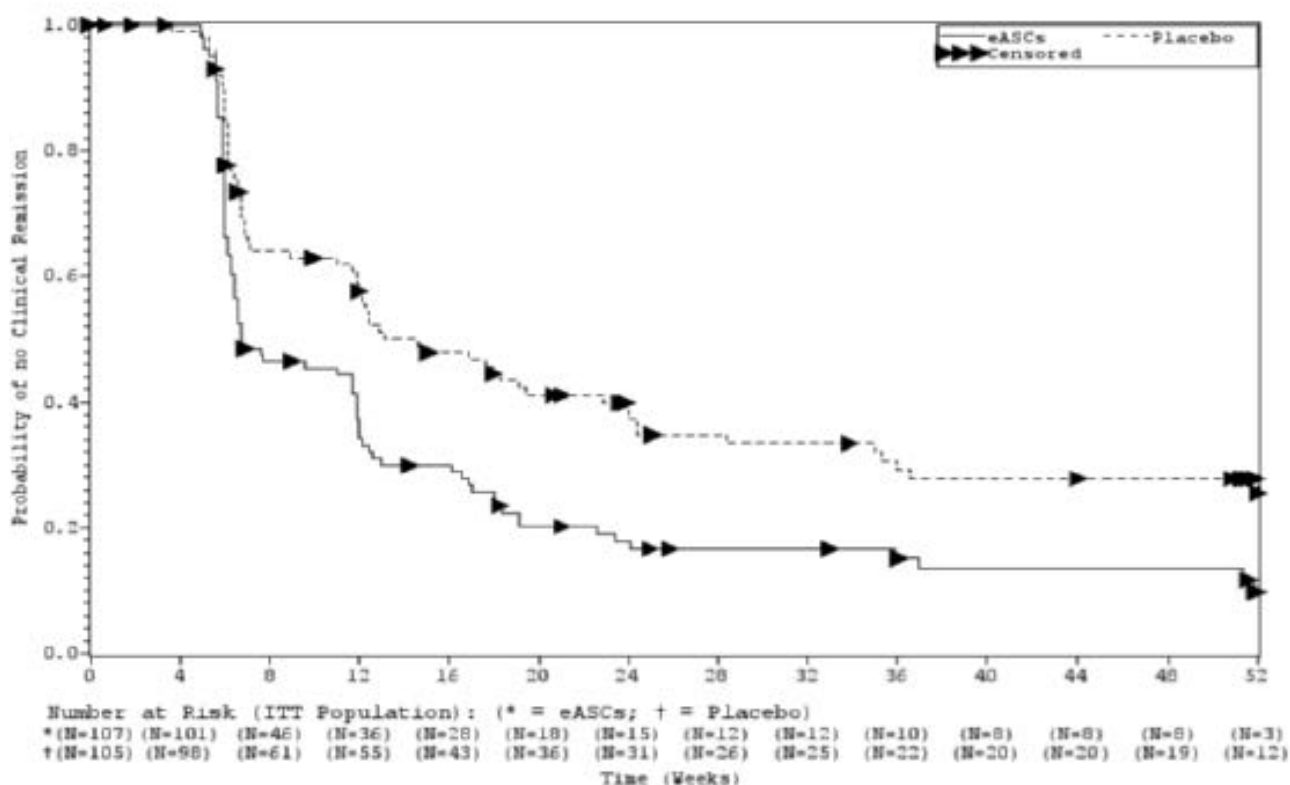
3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

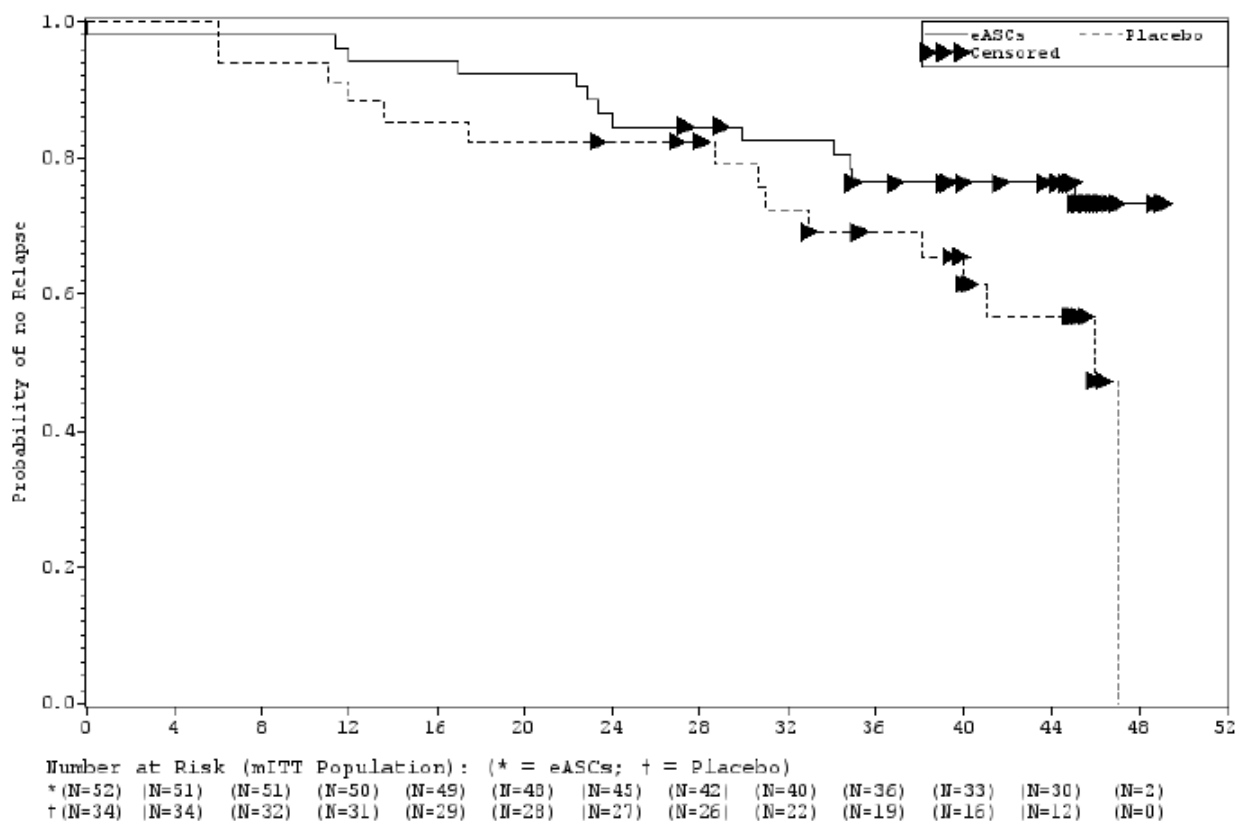
Andelen pasienter som oppnådde det primære endepunktet kombinert remisjon etter 24 uker var statistisk signifikant ($p=0,024$) i darvadstrocelarmen sammenliknet med kontrollarmen, hhv 49,5 % og 34,3 % i ITT populasjonen. For kombinert remisjon etter 52 uker var effektforskjellen opprettholdt med 54,2 % i darvadstrocelarmen og 37,1 % i kontrollarmen ($p=0,012$).

Tid til remisjon var et sekundært endepunkt og median klinisk remisjon var 6,7 uker i darvadstrocelarmene og 14,6 uker i kontrollarmen. Hasard ratio var 43 % bedre (95 % konfidensintervall (KI) 59-21 %) i darvadstrocelarmen sammenliknet med kontrollarmen, som vist i figuren under.



Figur 1 Kaplan-Meier kurve over tid til remisjon etter 52 uker, ITT populasjonen ADMIRE-CD

For tid til tilbakefall etter 24 uker i ITT populasjonen var median 19,1 uker i darvadstrocelarmen og 18 uker i kontrollarmen. For endepunktet tid til tilbakefall etter 52 uker var median ikke nådd som vist i figuren under.



Figur 2 Kaplan-Meier kurve over tid til tilbakefall etter 52 uker, ITT populasjonen ADMIRE-CD

Innsendt modell

I modellen ble effektdata fra ITT populasjonen fra ADMIRE-CD anvendt for endepunktene tid til remisjon og tid til tilbakefall. Kaplan-Meier (KM) data for tid til remisjon og tid til tilbakefall ble parametrisert for å modellere behandlingsspesifikk effektivitet av darvadstrocel, SoC og salvagetherapi (en kombinasjon av legemidler som gis ved mangel på respons på darvadstrocel eller SoC, se Appendiks 1 Behandlingskombinasjoner).

I tillegg ble sannsynligheter for kirurgi som stomi, proktokolektomi og mortalitet inkludert. Modellering av de enkelte endepunktene beskrives i detalj nedenfor.

For å estimere behandlingseffekt av salvagetherapi, brukte Takeda et internasjonalt panel av kliniske eksperter. Klinikerne ble presentert for flere scenarier med ulike hasard ratioer (HR) sammenliknet med SoC fra ADMIRE-CD studien. Ekspertene vurderte effekten av salvagetherapi til å være mindre enn for SoC og mente HR 0,60 for tid til remisjon og 1,00 for tid til tilbakefall var mest plausibelt.

Tid til remisjon

I denne analysen er hendelse (event) definert som klinisk remisjon og fravær av smerte og utflod basert på PDAI skår (og dermed er en hendelse positiv) og et mindre areal under kurven indikerer bedre effekt av

behandlingen. I henhold til studieprotokollen til ADMIRE-CD var første kliniske vurdering av pasientene ved 6 ± 2 uker etter behandling. Det er derfor ingen hendelser de første 4 ukene av studien. Takeda hevder dette gjør det nødvendig å forskyve parametrisering av KM dataene til 4 uker etter behandling for å bedre modelltilpasningen. Parametriske funksjoner (generalisert gamma, Gompertz, lognormal, loglogistisk, Weibull og eksponentiell) ble testet for statistisk modelltilpasning ved hjelp av AIC og BIC. Generalisert gamma viste suverent best statistisk tilpasning til KM data basert på AIC og BIC. Takeda hevder at i henhold til et internasjonalt panel av kliniske eksperter vil langtidsremisjon være forventet hvis det er oppnådd etter 52 uker, og dataene for tid til remisjon ble ikke ekstrapolert. Gompertz funksjon ble valgt basert på at denne ble hevdet å predikere 52 ukers sannsynlighet for remisjon mer presist samt at HR basert estimering av salvagetherapi gjorde at modellering med en ikke-proporsjonal hasards modell ville være metodisk feil.

