

Underlag för beslut i landstingen – tilläggsanalys

Alofisel (darvadstrocel)

Injektionsvätska, suspension

Utvärderad indikation

Alofisel är indicerat för behandling av vuxna patienter med komplexa perianala fistlar och inaktiv/ lindrig luminal Crohns sjukdom, där fistlar inte svarat tillfredställande på minst en konventionell eller en biologisk behandling. Alofisel ska användas efter förbehandling av fistel.

Datum för expediering av underlag: 2019-02-05

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete fattar TLV inte några beslut, utan tar fram hälsoekonomiska underlag för beslut i landstingen.

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till landstingen baserat på TLV:s underlag.

TLV:s underlag är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sara Massena (medicinsk utredare) och Olof Mogard (hälsoekonom)

Företag: Takeda Pharma AB

Diarienummer: 2743/2018

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Detta underlag är en tilläggsanalys till det underlag med dnr 3464/2016 som expedierades till NT-rådet 2018-06-19.
- Syftet med denna utvärdering är att bedöma huruvida resultat från en litteraturoversikt kan stödja en extrapolering av effekten av Alofisel som sträcker sig längre än vad som har studerats i den kliniska studien ADMIRE-CD.
- Den pivotala fas III-studien ADMIRE-CD visar att hälften av patienterna som fick Alofisel läkt ut sina perianala fistlar efter ett halvår, jämfört med en tredjedel i placebogruppen.
- Andelen patienter som inom ett år fått återfall av en utläkt perianal fistel var hög i båda behandlingsarmarna men en högre andel patienter kvarstod i remission ett år efter behandlingen med Alofisel jämfört med placebo (17 procent effektskillnad mellan behandlingsgrupperna, $p=0,012$).
- TLV bedömer att effektfördelen av behandling med Alofisel är kliniskt relevant för patienter som sviktat på tidigare behandlingar
- Resultaten från ADMIRE-CD är dock endast pålitliga upp till ett år efter behandlingen och det innebär att TLV inte med säkerhet kan bedöma långtidseffekten och långtidssäkerheten av läkemedlet utifrån resultaten från ADMIRE-CD.
- Företaget anser att resultaten från ADMIRE-CD påvisar en platå-effekt på återfallstakt efter att patienterna har bibehållit remission i 2 år, och att det är därför sannolikt att remission kommer att kvarstå på lång sikt (tidshorisont på 40 år). Evidensen från litteraturen ska, enligt företaget, stärka detta antagandet.
- En hög återfallstakt har observerats i ADMIRE-CD under år 1 i båda behandlingsarmarna och inga tillförlitliga studiedata finns för år 2, varefter en platå-effekt föreslås. Det betyder att antalet återfall som skulle ha inträffat före platå-fasen är okänd.
- TLV bedömer utifrån företagets litteraturoversikt att det är ett rimligt antagande att återfallstakten minskar över tid oavsett hur eller med vilken behandling fisteln blev läkt. Det finns dock stora skillnader mellan de inkomna studierna och ADMIRE-CD vilka gör extrapolering av långtidsdata för Alofisel mycket svår baserad på resultat från de inkomna studierna.
- TLV bedömer att återfall efter behandling med Alofisel eller placebo kan vara mindre frekvent desto längre remission bibehålls, men anser inte att en platå-effekt har bevisats.
- TLV bedömer utifrån tillgänglig data att en rimlig tidshorisont att extrapolera resultaten från ADMIRE-CD i den hälsoekonomiska modellen är fem till tio år.
- TLV bedömer att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för antagandet om fem års tidshorisont i den hälsoekonomiska modellen är ca 2 350 000 kr. Antas tidshorisonten vara 10 år bedömer TLV kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till ca 1 350 000 kr.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Reviderat medicinskt underlag för Alofisel	2
	2.1 Klinisk effekt och säkerhet.....	2
3	Hälsoekonomi	9
	3.1 Effektmått	9
	3.2 Kostnader och resursutnyttjande.....	10
4	Resultat	10
	4.1 Företagets grundscenario.....	10
	4.2 TLV:s analys	11
	4.3 Företagets synpunkter på TLV:s analys	14
5	Utvärdering från myndigheter i andra länder	14
6	Den etiska plattformen.....	15
7	Sammanvägning.....	15
8	Referenser.....	16
9	Bilaga 1 Företagets synpunkter på TLV:s analys	17

1 Bakgrund

Alofisel (darvadstrocel) är ett sÄrläkemedel indicerat för behandling av komplexa perianala fistlar hos patienter med Crohns sjukdom.

