

Kommentarer fra Takeda AS til Legemiddelverkets HTA-rapport vedrørende Alofisel (darvadstrocel)

Nedenfor har Takeda kommentert på Legemiddelverkets første utkast til HTA-rapport om Alofisel. I Legemiddelverkets endelige HTA-rapport er tidshorizonten endret fra 5 år (i Legemiddelverkets første utkast) til 8 år (i endelig rapport). Legemiddelverket har for øvrig opplyst at ingen andre forutsetninger og vurderinger er endret i endelig rapport.

Legemiddelverket og Takeda har i stor grad hatt sammenfallende syn på den helseøkonomiske analysen av Alofisel og modellen for beregning av kostnadseffektivitet. Det er imidlertid én sentral forutsetning for analysen hvor det er ulikt syn. I analysen av kostnadseffektivitet for Alofisel anvendte Takeda en tidshorizont på 40 år. Denne er av Legemiddelverket endret til åtte år i endelig rapport etter dialog mellom Legemiddelverket og Takeda.

Tidshorizont har svært stor innvirkning på resultatet, og Takeda ønsker nedenfor å redegjøre for hvorfor vi mener det er riktig å bruke en lenger tidshorizont enn det Legemiddelverket legger til grunn.

Komplekse perianale fistler kan ha livsvarige konsekvenser

Takeda mener at å kutte analysen ved åtte år slik at de langvarige konsekvensene ikke blir tatt med i betraktningen gir et overdrevet negativt bilde av kostnadseffektiviteten av Alofisel.

Legemiddelverket refererer til en klinisk ekspert som har anslått at tid til proktoctomi (fjerning av endetarmen) er cirka fire år med noe spredning oppover. Dette er en viktig del av begrunnelsen til Legemiddelverket for valg av tidshorizont. Takeda mener det ikke er riktig å basere tidshorizont på tiden frem til operasjon når den aktuelle operasjonen har store og langvarige/livsvarige konsekvenser. For at analysen skal gi et riktig bilde av kostnadseffektiviteten, må tidshorizonten være lang nok til at disse konsekvensene også tas med i beregningen.

Takeda valgte tidshorizonten på 40 år med bakgrunn i at tilheling av fistler kan ta tid og at plager med fistler kan være et helt livsløp dersom de ikke behandles effektivt. Pasienter med fistler går gjerne gjennom flere forsøk med ulik medisinsk behandling før fistelen helbredes. Det er også ofte nødvendig med kirurgiske inngrep, i mange tilfeller gjennomgår pasientene over tid flere ulike kirurgiske inngrep. I tillegg til kostnader er det nyttevirksomheter forbundet med behandlingen. I siste instans benyttes radikale inngrep som stomi eller proktoctomi (fjerning av endetarmen) som kan ha omfattende og varige konsekvenser for pasientene. Åtte års tidshorizont er ikke tilstrekkelig for å fange opp forskjellene mellom ulike behandlingsstrategier med ulik effekt og ulike kostnader. Flere typer kirurgiske inngrep som kan være aktuelle medfører dessuten risiko for sfinkter-skade, som igjen kan føre til inkontinens. Denne risikoen er konservativt utelatt fra analysene av Alofisel, men illustrerer behovet for en lengre tidshorizont enn åtte år.

Dersom behandling med Alofisel er vellykket, kan det altså spare pasienten for plager og en rekke kirurgiske inngrep. Samtidig sparer helsevesenet kostnader ved redusert behov for helsehjelp. Ved å redusere tidshorizonten til åtte år utelukker Legemiddelverket flere av disse konsekvensene fra analysene. Dette er ikke i tråd med Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler der det heter at kostnader og nyttevirksomheter som oppstår enten

som følge av, eller forventes å endres som følge av legemiddelet som vurderes, skal inkluderes i analysen.

Takeda har konsultert Professor Tom Øresland ved Ahus, som bekrefter at konsekvensene er livsvarige for de aller fleste pasienter som får utført slike radikale inngrep. Kun én av fem som får stomi legger på et senere tidspunkt tarmen tilbake. For de som får utført proktectomi er det ikke mulig å legge tarmen tilbake. Pasientene er i de fleste tilfeller unge, og må leve hele resten av livet med stomi. Professor Bjørn Moum ved OUS sier at pasientene over tid vil venne seg til å leve med stomi, men at livskvaliteten deres aldri vil bli like god som hos pasienter som har fått sin fistel helbredet. Dette underbygger behovet for å benytte en lang tidshorison ut i fra klinisk praksis.

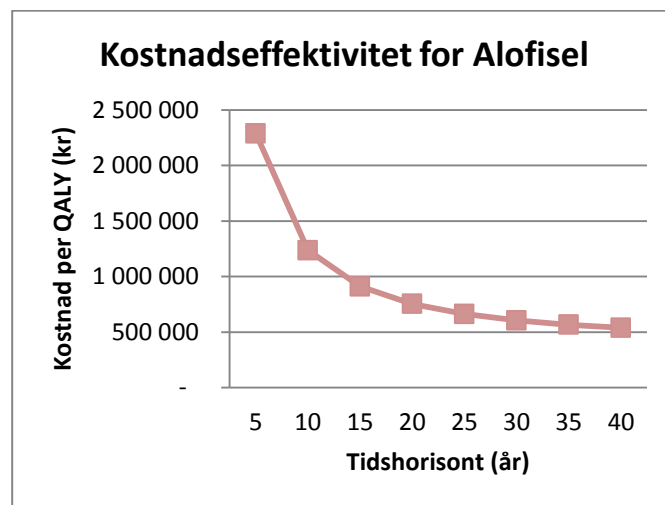
Scenarioanalyser med ulike tidshorisonter

Takeda har gjenskapt Legemiddelverkets scenario og deretter laget scenarioanalyser der tidshorisonten økes med fem år ad gangen, opp til 40 år.