Dokumentasjon rundt testing av proporsjonal hasard (PH), AFT (accelerated failure time) og resultater av alternative parametriske analyser var ikke inkludert i opprinnelig innsendt dokumentasjon.

Tid til tilbakefall

Tilsvarende framgangsmåte er anvendt for parametrisering av tid til tilbakefall. For dette endepunktet måtte KM dataene også ekstrapoleres. Antagelsen om PH ble testet og vurdert som oppfylt basert på log-kumulativ hasards plot, Schoenfeld residualer og statistiske tester. Også for dette endepunktet ble det hevdet at det var nødvendig å forskyve parametrisering av KM dataene til 4 uker etter behandling for å bedre modelltilpasningen. Parametriske funksjoner (generalisert gamma, Gompertz, lognormal, loglogistisk, Weibull og eksponentiell) ble testet for statistisk modelltilpasning ved hjelp av AIC og BIC. Gompertz og lognormal funksjon gav beste og tilnærmet lik tilpasning til KM data basert på AIC og BIC, men langtids ekstrapolering viste svært store ulikheter mellom de to kurvene. Takeda hevder Gompertz som forblir stabil etter omtrent 100 uker er mest plausibel. Denne funksjonen gjør at tilbakefallsraten går mot null og indikerer remisjon uten tilbakefall for pasienter som har vært i remisjon i om lag 2 år.

Kliniske eksperter Takeda har vært i kontakt med mener at selv om et betydelig antall pasienter får tilbakefall relativt raskt, vil sannsynligheten for tilbakefall gå drastisk ned med tiden. Dette, hevder Takeda, kan muligens indikere at pasienter som har vært i remisjon i lang tid kan være kurert og ikke få tilbakefall. Takeda mener observerte studiedata støtter dette uten å spesifisere hvilke data dette dreier seg om. Dermed valgte Takeda å framskrive tid til tilbakefall med Gompertz funksjon fordi denne estimerer tilbakefallsrater som går mot null med tiden. I tiden fram til 2 år fra behandling ble overgangssannsynlighetene direkte utregnet basert på den overlevelseskurven som velges i modellen. Etter 2 år i remisjon, blir sannsynligheten for tilbakefall antatt konstant og blir utregnet som et gjennomsnitt av valgte kurve (Gompertz) mellom år 2 og 3. Denne såkalte tidsvarierende horisonten ble valgt basert på kliniske eksperters uttalelse om at det var lite trolig men ikke umulig at pasienter som har vært i remisjon i 2 år vil få tilbakefall etter 2 år. Denne antagelsen gjelder de fistlene som ble behandlet på behandlingstidspunktet (med darvadstrocel eller SoC) og modellen tar ikke hensyn til nye fistler. Årlig tilbakefallsrate ble satt til 0,001 for darvadstrocel og 0,0018 for SoC og salvagetherapi.

Også for dette endepunktet hevdet Takeda at HR basert estimering av salvagetherapi gjorde at modellering med en ikke-PH modell ville være metodisk feil.

Sannsynligheter for stomi (permanent defunctioning)

Sannsynligheter for kirurgi ble estimert basert på en tysk studie over risiko for permanente stomier hos en gruppe CD pasienter med perianal fistel eller perianal abscess i perioden 1992-1995 (8). På grunn av betydelige ulikheter i pasientpopulasjonene mellom denne studien og ADMIRE CD, valgte Takeda å bruke raten for permanente stomier fra den tyske studien i modellen (dette ga et mer konservativt anslag enn for midlertidige stomier). Dette er i samsvar med modellen, der reversering av stomier ikke er mulig. KM kurve for tid til permanent stomi ble digitalisert og individuelle pasientdata simulert ved hjelp av Guyots algoritme (9). En eksponentiell kurve ble tilpasset disse og gav en årlig sannsynlighet for stomi på 3,7528 %. Sannsynligheten for vellykket utfall etter stomi ble basert på St. Marks retrospektive studie (10) og ble satt til 62 %.

Sannsynlighet for proktokolektomi

En retrospektiv dataanalyse over 89 pasienter med CD-relaterte intervensjonskrevende fistler i perioden 1993-1994 ble anvendt som kilde for sannsynlighet for proktokolektomi (11). Årlig sannsynlighet ble estimert basert på en konstant gjennomsnittlig rate basert på den totale antallet pasienter som trengte proktokolektomi i studien og ble estimert til 3,85 %.

I Takedas hovedanalyse er årlig sannsynlighet null ved milde symptomer og 3,85 % ved alvorlige symptomer og hos pasienter som har fått stomi tidligere. Sannsynlighet for vellykket utfall av proktokolektomi ble basert på St Marks retrospektive analyse og satt til 80 %.

Mortalitet

Mortalitet hos pasienter med komplekse perianale fistler på grunn av CD ble ikke vurdert som høyere enn hos den generelle populasjonen, og alders- og kjønnsespesifikk mortalitet fra SSB ble inkludert i modellen. Alders- og kjønnsespesifikk mortalitet ble basert på baseline pasientkarakteristika slik at variasjoner i disse reflekteres i mortalitetsbergingene.

Legemiddelverkets vurdering

Takeda hevdet det ville gi bedre kurvetilpasning ved å forskyve parametrisering av KM data til 4 uker fra behandlingen på grunn av at første kontroll var 6±2 uker etter behandling. Det er imidlertid vanlig i kliniske studier at det går et visst antall forhåndsbestemte uker fra behandling til første kontroll og vurdering uten at dette nødvendigvis utsetter framskrivning i helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket ba om mulighet for å kunne velge bort denne 4-ukersforskyvningen i modellen. Takeda leverte ikke denne muligheten. Utslaget dette har på modellresultatet kan ikke vurderes sikkert, men basert på erfaring, antar Legemiddelverket at andre parametriske kurver høyst trolig vil gi bedre statistisk tilpasning til KM dataene. Hvorvidt dette ville endret valg av kurve, avhenger av hvor plausibelt den aktuelle kurven ville predikere.

Legemiddelverket har valgt å ikke gå videre med dette og godtar i denne saken 4-ukersforskyvningen, da dette trolig vil gi mindre utslag på resultatet. Det presiseres at denne metoden for framskrivning i helseøkonomiske analyser ikke er validert, og derfor ikke kan brukes uten videre ved eventuelle framtidige metodevurderinger.

HR for salvagetherapi:

For å estimere behandlingseffekt av salvagetherapi, anvendte Takeda et internasjonalt panel av kliniske eksperter. Legemiddelverket etterspurte utfyllende dokumentasjon angående antagelsene rundt HR for salvagetherapi og overførbarhet til norsk klinisk praksis. Takeda leverte dokumentasjon og viste til kontakt med norske klinikere som støttet antagelsene og som bekreftet at det ikke finnes data for effekten av salvagetherapi i Norge.

Legemiddelverket godtar antagelsen om $HR = 0,6$ for remisjon. For tilbakefall antas ingen mereffekt sammenliknet med SoC, dvs. $HR = 1$.

Tid til remisjon

På forespørsel leverte Takeda dokumentasjon rundt testing av PH, AFT og andre parametriske framgangsmåter for endepunktet tid til remisjon. PH var ikke oppfylt, og individuell parametrisering av darvadstrocel-armen og SoC-armen kunne vært benyttet. Fordi modellen antar at pasienter som ikke er gått til remisjon etter maks 52 uker, vil motta salvagetherapi, er framskrivning ikke nødvendig og KM data fra ADMIRE-CD kan anvendes direkte i modellen. Takeda leverte modell med denne muligheten på forespørsel fra Legemiddelverket. Det var svært begrenset mengde data etter 52 uker og få pasienter ble fulgt videre. Halene på KM kurvene må derfor tolkes med varsomhet.

Legemiddelverket velger å benytte KM data fra ADMIRE CD for endepunktet tid til remisjon i modellen.

Tid til tilbakefall

På forespørsel leverte Takeda utfyllende dokumentasjon rundt testing av PH, og testing og tilpasning av andre parametriske funksjoner for tid til tilbakefall.

I Takedas modell blir sannsynligheten for tilbakefall satt til (nær) 0 etter 2 år, og sannsynligheten for tilbakefall er lavere for darvadstrocel sammenliknet med SoC og salvagetherapi. Denne fordelingen forsetter resten av modellens tidshorisont (40 år i Takedas hovedanalyse). Takeda hevder dette støttes av studiedata, men angir ikke hvilke data som støtter denne antagelsen. Studiedata fra ADMIRE-CD kan ikke brukes til å validere denne antagelsen da maksimal oppfølgingstid så langt er 104 uker (2 år). Basert på den innsendte dokumentasjonen beregnes tilbakefallsrate etter 2 år som et gjennomsnitt mellom 2 og 3 år basert på den valgte funksjonen (i Takedas hovedanalyse Gompertz funksjon). Legemiddelverket har undersøkt hvordan valg av andre parametriske funksjoner predikerer. De ulike parametriske funksjoner gir svært store utslag på resultatet av modellen (endring fra 4 mill. NOK og opp til 8 mill. NOK) fordi de andre funksjonene gir krysning av kurvene ved mellom 2 og 3 år avhengig funksjon. De andre parametriske funksjonene gir visuelt sett tydelige knekk i kurvene ved omtrent 2 år. Samtidig sees det at for de andre funksjonene, estimerer modellen mer enn tredoblet tilbakefallsrate etter 2 år for

darvadstrocelarmen sammenliknet med SoC og salvaeterapi. Det er bare piecewise eksponentiell som ikke gjør dette, men denne overestimerer darvadstrocel-armen svært mye ift KM data fra den kliniske studien. Legemiddelverket mener modellen dermed ikke gir noen reelle valgmuligheter for framskrivning av tid til tilbakefall.