Crohns sjukdom en kronisk inflammatorisk sjukdom, vilket innebär att den kan återkomma i skov med hög inflammatorisk grad. Perianala fistlar är en vanlig komplikation till Crohns sjukdom som uppkommer hos ungefär 20–30 procent av patienterna under sjukdomens förlopp.

Komplexa perianala fistlar påverkar patientens livskvalitet negativt. Risken för handikappande komplikationer är hög och behovet av nya behandlingar är stort för patienter som sviktat på tidigare behandlingar. TLV bedömer att svårighetsgraden för tillståndet är hög.

Alofisel är den första allogena stamcelltransplantationsterapin som blivit godkänd i EU (EMA/CHMP/64055/2018, 14 december 2017). Alofisel består av humana stamceller isolerade ur fettvävnad från friska donatorer. Läkemedlet injiceras som engångsdos direkt i förbehandlade fistlar där det har immunomodulerande och antiinflammatoriska effekter.

TLV har tidigare gjort en hälsoekonomisk bedömning av Alofisel (darvadstrocel) vid behandling av komplexa perianala fistlar hos patienter med inaktiv/ lindrig luminal Crohns sjukdom (diarienummer 3464/2016) som ledde till en negativ rekommendation från NT-rådet (2018-06-28) ^[1].

Takeda har inkommit med en ny litteraturöversikt över klinisk data.

NT-rådet har beställt en kompletterande hälsoekonomisk utvärdering av Alofisel mot bakgrund av det nya material som företaget inkommit med.

I denna utvärdering bedömer TLV huruvida resultat från andra studier kan stödja en extrapolering av effekten av Alofisel som sträcker sig längre än vad som har studerats i den kliniska studien ADMIRE-CD.

För all övrig klinisk och hälsoekonomisk information och bedömning hänvisas till det tidigare publicerade underlaget (expedierad 2018-06-19) ^[2].

2 Reviderat medicinskt underlag för Alofisel

Här presenteras kompletterande uppgifter till avsnitt 1 i det tidigare publicerade underlaget [2].

2.1 Klinisk effekt och säkerhet

2.1.1 Kliniska studier

Den pivotala fas III-studien ADMIRE-CD (CX601-0302) [3,4] var en randomiserad, dubbelblindad, multicenterstudie som inkluderade 212 vuxna patienter med inaktiv eller mild Crohns sjukdom och behandlingsresistenta, komplexa perianala fistlar med purulent flytning.

Fistlarna bedömdes som enkla eller komplexa enligt definitionen från American Gastroenterological Association [5]. Patienter med rektovaginala fistlar utvärderades inte i denna studie.

Patienterna randomiserades till att antingen behandlas med darvadstrocel (n=107) eller med fysiologisk saltlösning (placebo, n=105). Behandlingen (darvadstrocel eller placebo) injicerades som engångsdos direkt i förbehandlade fistlar. Förbehandlingen bestod av abscessdränage, setondränage¹, kyretage (skrapning) och suturering av inre öppningar efter behov.

Patienterna i båda behandlingsarmarna hade även pågående behandling med antibiotika, konventionella immunomodulerande läkemedel eller TNF-hämmare. Fördelningen av dessa behandlingar skiljde sig inte åt mellan grupperna.

Effekt

ADMIRE-CD visar att hälften av patienterna som fick darvadstrocel läkt ut efter ett halvår, jämfört med en tredjedel i placebogrupperna (mätt som kombinerad remission, studiens primära effektmått; effektskillnaden mellan darvadstrocel och placebo: 15,2 procent, p=0,024). Effektskillnaden mellan behandlingsarmarna kvarstod ett år efter behandlingen (17,1 procent, p=0,012).