Analysene viser at tidshorisonter er svært avgjørende for resultatet. Små endringer i tidshorisonter gir store utslag i kostnad per QALY, spesielt for de kortere tidshorisonter. Det skyldes at ved kortere tidshorisonter blir langtidseffektene (livskvalitet og kostnader) forbundet med radikal kirurgi i liten grad tatt med i beregningen. Diskontering av helseeffektene bidrar også til at endringene blir mindre ved lengre tidshorisonter.

Tidshorisonter (år)	Kostnad per QALY (NOK)
5*	2 288 517
10	1 236 079
15	910 318
20	753 582
25	662 490
30	604 250
35	565 353
40	539 227

*Resultatet for 5 år er noe lavere enn hva Legemiddelverket beregner (2 323 944 kr per QALY). Legemiddelverket oppgir at forskjellen skyldes at de har lagt inn konfidensielle legemiddelpriser som Takeda ikke har tilgang til. Resultatet er likevel nært nok Legemiddelverkets sitt resultat til å kunne illustrere poenget.



Usikkerheten rundt hva som er riktig tidshorisonter går begge veier. I innsendt analyse inkluderte Takeda scenarioanalyser med 20 og 60 års tidshorisonter. Pasientene er i gjennomsnitt 38 år ved inklusjon i den helseøkonomiske modellen. Etter 40 år er de 78 år, og en stor andel er fortsatt i live. Gitt at alle relevante kostnader og effekter skal inkluderes i analysen (Ref. Legemiddelverkets retningslinjer) og at pasientene risikerer å leve hele resten av livet med utlagt tarm, kan det med andre ord også argumenteres for en tidshorisonter som er lengre enn 40 år.

Inklusjon av nye fistler vil ha begrenset effekt på kostnad per QALY

Legemiddelverket skriver at en lengre tidshorison enn åtte hadde vært aktuelt om modellen inkluderte nye fistler. Takeda er enig i at det i analysene ikke er tatt hensyn til nye fistler som oppstår og at disse, teoretisk sett, kunne være inkludert i analysen.

Alofisel påvirker imidlertid ikke sannsynligheten for utvikling av nye fistler. Effekten av å inkludere nye fistler i den helseøkonomiske analysen ville dermed i stor grad nulles ut fordi andelen av pasientene som utviklet nye fistler ville være den samme uansett om pasienten tidligere er behandlet med Alofisel eller standardbehandling. Risikoen for nye fistler vil i følge professor Øresland være størst de første 2-5 årene, deretter avta. Det er viktig her å minne om at det kun er komplekse, perianale fistler som er relevant i denne sammenhengen da Alofisel kun har godkjent medisinsk indikasjon for behandling av disse. Kun en svært liten andel av de perianale fistlene vil være komplekse og i tillegg indisert for behandling med Alofisel.

Inklusjon av nye fistler i analysen vil derfor trolig ha liten effekt for kostnadseffektiviteten av Alofisel. Nøyaktig hvilken betydning det vil ha er usikker fordi effekt og sikkerhet av Alofisel ved nye komplekse, perianale fistler per i dag ikke er undersøkt. Følgelig måtte analysen baseres på antakelser om effekt og sikkerhet for disse pasientene.

Legemiddelverkets antar i sin analyse at alle pasienter som får respons, men ikke oppnår remisjon, får en ny behandling med Alofisel. Både professor Øresland og professor Moum bekrefter at gjentatt behandling kan være aktuelt i enkelte tilfeller, men at man må gjøre en vurdering i hvert enkelt tilfelle av hva som er årsaken til at effekten uteblir før man eventuelt velger å behandle på nytt. Legemiddelverkets overestimerer dermed i sin analyse betydningen av å tilby repetert behandling til disse pasientene.

Til tross for at Legemiddelverket trolig overvurderer andelen som får repetert behandling ved manglende effekt, gir inklusjon av repetert behandling bare en beskjeden økning i kostnad per QALY. Nærmere bestemt er økningen omtrent på 33 000 kr sammenlignet med ikke å inkludere repetert behandling.

Med bakgrunn i den beskjedne effekten av å inkludere repetert behandling til alle pasienter som oppnår respons, men ikke remisjon, mener Takeda at økningen i kostnad per QALY på 950 000 kroner (som følge av å redusere tidshorisonen fra 40 til 8 år) mest sannsynlig er uforholdsmessig stor i forhold til den effekten inklusjon av repetert behandling av nye fistler ville hatt på kostnad per QALY. Det er med andre ord ikke rimelig å anta åtte års tidshorison og tilsvarende økning i kostnad per QALY på nær 1 million kroner bare fordi repetert behandling av nye fistler ikke er inkludert, slik Legemiddelverket gjør.

Takedas vurdering og konklusjon

Takeda står ved at 40 år er nødvendig for å analysere komplekse perianale fistler, og at 8 år er utilstrekkelig for å fange opp relevante forskjeller i kostnader og effekter mellom Alofisel og alternativ behandling. Takeda mener at en tidshorison på minimum 20 år er riktig og nødvendig for å fange opp både usikkerheten knyttet til langtidseffekt av Alofisel, men også langtidseffektene av radikal kirurgi, skal bli tatt hensyn til. Pasientenes nytte av Alofisel er derfor etter vårt syn høyst sannsynlig høyere enn det Legemiddelverket anslår.