Tilbakemeldinger fra kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, gir ikke entydige svar på at man kan anta at sannsynligheten for tilbakefall etter 2 år er omtrent 0. To år ansees som noe for kort tid til å anslå full tilheling, men det kan likevel være trolig at fistler som oppstår etter 2 år er nye fistler som er tidligere ubehandlet. Modellen inkluderer ikke et stadium som omhandler nye fistler. Selv om modellen beregner kostnadseffektivitet på pasientnivå, estimerer den dermed kun de fistlene som ble behandlet med darvadstrocel eller SoC på behandlingstidspunktet i studien. Legemiddelverket mener at det kan være rimelig å anta at tilbakefallsraten avtar etter 2 år, men at å anslå størrelsesorden blir spekulativt. Siden det etter 2 år høyst trolig kan oppstå nye fistler vil således en tidshorisont 40 år være urimelig lang da det kan oppstå nye fistler selv om de behandlede er kurert.

Legemiddelverket ba om mulighet for å velge langtidsmodellering av tid til tilbakefall uten fiksert rate for tilbakefall etter 2 år. Takeda leverte ikke dette.

Legemiddelverket godtar kurvevalg og tilbakefallsrate etter 2 år, men justerer tidshorisonten, se kap 4.1.1.

Sannsynligheter for stomi (permanent defunctioning) og sannsynlighet for proktokolektomi er hentet fra eldre litteratur med varierende kvalitet. Sannsynligheter for kirurgi som ble estimert basert på en tysk studie over risiko for permanente stomier hos en gruppe CD pasienter med perianal fistel eller perianal abscess i perioden 1992-1995 (8). Fra denne studien ble KM kurve for tid til permanent stomi digitalisert og individuelle pasientdata simulert ved hjelp av Guyots algoritme (9). En eksponentiell kurve ble tilpasset disse, men valg av eksponentiell kurve for parametrisering ble ikke begrunnet. Digitalisering og simulering medfører en betydelig usikkerhet. Når studien i tillegg også er fra mer enn 20 år tilbake medfører dette ytterligere usikkerhet. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener de antatte sannsynlighetene er høyst usikre, men til dels rimelige anslag.

Legemiddelverket godtar antagelsene om sannsynligheter for kirurgi.

Legemiddelverket mener antagelsene for mortalitet hos pasienter med komplekse perianale fistler på grunn av CD er rimelige og godtar disse.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 7 viser en oversikt over observerte bivirkninger fra ADMIRE-CD.

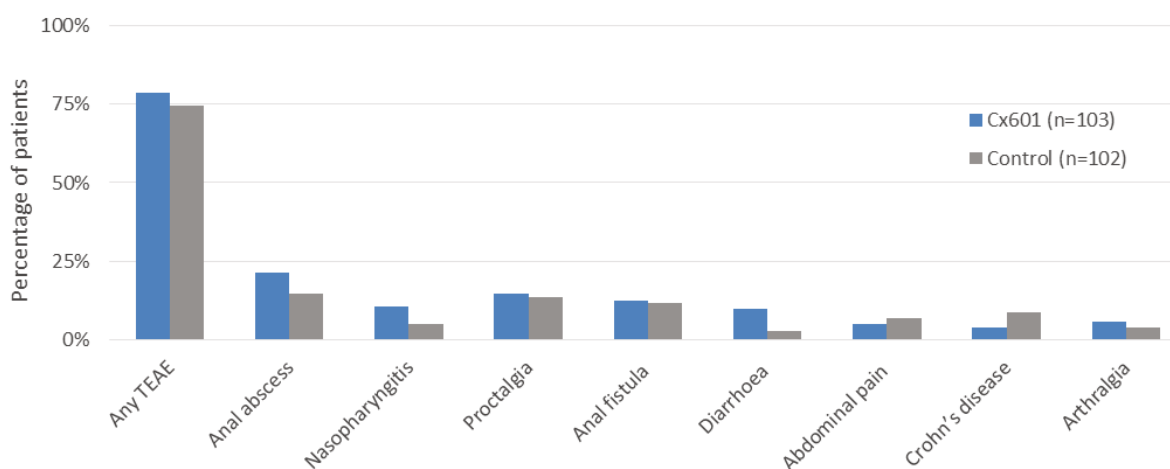
Tabell 7 Sikkerhetsprofil opp til uke 104 (kilde: Takeda)

Patients, n (%)	Week 24		Week 52		Week 104	
	Darvadstrocel (n=103) n (%)	Control (n=102) n (%)	Darvadstrocel (n=103) n (%)	Control (n=102) n (%)	Darvadstrocel (n=103) n (%)	Control (n=102) n (%)
TEAEs	68 (66.0)	66 (64.7)	79 (76.7)	74 (72.5)	81 (78.6)	76 (74.5)
drug-related	18 (17.5)	30 (29.4)	21 (20.4)	27 (26.5)	20 (19.4)	27 (26.5)
withdrawn due to AEs	5 (4.9)	6 (5.9)	9 (8.7)	9 (8.8)	9 (8.7)	9 (8.8)
TESAEs	18 (17.5)	14 (13.7)	25 (24.3)	21 (20.6)	28 (27.2)	22 (21.6)
drug-related	5 (4.9)	7 (6.9)	7 (6.8)	7 (6.9)	7 (6.8)	7 (6.9)
withdrawn due to SAEs	4 (3.9)	4 (3.9)	6 (5.8)	7 (6.9)	6 (5.8)	7 (6.9)
TESAEs in $\geq 2.0\%$ of patients						
anal abscess	9 (8.7)	7 (6.9)	14 (13.6)	8 (7.8)	15 (14.6)	8 (7.8)
new anal fistula	1 (<1.0)	1 (<1.0)	4 (3.9)	1 (<1.0)	5 (4.9)	1 (<1.0)
Crohn's disease	0	1 (<1.0)	0	3 (2.9)	0	3 (2.9)

AEs: adverse events; SAEs: serious adverse events; TEAEs: treatment emergent adverse events; TESAEs: treatment-emergent serious adverse events

Alvorlige bivirkninger: Ved uke 104 hadde 14,6 % av pasientene i darvadstrocel-armen fått anal abscess sammenlignet med 7,8% i kontrollarmen. Det ble også observert flere nye anale fistler i intervensjonsarmen enn i kontrollarmen.

Figuren under illustrerer fordelingen av behandlingsrelaterte bivirkninger som oppstod blant $\geq 5\%$ av pasientene uavhengig av behandlingsarm.

Figur 3 TRAE blant $\geq 5\%$ av pasientene opp til uke 104 (kilde: Takeda)

Innsendt modell

Takeda har beregnet en årlig sannsynlighet for å få behandlingsrelaterte bivirkninger basert på observerte data i ADMIRE-CD ved 52 uker med cutoff på 5%. De har også inkludert antatte bivirkninger for salvageterapi og post surgery, og antatt ingen bivirkninger for pasienter i remisjon, selv om de mottar behandling. Disse antagelsene er basert på en klinisk ekspertuttalelse. Takeda har kun inkludert anal abscess og proktalgi som bivirkninger i modellen. Takeda begrunner dette med at det er vanskelig å isolere årsaken til bivirkninger når pasientene mottar heterogene komposisjoner av legemidler.

Tabell 8: Treatment Related Treatment Emergent Adverse Effects oppstått hos minst 5% av pasientene

Treatment allocation	Darvadstrocel, N=103		SoC, N=102	
	n/N (%)	Events	n/N (%)	Events
Anal abscess	8/103 (7.77%)	9	9/102 (8.82%)	12
Proctalgia	5/103 (4.85%)	6	8/102 (7.84%)	12

Tabell 9: Årlig sannsynlighet for å få utvalgte bivirkninger

Event	Darvadstrocel	SoC	Salvage therapy	Post-surgery	Remission
Anal abscess	7.77%	8.82%	12.00%	12.00%	0.00%
Proctalgia	4.85%	7.84%	14.50%	14.50%	0.00%
Source	ADMIRE-CD trial		Clinical expert opinion		

SoC: standard of care

Legemiddelverkets vurdering

Rapporterte bivirkninger i Tabell 7 og Tabell 8 samsvarer ikke. Etter forespørsel fra Legemiddelverket, svarte Takeda at Tabell 8 viser alle behandlingsrelaterte bivirkninger oppstått under behandling (TRTEAE), mens Tabell 7 viser bivirkninger oppstått under behandling (TEAE) (Legemiddelverket har oppdatert betegnelsene i tabell 7 og 8 iht. Takedas svar, tabellene var opprinnelig klassifisert likt). Legemiddelverket etterspurte hvordan det skilles mellom TRTEAE og TEAE. Takeda har ikke gitt noen forklaring på dette utover at dette var utprøvers avgjørelse (det var 212 pasienter fordelt på 47 sentra). I sammendraget av sikkerhetsprofilen i preparatomtalen, er det oppgitt at de vanligste bivirkningene var analabscess (Alofisel: 19,4 %, kontrollgruppe: 13,7 %), proktalgi (Alofisel: 14,6 %, kontrollgruppe: 11,8 %) og analfistel (Alofisel: 10,7 %, kontrollgruppe: 7,8 %). Det er dermed stor usikkerhet knyttet til hvordan bivirkninger er modellert i den helseøkonomiske analysen med hensyn på andelen pasienter som får behandlingsrelaterte bivirkninger, hvilke bivirkninger som oppstår (> 5 %) og nyttetap knyttet til de ulike bivirkningene. På grunn av ufullstendig informasjon, er det ikke mulig å gjennomføre en scenarionalyse med en annen bivirkningsprofil.

Legemiddelverket godtar under tvil måten bivirkninger modelleres i den helseøkonomiske analysen, men vil understreke den høye usikkerheten rundt dette.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

ADMIRE-CD inkluderte måling av sykdomsaktivitet med PDAI⁵. PDAI inkluderer fem domener: a) lekkasje, b) smerte, c) begrensninger i seksualliv, d) type perianal sykdom, e) grad av indurasjon. Hver kategori er gradert på en 5-punkts Likert skala som rangerer fra 0 (ingen symptomer) til 4 (alvorlige symptomer) og disse summeres til en totalskår. I ADMIRE-CD var skåren mellom darvadstrocel og placebo balansert ved studiestart på hhv 6,8 og 6,6. Ved 24 uker hadde skåren falt til hhv 4,4 og 5,1 (diff -0,8 95% CI: -1,8 og 0,2) og ved uke 52 til 4,4 og 5,0 (diff -0,7, 95% CI: -1,7 og 0,3). EQ-5D ble ikke benyttet i ADMIRE-CD.

Innsendt modell

I forbindelse med innsending av dokumentasjon til metodevurderingen ble det gjort en vurdering om mapping av PDAI til EQ-5D var mulig. Det ble besluttet at mapping ikke var gunstig basert på utfallet av et slik forsøk beskrevet av Buxton et al (2007). Det ble i stedet utført et vignette-studie basert på PDAI, pasient- og klinikerintervju og med nær tilpasning opp mot EQ-5D for å lage beskrivelser til helsetilstandene som var aktuelle for den helseøkonomiske modellen. Nyttvektene ble målt direkte med TTO-tilnærming i en nettbasert undersøkelse både på den generelle populasjon (n=835) og pasientpopulasjon (n=162). Nyttvektene ble validert opp mot et systematisk litteraturstudie på nyttevekter for denne pasientpopulasjonen og opp mot tilsvarende EQ-5D vekter.

Takeda har lagt til grunn nyttevektene som framkom av den generelle pasientpopulasjonen som hovedanalyse. Disse er presentert under.

Tabell 10 Nyttvekter

Helsetilstand	Nyttvekt (gjennomsnitt)	95% CI
Remisjon	0,865	(0,85 ; 0,88)
CSF, milde symptomer	0,578	(0,55 ; 0,61)
CSF, alvorlige symptomer	0,383	(0,35 ; 0,42)
Defunctioning	0,383	(0,35 ; 0,42)
Positivt utfall	0,567	(0,54 ; 0,60)
Negativt utfall	0,193	(0,15 ; 0,23)
Proctectomy	0,383	(0,35 ; 0,42)
Positiv utfall	0,564	(0,53 ; 0,60)
Negativt utfall	0,202	(0,16 ; 0,24)
Aktiv perianal abscess	0,223	(0,19 ; 0,26)

Aktiv perianal abscess er ikke en helsetilstand i modellen, og kan inntreffe i CSF. Denne nyttevekten er derfor omregnet til et nyttetap på -0,16.

⁵ Perianal Disease Activity Index

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at valget om å anvende en vignette studie er forholdsvis godt begrunnet, basert på at det kun var anvendt PDAI i studien og litteraturen ikke ville kunne gi en helhetlig input til alle relevante nyttevektene i modellen. Imidlertid mener vi at en innsamling basert på EQ-5D også kunne vært utført i tillegg til eller i stedet for vignette-TTO og dette hadde vært mer i tråd med våre retningslinjer. Valget om å samle inn nyttevekter med TTO direkte foran EQ-5D er ikke godt begrunnet.

Vignette-studiet i seg selv framstår av god kvalitet, og er godt designet. Det er imidlertid en svakhet at en slik undersøkelse ble gjort på internett, og noen av beskrivelsene av helsetilstandene synes skjevt dekket. Dette kan reflekteres i andelen respondenter som ble fjernet fra analysen fordi tilstanden remisjon ble verdsatt dårligere enn de negative utfallene. Beskrivelsen av remisjon utdypet ikke at dette var en forbedret tilstand på lik linje som at negative utfall ble utdypet med å være en forverring av opprinnelig tilstand. Tilstanden defunctioning med positivt utfall ble heller ikke beskrevet med at posen på magen var en midlertidig løsning.

Takeda utførte en systematisk litteraturgjennomgang av nyttevekter av helsetilstander og operasjoner forbundet med CD. Litteratursøket er godt gjennomført og er vedlagt i innsendt dokumentasjon for sammenligning. Sammenlignet med funn fra litteraturen ser det ut til at nyttevektene fra vignettstudien er verdsatt noe lavere i samtlige tilstander i litteraturen. Årsakene kan være mange. Det er vanskelig å direkte sammenligne nyttevekter som er samlet inn med ulike instrumenter. Det er også vanlig med forskjeller mellom pasientpopulasjon og den generelle populasjonen. Pasientpopulasjon verdsetter vanligvis helsetilstander noe bedre enn generelle populasjonen antatt fordi den generelle populasjonen ikke klarer å sette seg inn i tilpasning og framtidig mestring av situasjonen. Vignettstudien ble også utført på en pasientpopulasjon. Sammenlignet med den generelle populasjonen er de ulike helsetilstandene, inkludert abscess og negative utfall av operasjon, bedre verdsatt enn av den generelle populasjonen. Dette kan være påvirket av tidspunktet målingen ble gjort etter operasjon.

Ved å sammenligne de laveste nyttevektene fra vignettstudien med tilsvarende vekt i EQ-5D-registeret er tilstanden preget av ekstrem smerte og ubehag og ekstrem angst og depresjon.

Legemiddelverket mener det er svakheter knyttet til måling av nyttevektene, men har godtatt nyttevektene i modellen. Vi har utført sensitivitetsanalyser for å belyse usikkerheten i disse.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes darvadstrocel kombinert med standardbehandling med standardbehandling alene (SoC).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Takeda har levert en Markov modell bestående av fem helsetilstander. Kohorten med pasienter beveger seg mellom tilstandene basert på sannsynlighetsdistribusjoner fra ADMIRE-CD og annen relevant litteratur. I hver tilstand genereres det nyttevekter og kostnader forbundet med den aktuelle tilstanden. Modellen består av følgende helsetilstander:

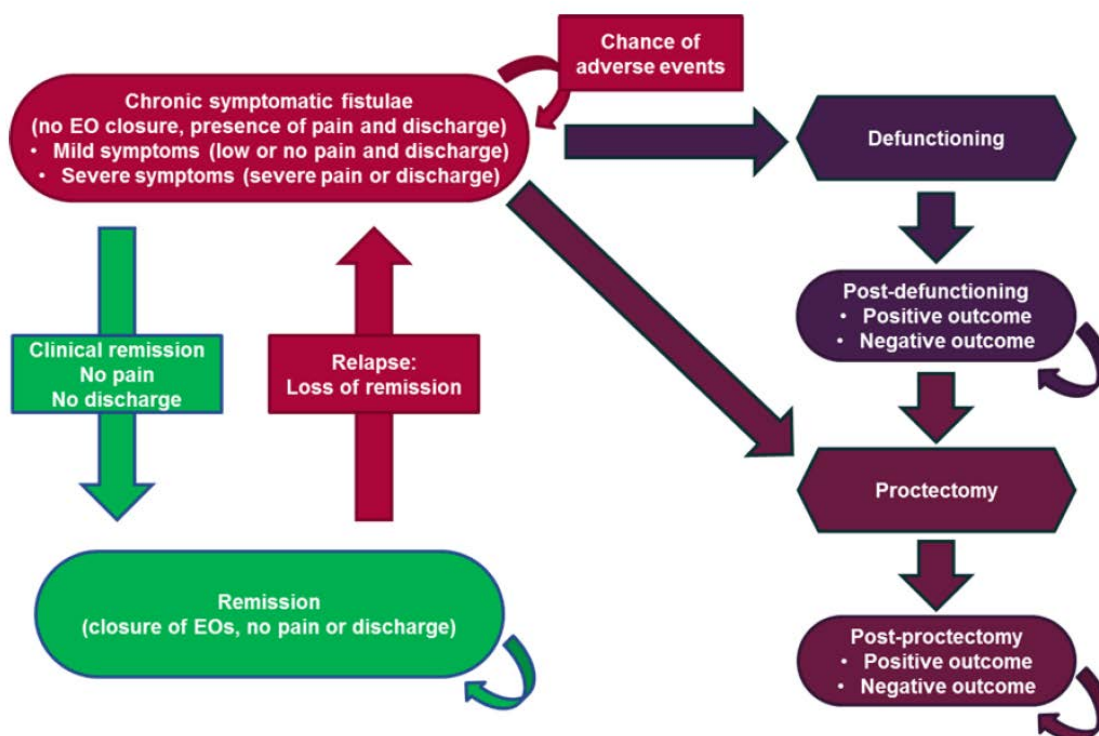
Remisjon: Asymptomatisk, godt kontrollert perianal CD. Remisjon er definert når eksterne åpninger (EO) er lukket etter klinisk vurdering og pasienten ikke opplever smerte eller lekkasje med skåren 0 i PDAI.

Kronisk symptomatisk fistler (CSF): Pasienter som ikke er i remisjon og/eller har symptomer på perianale fistler av ulik grad. Perianal abscess kan oppstå i denne tilstanden med 4 ukers varighet. Tilstanden er delt i to etter mild og alvorlig symptomer.

Defunctioning kirurgi: Tilstanden deles inn i tiden faktisk kirurgi pågår, og deretter om kirurgi har gitt positiv eller negativt utfall i etterkant.

Proctectomy kirurgi: Tilstanden deles inn i tiden faktisk kirurgi pågår, og deretter om kirurgi har gitt positiv eller negativt utfall i etterkant.

Død: Absorberende stadium, basert på generell dødelighet.



Figur 4 Modellstruktur

Kohorten starter i tilstanden *CSF* og her har pasientene enten milde eller alvorlige symptomer basert på PDAI i ADMIRE-CD. Ved behandlingsoppstart beveger kohorten seg enten over i *remisjon*, basert på studieendepunktet tid til remisjon, eller forblir i *CSF* i maksimalt 13 sykluser før ny behandling vurderes. Hver syklus er på 4 uker. Pasientene som er i *remisjon* kan få tilbakefall og vil da gå tilbake til *CSF*. Denne overgangen er basert på studieendepunktet tid til tilbakefall. Pasientene som ikke responderer eller får tilbakefall kan få salvage treatment. Det går ikke an å bevege seg mellom mild og alvorlig *CSF*. Videre vil pasientene som har fått tilbakefall eller ikke har respondert kunne bevege seg videre til å motta kirurgiske inngrep. Det er to typer kirurgiske inngrep i modellen; *defunctioning* og *proctectomy* og begge deles inn i tunnelstadier: selve kirurgien, positivt og negativt utfall. Det følger med en rekke antagelser for overganger i denne delen av modellen. Stadiet *dødsfall* vises ikke i modellfiguren, men er den siste absorberende tilstanden. Modellen er ikke halvsykluskorrigert, men dette ligger som et tilvalg i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Innsendt modellstruktur er svært kompleks med mange stadier basert på mange udokumenterte antagelser. Der det er dokumentasjon, er denne ofte av eldre opprinnelse og pasientpopulasjonene er ikke direkte sammenlignbare. Kun et fåtall av de kliniske inputdataene er hentet fra ADMIRE-CD. Dette gjør at modellen framstår som mindre troverdig. Det er noen antagelser i modellstruktur som ikke synes å være forenlig med naturlig sykdomsforløp. Dette gjelder for eksempel ved *defunctioning* hvor det er antatt at ved stomi er dette en permanent tilstand hvilket vil si at en mulig midlertidig stomi i klinisk

praksis ikke er modellert, kun endelig stomi. Dette er mulig å endre i modellen. Legemiddelverket har prøvd å verifisere de viktigste antakelsene med norske klinikere, men den generelle tilbakemeldingen var at det er vanskelig å bekrefte/avkrefte antakelsene som er gjort i modellen.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen (med halvsykluskorrigering slått på i hovedanalysen), men vil presisere at en rekke modellantakelser ikke er validerte, og derfor ikke kan brukes uten videre ved eventuelle framtidige metodevurderinger.

4.1.1 Analyseperspektiv

Modellen har et utvidet helsetjenesteperspektiv med 40 års tidshorison. Takeda har valgt tidshorison basert på gjennomsnittsalderen og forventet levetid for pasientene med CD som er en kronisk sykdom.

Nytte og kostnader diskonteres med 4%.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at relevant tidshorison må vurderes nærmere og synes ikke at begrunnelsen for 40 års tidshorison for behandling av perianale fistler er sannsynliggjort. Valg av tidshorison i en helseøkonomisk modell skal være lang nok til å fange opp relevante forskjeller mellom intervensjon og komparator hensyntatt naturlig sykdomsforløp for den aktuelle diagnosen, som er perianale fistler hos pasienter med CD, og ikke CD i seg selv. Langtidseffekten av behandling med darvadstrocel er ikke dokumentert, og det er usikkert i hvor lang tid effekten av å behandle en fistel med darvadstrocel er relevant i det totale sykdomsforløpet ettersom en slik behandling i stor grad handler om å utsette kirurgiske alternativer, heller enn å erstatte kirurgi. Vi mener det er flere relevante hensyn som må vurderes.

Tilbakemeldinger fra kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, gir ikke entydige svar på at man kan anta at sannsynligheten for tilbakefall etter 2 år er omtrent 0. To år ansees som noe for kort tid til å anslå full tilheling, men det kan likevel være trolig at fistler som oppstår etter 2 år er nye fistler som er tidligere ubehandlet. Modellen inkluderer ikke et stadium som omhandler nye fistler. Selv om modellen beregner kostnadseffektivitet på pasientnivå, estimerer den dermed kun de fistlene som ble behandlet med darvadstrocel eller SoC på behandlingstidspunktet i studien. Legemiddelverket mener at det kan være rimelig å anta at tilbakefallsraten avtar etter 2 år, men at å anslå størrelsesorden blir spekulativt. Siden det etter 2 år høyst trolig kan oppstå nye fistler selv om pasienten er i remisjon, og det ikke er mulig å modellere disse nye fistlene, vil således en tidshorison 40 år være urimelig lang. Dette er fordi konsekvensen av at det oppstår nye fistler med nye runder behandling ikke blir fanget opp. På den andre siden antar modellen livslang konsekvens av kirurgi. Dersom modellen inkluderte nye fistler i sykdomsforløpet hadde en lengre tidshorison vært aktuell.

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, anslår at relevant tidshorison for dette sykdomsforløpet er svært individuelt avhengig av personlige ønsker når det gjelder kirurgiske inngrep. For yngre og særlig kvinnelige pasienter kan det være aktuelt med en lengre tidshorison enn

gjennomsnittspasienten på grunn av ekstra grunner til å ønske å utsette operasjon noe lengre. I denne metodevurderingen er det likevel behandling av et sett med anale fistler som er aktuelt, og hva den dokumenterte konsekvensen av den behandlingen er. Legemiddelverket mener derfor at 40 år basert på et tidsperspektiv for Chron`s ikke er direkte representativt og relevant for behandling av ett enkelt sett med anale fistler. Klinisk ekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt med har anslått at naturlig sykdomsforløp fra behandling av fistler som ikke tilheler til proktokolektomi er ca 4 år, med noe spredning oppover. For å ta hensyn til usikkerheten at relevant tidshorison kan være både kortere og lengre, synes en tidshorison på 8 år å være et rimelig anslag for å fange opp relevante kostnad og effekt for behandling av en fistel.

Legemiddelverket vil sette 8 års tidshorison basert på diskusjonen over, men presenterer scenarier med kortere og lengre tidshorison.

4.1.2 Kostnader (input data)

Ressursbruk og kostnader

Innsendt dokumentasjon

Det er knyttet kostnader til flere ulike sett med legemiddelbruk avhengig av behandlingslinje og helsetilstand i modellen. Når pasienten starter opp behandling mottar de en initial behandlingsmiks bestående av flere legemidler. Etter dette påfølger det flere ulike behandlingsskemasjoner. De ulike settene med behandling er presentert i Tabell 11. Ressursbruken er basert på ADMIRE-CD og innspill fra en norsk klinisk ekspert. For detaljert framstilling av disse behandlingsskemasjonene henvises det til Appendiks 1.

Tabell 11 Behandlingsmiks etter helsetilstand i modellen (kilde:Takeda)

Health state	Darvadstrocel	Standard of care
CSF, mild: initial treatment	Darvadstrocel treatment mix (mild)	SoC treatment mix (mild)
CSF, severe: initial treatment	Darvadstrocel treatment mix (severe)	SoC treatment mix (severe)
CSF, mild: salvage therapy	Salvage therapy treatment mix (mild)	
CSF, severe: salvage therapy	Salvage therapy treatment mix (severe)	
Remission	Remission treatment mix	
Successful defunctioning	Successful defunctioning treatment mix	
Unsuccessful defunctioning	Unsuccessful defunctioning treatment mix	
Successful proctectomy	Successful proctectomy treatment mix	
Unsuccessful proctectomy	Unsuccessful proctectomy treatment mix	

CSF: chronic symptomatic fistulae

Takeda har inkludert kostnader knyttet til legemiddelbruk, kirurgi, administrasjonskostnader, behandlingsrelaterte bivirkninger, bruk av helsetjenester og transportkostnad. Disse blir presentert under.

Legemiddel og kirurgiske kostnader

Behandlingsmiksene består av ulike sammensetninger av legemidler og kirurgiske inngrep. Det er også inkludert en spesifisering av tiden før ny behandling blir tilbudt dersom pasienten ikke responderer. En oversikt over disse er inkludert i Tabell 12.

Tabell 12 Inkluderte behandlinger (kilde:Takeda)

Treatment characteristics	Surgical treatment	Single administration	Maintenance treatment	Time to retreatment (model cycles)
Darvadstrocel	Yes	Yes	No	13*
Infliximab	No	No	Yes	0
Adalimumab	No	No	Yes	0
Dose-escalated infliximab	No	No	Yes	0
Dose-escalated adalimumab	No	No	Yes	0
Methotrexate	No	No	Yes	0
6-MP	No	No	Yes	0
Metronidazole	No	No	Yes	0
Ciprofloxacin	No	No	Yes	0
Azathioprine	No	No	Yes	0
Seton	Yes	Yes	No	13*

Fistulotomy †	Yes	Yes	No	13*
Anal plug	Yes	Yes	No	13*
Fibrin glue	Yes	Yes	No	13*
Rectal flap	Yes	Yes	No	13*
VAAFT †	Yes	Yes	No	13*
Vedolizumab †	No	No	Yes	0

VAAFT: video-assisted anal fistulae treatment; 6-MP: 6-mercaptopurine.

* Assumed equal to retreatment time model setting (13 cycles in the base case).

† These interventions do not use for treatment for complex perianal fistula CD patients in Norway (e)

Inkluderte kostnader for darvadstrocel var estimert i innsendt dokumentasjon før maksimal AUP ble fastsatt. Darvadstrocel blir administrert i et kirurgisk miljø under anestesi, og denne kostnaden ble estimert basert på DRG kode 1580. Andre legemiddelkostnader ble hentet fra Legemiddelverkets nettsider i 2017 og er oppgitt i maks AUP (eks. mva). Legemiddelkostnader ble kalkulert basert på doseringsinformasjon i SPC og etter innspill fra en klinisk ekspert. Når flere doseringsalternativer var mulig ble opsjonen med lavest kostnad antatt. Ved vektbasert dosering ble formuleringen som resulterte i lavest kostnad valgt. Det er ikke antatt administrasjonskostnader for orale legemidler. Kostnadene ved å administrere infliximab ble kalkulert basert på DRG-kode 806H. Kostnadene er oppgitt i Tabell 13 under.

Tabell 13 Legemiddelkostnader (kilde: Takeda)

Intervention	Unit descriptor	Dose per unit	Cost per unit, NOK	Dosage per administration	Units per admin	Admin per cycle	Source
Darvadstrocel	Vial	NA	143,658	NA	4	1	Placeholder price First cycle: NOK574,632
Infliximab	Vial	100 mg	13,595	NA	NA	0,5	DRG code 806H, ISF2017 (incl. administration costs)
Adalimumab	Vial	40 mg	4,121	40 mg	1	2	estimated LIS PSP excl. VAT, 2017
DE infliximab	Vial	100 mg	13,595	5 mg/kg	NA	1	DRG code 806H, ISF2017 (incl. administration costs)
DE adalimumab	Vial	40 mg	4,121	40 mg	1	4	estimated LIS PSP excl. VAT, 2017

Methotrexate	Tablet	2.5 mg	1.51	17.50 mg	7	4	PSP excl. VAT: NOK150.80 (2.5 mg x 100), NoMA 2017
6-MP	Tablet	50 mg	23.55	1.25 mg/kg	1.88 ^a	28	PSP excl. VAT: NOK588.72 (50 mg x 25), NoMA 2017
Metronidazole	Tablet	400 mg	2.60	15 mg/kg	2.81 ^a	28	PSP excl. VAT: NOK 77.92 (400 mg x 30), NoMA 2017
Ciprofloxacin	Tablet	500 mg	4.94	500 mg	1	56	PSP excl. VAT: NOK494.08 (500 mg x 100), NoMA 2017
Azathioprine	Tablet	50 mg	1.14	2.25 mg/kg	3.38 ^a	28	PSP excl. VAT: NOK114.40 (50 mg x 100), NoMA 2017

DE, dose escalated; kg, kilogram; mg, milligram; NA, not applicable; 6-MP, 6-mercaptopurine. NoMa: Norwegian Medic Agency; NOK: Norwegian Krone; VAT: Value added tax; PSP: Pharmacy selling price
The drug acquisition costs for medical therapies were calculated based on the doses specified in the SPCs and British National Formulary.

^a Based on an average body weight of 75 kilograms.

Kostnader knyttet til kirurgiske inngrep er estimert basert på DRG-kodene 158 og 1580. Basert på innspill fra en klinisk ekspert ble det vurdert at alle pasienter behandlet med rektal flapp ble behandlet på sykehus (DRG 158). For de andre prosedyrene ble det antatt at 80% ble behandlet poliklinisk og resterende 20% på sykehus. Disse kostnadene blir da som presentert i Tabell 14.

Tabell 14 Kostnader knyttet til kirurgiske prosedyrer (kilde:Takeda)

Intervention	Cost per unit NOK	Source
Seton	6,225	DRG code 158O (korr.vekt) (80%) and DRG code 158 (korr.vekt) (20%), ISF 2017
Anal plug	6,225	DRG code 158O (korr.vekt) (80%) and DRG code 158 (korr.vekt) (20%), ISF 2017
Fibrin glue	6,225	DRG code 158O (korr.vekt) (80%) and DRG code 158 (korr.vekt) (20%), ISF 2017
Rectal flap	26,678	DRG code 158 (korre.vekt), ISF 2017

NOK: Norwegian Krone; DRG: Diagnose related grouping

Behandlingsrelaterte bivirkningskostnader

Takeda har inkludert i modellen de TRTEAE som oppstod i ≥5% av pasientene uavhengig av behandlingsarm i ADMIRE-CD. De samme kostnadene er inkludert for salvaeterapi. De inkluderte kostnadene er presentert i tabellen under.

Tabell 15 TRTEAE bivirkningskostnader (kilde: Takeda)

Adverse event	Total cost per event (NOK)	Source
Anal abscess	23,129	K610 "analabscess" as main diagnose, DRG code 189, ISF 2017
Proctalgia	322	Assumption: cost of painkillers (1-2 tablets Ibox) and 1 GP visit

GP: general practitioner; NOK: Norwegian Krone

Helsetilstandskostnader

Takeda har spurt kliniske eksperter om estimater på bruk av helsetjenester og personell i de ulike helsetilstandene i modellen. Disse er oppgitt per fjerde uke.

Tabell 16 Bruk av helsepersonell hver syklus etter helsetilstand (kilde:Takeda)

HCP visits	GP	Gastroentero- logist	Surgeon	Nurse appointment	Nutritionist
CSF, mild symptoms	0.12	0.17	0.10	0.16	0.02
CSF, severe symptoms	0.14	0.31	0.22	0.27	0.08
Remission	0.06	0.13	0.04	0.06	0.02
Undergoing defunctioning*	1.38	2.00	2.25	1.75	0.25
Undergoing proctectomy*	1.38	2.00	3.25	2.75	0.25
Successful defunctioning	0.10	0.10	0.10	0.12	0.04
Unsuccessful defunctioning	0.21	0.31	0.29	0.35	0.12
Successful proctectomy	0.10	0.12	0.12	0.15	0.06
Unsuccessful proctectomy	0.25	0.31	0.48	0.56	0.12

CSF: chronic symptomatic fistulae; GP: general practitioner; HCP: healthcare professional.

* Resource use associated to the 4 weeks in which patients receive and recover from last-resort surgery.

Tabell 17 Monitorering og laboratoriske tester etter helsetilstand

Routine tests	MRI	Endoscopy	Stoma care	CT scan	Colonoscopy	Blood count and Hb	CRP	Faecal calprotectin
CSF, mild	0.06	0.06	0.00	0.00	0.00	0.12	0.13	0.13
CSF, severe	0.13	0.13	0.00	0.00	0.00	0.27	0.27	0.27
Remission	0.01	0.06	0.00	0.00	0.00	0.15	0.17	0.13
Undergoing defunctioning*	1.00	1.00	0.08	0.00	0.00	2.25	2.25	1.50
Undergoing proctectomy*	1.25	1.25	0.08	0.00	0.00	2.50	2.50	1.75
Successful defunctioning	0.02	0.06	0.08	0.00	0.00	0.15	0.15	0.10
Unsuccessful defunctioning	0.10	0.13	0.08	0.00	0.00	0.28	0.31	0.15
Successful proctectomy	0.04	0.00	0.08	0.00	0.00	0.15	0.15	0.12
Unsuccessful proctectomy	0.13	0.06	0.08	0.00	0.00	0.35	0.37	0.15

CSF: chronic symptomatic fistulae; CRP: c-reactive protein; CT: computerised tomography; Hb: haemoglobin; MRI: magnetic resonance imaging.

* Resource use associated to the 4 weeks in which patients receive and recover from last-resort surgery.

Enhetskostnadene for ressursbruken etter helsetilstand er presentert i Tabell 18.

Tabell 18 Enhetskostnader

Resource	Unit cost (NOK)	Source
GP visit	308	2ad, Normaltariffen, lovdata 2017
Gastroenterologist visit	19,666	DRG code 906B, ISF 2017
Surgeon visit	17,956	DRG code 906O, ISF 2017
Stoma nurse appointment	1,796	Outpatient visit with Z43.3 (Ettersyn av kolostomi). Consulted with stoma nurse, AHUS
Nutritionist visit	1,796	Outpatient visit with K60.3 anal fistula as main diagnose and OBBM00 as NCMP/NCSP code: "individual care plan, diet advice"
Rectal MRI	2,720	899A + MR3, lovdata 2017
Endoscopy	2,394	Diagnostic flexible sigmoidoscopy, DRG code 712O, lovdata 2017
Stoma care	21,900	Estimated annual cost average annual stoma care cost * 2 -4 bags per day (consulted with stoma nurse, AHUS)
Blood count+ Haemoglobin	122	1e, lovdata 2017
C-reactive protein	84	705k, lovdata 2017
Faecal calprotectin	50	733, lovdata 2017

GP: general practitioner; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; MRI: magnetic resonance imaging; NOK: Norwegian Krone

* Unit cost: NOK31 per bag:

<https://www.coloplast.no/Global/Norway/Prisliste/Stomi/Prisliste%20stomi%20oktober%2017.pdf>.

For stoma care we only included costs associated with bags. This is a conservative estimation.

Takeda har også inkludert kostnader knyttet til endelige kirurgiske inngrep (defunctioning og proctectomy). Disse kostnadene er inkludert som en engangskostnad. Defunctioning er antatt å inkludere alle former for stomi, inkludert i tykktarmen (men ikke i endetarmen). Proctectomy er antatt å inkludere enhver kirurgisk inngrep som resulterer i reseksjon i endetarmen. Kostnaden for defunctioning er på NOK 103 120 (DRG 149) og for proctectomy på NOK 138 605 (DRG 147).

Reisekostnader

Takeda har inkludert reisekostnader når pasienten må reise til et spesialisert senter for administrering av legemiddel/helsetjeneste. Det er antatt en kostnad på kr 15 per km med en antatt gjennomsnittlig reiseavstand på 90 km for darvadstrocelpasienter og 30 km for SoC-pasienter.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har vært i kontakt med norske klinikere for å validere deler av ressursbruken. Det har vist seg å være vanskelig å uttale seg konkret om de ulike andelene legemidler som blir brukt i de ulike helsestadiene. Legemiddelverket har derfor valgt å ikke gjøre noen justeringer av disse behandlingsmiksene ettersom de ikke har en betydelig innvirkning i modellen.

Legemiddelverket har gjennomgått relevante priser og justert disse i hovedanalysen.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Resultatet fra firmaets hovedanalyse med oppdatert maks AUP (ekskl. mva) er som følger:

Tabell 19: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (maks AUP ekskl. mva).

	Darvadstrocel	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 884 645	2 476 099	408 547
Totale QALYs	13,08	12,43	0,65
Merkostnad per vunnet QALY			627 705

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Takedas analyse bortsett fra følgende:

- Oppdaterte priser (ny maks AUP Alofisel og AUP-priser for SoC)
- Halvsykluskorrigerings slått på i modellen
- Inkludert mulighet for re-behandling med darvadstrocel for respondere
- Anvendt KM-kurven for tid til remisjon
- Justert tidshorisonten fra 40 til 8 år

Resultater Legemiddelverkets analyse:

Tabell 20: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (maks AUP ekskl.mva).

	Darvadstrocel	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 742 108	1 057 171	684 937
Totale QALYs	4,44	3,98	0,45
Merkostnad per vunnet QALY			1 515 083

Merkostnad for darvadstrocel sammenliknet med dagens standardbehandling alene er:

Ca. 1,52 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Med dagens LIS-priser blir tilsvarende resultat på [REDACTED] kroner

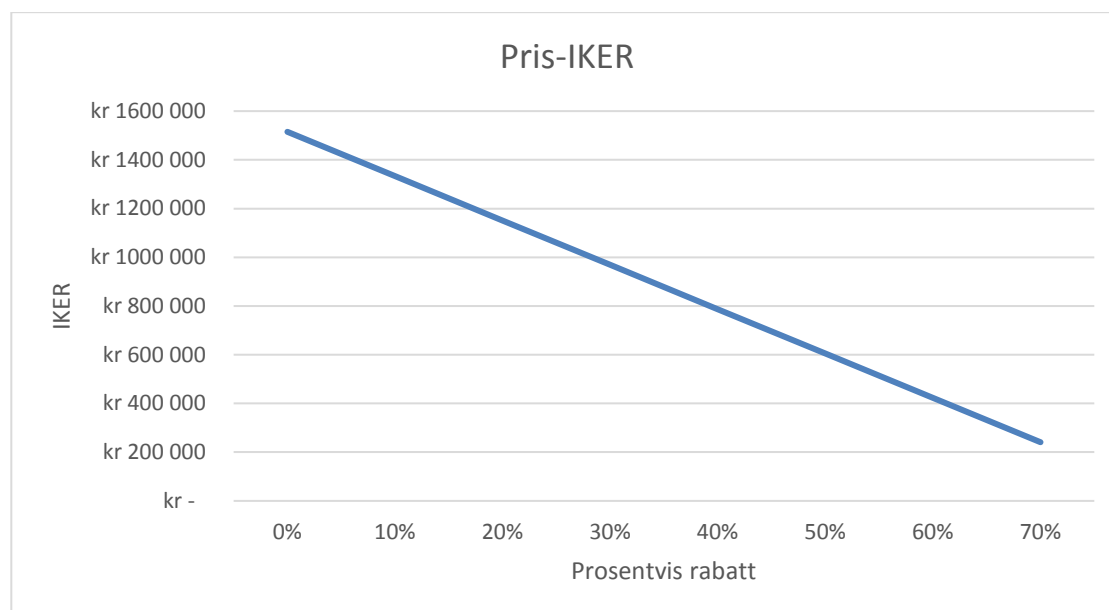
Det er endring av tidshorisont som har det største utslaget på IKER i Legemiddelverket hovedanalyse sammenliknet med firmaets base case. Forskjellen mellom disse to scenarioene er dels på kostnadssiden

fordi det i opprinnelig analyse fra firma lå antagelser om besparelser i forbindelse med SoC og kirurgiske inngrep i opptil 40 år fram tid. Legemiddelverket mener at disse antagelsene er udokumenterte og urealistiske. Valg av tidshorisont er tidligere diskutert i kapittel 4.1.1 Analyseperspektiv. Legemiddelverket har utforsket ulike tidshorisonter i kapittel 4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser, for å belyse betydningen av lengre tidshorisonter på IKER.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Enveis sensitivitetsanalyser basert på Legemiddelverkets scenario (maks. AUP):

- Tidshorisont 5 år: 2,32 millioner NOK per QALY
- Tidshorisont 10 år: 1,26 millioner NOK per QALY
- Tidshorisont 15 år: 0,93 millioner NOK per QALY
- Anta re-behandling med SoC før salvagetherapi: 1,45 millioner NOK per QALY
- Livskvalitetsvektene basert på pasientpopulasjon: 1,65 millioner NOK per QALY
- Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer:



Figur 5: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra Legemiddelverkets hovedanalyse.

Det er ikke vist sensitivitetsanalyser for valg av andre funksjonsformer (tid til tilbakefall) fordi med unntak av Gompertz, gir alle andre funksjonsformer visuelt ikke-plausible kurveforløp, jf. kapittel 3.4.1.

4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON OM INKREMENTELL KOSTNADSEFFEKTIVITETS-RATIO

I hovedanalysen er merkostnad for darvadstrocel sammenlignet med SoC alene:

1,52 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskl.mva). Med dagens LIS-priser er merkostnad for darvadstrocel sammenlignet med SoC alene:

██████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Takeda har antatt en pasientpopulasjon på omtrent 30-40 pasienter årlig, men at klinikerne vil være tilbakeholdne med å ta det i bruk i oppstarten og at det dermed er gradvis opptak fra 23 pasienter i år 1, til 35 pasienter i år fem. Legemiddelverket har vært i kontakt med klinikere som har anslått opp til 30 aktuelle pasienter årlig. Legemiddelverket mener derfor at anslaget virker rimelig.

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Alofisel (darvadstrocel) i de første fem årene er presentert i tabell 21. Dersom Alofisel (darvadstrocel) ikke innføres er antall pasienter som anslått i tabell 22.

Tabell 21: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med darvadstrocel over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Alofisel (darvadstrocel)	23	26	30	33	35

Tabell 22: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med darvadstrocel den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Alofisel (darvadstrocel)	0	0	0	0	0
SoC	23	26	30	33	35

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Takeda har levert kostnadsestimater fra den legemiddeløkonomiske modellen og har inkludert kostnader for administrering av legemiddel og for bivirkninger. Årlig kostnad per pasient fra år en til fem etter innføring er hentet fra modellen basert på Legemiddelverkets hovedanalyse:

Tabell 23 Årlig kostnad per pasient, maks AUP inkl. MVA, ikke diskontert (kun legemiddelkostnader)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Alofisel (darvadstrocel)	979 685	116 598	43 941	35 683	31 928
SoC	49 213	49 619	48 565	43 418	38 480

5.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 24 og Tabell 25. Budsjettvirkningene er med maksimal AUP inkl. mva. og udiskontert.

Tabell 24: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon, (alle relevante kostnader)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Alofisel (darvadstrocel)	kr 25 549 785	kr 33 939 046	kr 42 298 390	kr 49 958 972	kr 56 701 922
SoC	kr 3 968 588	kr 8 293 301	kr 13 215 456	kr 18 441 068	kr 23 785 312
Budsjettvirkning anbefaling	kr 21 581 197	kr 25 645 745	kr 29 082 934	kr 31 517 904	kr 32 916 610

Tabell 25: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon (legemiddelkostnader)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Alofisel (darvadstrocel)	kr 22 640 791	kr 28 408 564	kr 33 816 558	kr 38 332 961	kr 41 844 732
SoC	kr 1 147 826	kr 2 500 820	kr 4 077 930	kr 5 727 473	kr 7 383 762
Budsjettvirkning anbefaling	kr 21 492 965	kr 25 907 744	kr 29 738 628	kr 32 605 488	kr 34 460 970

- Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Alofisel (darvadstrocel) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 34,5 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret (legemiddelkostnader). Med dagens LIS-priser blir tilsvarende budsjettberegning på ca ■■■■■ NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Alvorlighet

Ved beregning av alvorlighet er gjennomsnittsalderen satt til 35 år. Dette er basert på gjennomsnittsalderen i ADMIRE-CD (38 år) og uttalelser fra norske klinikere. Dette gir et absolutt prognosetap på ca. 9 QALYs.

Klinisk effekt/helsenytt

ADMIRE-CD viste en liten (men statistisk signifikant) effekt med hensyn på utfallsmålene tid til remisjon og tid til tilbakefall i favør av darvadstrocel sammenlignet med placebo. Det er allikevel stor usikkerhet med hensyn på effekt og sikkerhet over lengre tid (data for 104 uker).

Helsenytt ble målt i ADMIRE-CD ved bruk av PDAI. Dette kunne ikke mappes over til EQ-5D. Takeda utførte derfor en vignettstudie og nyttevekter fra denne er blitt brukt i den helseøkonomiske modellen. Usikkerheten rundt nyttevektene er diskutert i kapittel 3.4.3 og belyst i en sensitivitetsanalyse.

Helseøkonomisk modell

Modellen som er brukt i den helseøkonomisk analysen vurderes som kompleks og i stor grad basert på udokumenterte antakelser. Legemiddelverket har justert på flere forutsetninger hvorav den viktigste er valg av tidshorison. Det er også stor usikkerhet knyttet til parametriseringen av tid til tilbakefall. Dette skyldes begrensede muligheter for å velge andre funksjonsformer samtidig som Takeda har forskjøvet parametriseringen med 4 uker. Uten en slik forskyvning, kan det tenkes at andre funksjonsformer ville gitt en bedre modelltilpasning enn Gompertz. Alle disse momentene medfører stor usikkerhet knyttet til modellens resultater.

Kostnadseffektivitet

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene. Merkostnaden ved å ta darvadstrocel i bruk er ca. 1,52 millioner NOK per vunnet kvalitetsjustert leveår.

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er dårligere enn beregnet:

- Kortere tidshorisoner.
- Andre funksjonsformer enn Gompertz i parametriseringen av tid til tilbakefall.
- Andre nyttevekter (pasientpreferanser).
- Modelleringen av bivirkninger i henhold til sikkerhetsprofilen som gjengitt i preparatomtalen.

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er bedre enn beregnet:

- Lengre tidshorisoner.
- Lavere pris på darvadstrocel.

Statens legemiddelverk, 16-08-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Randi Krontveit
Christina Sivertsen
Leung Ming Yu

REFERANSER

1. Norsk legemiddelhandbok. T12.6.2 Crohns sykdom 2016 [updated 2018-03-06. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/76681>.
2. European Crohn's and Colitis Organisation. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations 2016 [Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/2/135/2456548>.
3. European Medicines Agency. Alofisel - preparatomtale. 2018.
4. De la Portilla F, Alba F, Garcia-Olmo D, Herrerías J, González F, Galindo A. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *International journal of colorectal disease*. 2013;28(3):313-23.
5. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *The Lancet*. 2016;388(10051):1281-90.
6. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2017.
7. Boitton A. Perianal complications of Crohn disease 2018 [updated 2018-06-12.
8. Mueller MH, Geis M, Glatzle J, Kasperek M, Meile T, Jehle EC, et al. Risk of fecal diversion in complicated perianal Crohn's disease. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2007;11(4):529-37.
9. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12(9):1471-2288.
10. Parexel. St Mark's Retrospective Clinical Data Analysis. 2018.
11. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;17(9):1145-51.

APPENDIKS 1 BEHANDLINGSKOMBINASJONER

Table 24: Salvage therapy treatment mixes

Treatment mix	CSF, mild	CSF, severe	Sources and assumptions
Darvadstrocel	0,00%	0,00%	No patients treated with darvadstrocel in salvage therapy
Infliximab	15,00%	22,50%	Clinical expert opinion
Adalimumab	15,00%	22,50%	Clinical expert opinion
DE infliximab	0,00%	22,50%	Clinical expert opinion
DE adalimumab	0,00%	22,50%	Clinical expert opinion
Methotrexate	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
6-MP	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Metronidazole	20,00%	40,00%	Clinical expert opinion
Ciprofloxacin	20,00%	30,00%	Clinical expert opinion
Azathioprine	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Seton	95,00%	99,00%	Clinical expert opinion
Fistulotomy	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Anal plug	20,00%	20,00%	Clinical expert opinion
Fibrin glue	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Rectal flap	0,00%	20,00%	Clinical expert opinion
VAAFT	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Vedolizumab	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
EUA	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion

CSF: chronic symptomatic fistulae; DE: dose-escalated; EUA: examination under anaesthesia; VAAFT: video-assisted ana fistula treatment; 6-MP: 6-mercaptopurine.

Clinical expert opinion: (Prof Øresland, Department of Gastro Intestinal Surgery, Akershus University Hospital)

Table 25: Remission treatment mix

Treatment mix	CSF mild	Sources and assumptions
Darvadstrocel	0,00%	No patients treated with darvadstrocel
Infliximab	5,00%	Clinical expert opinion
Adalimumab	5,00%	Clinical expert opinion
DE infliximab	0,00%	Clinical expert opinion
DE adalimumab	0,00%	Clinical expert opinion
Methotrexate	0,00%	Clinical expert opinion

6-MP	0,00%	Clinical expert opinion
Metronidazole	0,00%	Clinical expert opinion
Ciprofloxacin	0,00%	Clinical expert opinion
Azathioprine	20,00%	Clinical expert opinion
Seton	0,00%	Assumption: no reparative surgery in remission
Fistulotomy	0,00%	Assumption: no reparative surgery in remission
Anal plug	0,00%	Assumption: no reparative surgery in remission
Fibrin glue	0,00%	Assumption: no reparative surgery in remission
Rectal flap	0,00%	Assumption: no reparative surgery in remission
VAAFT	0,00%	Assumption: no reparative surgery in remission
Vedolizumab	0,00%	Clinical expert opinion
EUA	0,00%	Assumption: no reparative surgery in remission

CSF: chronic symptomatic fistulae; DE: dose-escalated; EUA: examination under anaesthesia; VAAFT: video-a fistula treatment; 6-MP: 6-mercaptopurine.

Clinical expert opinion: (Prof Øresland, Department of Gastro Intestinal Surgery, Akershus University Hospital)

Table 26: Post-defunctioning therapy treatment mixes

Treatment mix	Successful defunctioning	Unsuccessful defunctioning	Sources and assumptions
Darvadstrocel	0,00%	0,00%	No patients treated with darvadstrocel
Infliximab	0,00%	25,00%	Clinical expert opinion
Adalimumab	0,00%	25,00%	Clinical expert opinion
DE infliximab	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
DE adalimumab	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Methotrexate	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
6-MP	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Metronidazole	0,00%	50,00%	Clinical expert opinion
Ciprofloxacin	0,00%	40,00%	Clinical expert opinion
Azathioprine	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Seton	0,00%	95,00%	Clinical expert opinion
Fistulotomy	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Anal plug	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Fibrin glue	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Rectal flap	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
VAAFT	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Vedolizumab	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
EUA	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion

CSF: chronic symptomatic fistulae; DE: dose-escalated; EUA: examination under anaesthesia; VAAFT: video-assisted fistula treatment; 6-MP: 6-mercaptopurine.

Clinical expert opinion: (Prof Øresland, Department of Gastro Intestinal Surgery, Akershus University Hospital)

Table 27: Post-proctectomy therapy treatment mixes

Treatment mix	Successful proctectomy	Unsuccessful proctectomy	Sources and assumptions
Darvadstrocel	0,00%	0,00%	No patients treated with darvadstrocel
Infliximab	0,00%	15,00%	Clinical expert opinion
Adalimumab	0,00%	15,00%	Clinical expert opinion
DE infliximab	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
DE adalimumab	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Methotrexate	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
6-MP	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Metronidazole	0,00%	50,00%	Clinical expert opinion

Ciprofloxacin	0,00%	40,00%	Clinical expert opinion
Azathioprine	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Seton	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Fistulotomy	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Anal plug	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Fibrin glue	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Rectal flap	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
VAAFT	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
Vedolizumab	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion
EUA	0,00%	0,00%	Clinical expert opinion

DE: dose-escalated; EUA: examination under anaesthesia; VAAFT: video-assisted anal fistula treatment; 6-MP: mercaptopurine.

Clinical expert opinion: (Prof Øresland, Department of Gastro Intestinal Surgery, Akershus University Hospital)

APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med standard of care (SoC)

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er basert på både ADMIRE-CD og tilbakemelding fra norske klinikere. Norske klinikere mente at gjennomsnittsalderen i ADMIRE-CD var noe høyt (38), og anslo selv et sted mellom 30 og 40 år. Vi har derfor tatt utgangspunkt i 35 år for beregning av alvorlighet.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁶. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁷ og Burström et al (2001)⁸. Tabell 27 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

⁶ SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

⁷ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁸ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «resmisjon» livskvalitetsvekt 0,865 for en gjennomsnittlig 35 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 35-åring lavere – den er 0,85 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren 0,865/0,85.

- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Tabell 26: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	35
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	38,8
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen i en livstidshorisont (udiskontert) (prognose)	P_A	28,91
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert.	P^*_A	29,4
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	9,4

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 9,4 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under **Feil! Fant ikke referanse kilden.** viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁹.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldersgruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁹ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 27: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	69,1	0,89	36	38,0	0,85	72	11,3	0,8
1	68,3	0,89	37	37,2	0,85	73	10,7	0,8
2	67,5	0,89	38	36,3	0,85	74	10,1	0,76
3	66,6	0,89	39	35,5	0,85	75	9,5	0,76
4	65,7	0,89	40	34,7	0,85	76	9,0	0,76
5	64,8	0,89	41	33,8	0,85	77	8,5	0,76
6	63,9	0,89	42	33,0	0,85	78	8,0	0,76
7	63,1	0,89	43	32,2	0,85	79	7,5	0,76
8	62,2	0,89	44	31,4	0,85	80	7,0	0,76
9	61,3	0,89	45	30,6	0,82	81	6,5	0,76
10	60,4	0,89	46	29,8	0,82	82	6,1	0,76
11	59,5	0,89	47	29,0	0,82	83	5,6	0,76
12	58,6	0,89	48	28,2	0,82	84	5,2	0,76
13	57,7	0,89	49	27,4	0,82	85	4,8	0,76
14	56,8	0,89	50	26,7	0,82	86	4,4	0,76
15	56,0	0,89	51	25,9	0,82	87	4,1	0,76
16	55,1	0,89	52	25,1	0,82	88	3,7	0,76
17	54,2	0,89	53	24,4	0,82	89	3,4	0,72
18	53,3	0,89	54	23,6	0,82	90	3,1	0,72
19	52,4	0,89	55	22,9	0,8	91	2,9	0,72
20	51,6	0,89	56	22,1	0,8	92	2,7	0,72
21	50,7	0,87	57	21,4	0,8	93	2,5	0,72
22	49,9	0,87	58	20,7	0,8	94	2,3	0,72
23	49,0	0,87	59	20,0	0,8	95	2,1	0,72
24	48,2	0,87	60	19,3	0,8	96	2,0	0,72
25	47,3	0,87	61	18,6	0,8	97	1,9	0,72

26	46,5	0,87	62	17,9	0,8	98	1,8	0,72
27	45,6	0,87	63	17,2	0,8	99	1,6	0,72
28	44,8	0,87	64	16,5	0,8	100	1,5	0,72
29	43,9	0,87	65	15,8	0,8	101	1,5	0,72
30	43,1	0,87	66	15,1	0,8	102	1,5	0,72
31	42,2	0,87	67	14,5	0,8	103	1,3	0,72
32	41,4	0,87	68	13,8	0,8	104	1,1	0,72
33	40,5	0,87	69	13,2	0,8	105	0,8	0,72
34	39,7	0,87	70	12,5	0,8			
35	38,8	0,85	71	11,9	0,8			

2018-00264

16-08-2018 side 61/66

APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)