Kombinerad remission definierades som klinisk stängning av alla behandlade fistlar (ingen purulent flytning trots försiktig kompression med finger) samt ingen påvisad kavitet (d.v.s. fistelgång eller abscesshålighet, som är max 2 cm i diameter) på MR-undersökning.

Återfall definieras som återöppning av någon av de behandlade externa öppningarna med pågående purulent flytning eller utveckling av en perianal kavitet bekräftad med MR-undersökning.

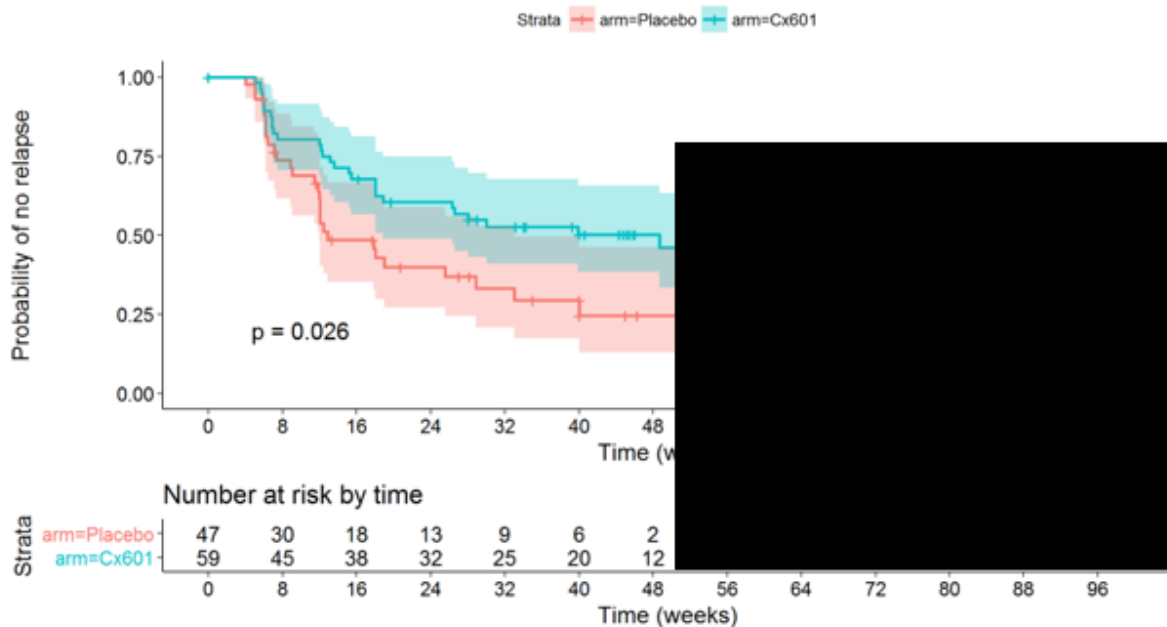
Skillnaden i andelen patienter som fått återfall av en utläkt perianal fistel var inte statistisk signifikant mellan patientgruppen som behandlades med darvadstrocel och patientgruppen som behandlades med placebo. Vid 6 månader efter genomförd behandling fick 38,0 procent av patienterna i darvadstrocelgruppen återfall jämfört med 50,0 procent i placebogrupperna. Av de patienter som ej hade fått återfall efter 6 månader så hade 25,0 procent i darvadstrocelgruppen respektive 44,1 procent i placebogrupperna fått återfall ett år efter behandlingen. Mediantiden till återfall var likartad mellan grupperna, 19 respektive 18 veckor.

¹ Vid denna metod förs en tråd in genom den yttre fistelöppningen, genom fisteln, ut genom den inre fistelöppningen och sedan dras tråden ut ur analöppningen och knyts ihop med den yttre tråddelen. Trådändarna knyts sedan ihop utan stramning så att tråden ligger som ett löst dränage i fistelgången.

Andelen patienter som inom ett år fått återfall av en utläkt perianal fistel var hög i båda behandlingsarmarna men en högre andel patienter kvarstod i remission ett år efter behandlingen med darvadstrocel jämfört med placebo.

Figuren nedan beskriver studiedatan från ADMIRE-CD där *arm=Cx601* är darvadstrocel.

Figur 1 Återfallsrisk och number at risk



Långtidseffekten utvärderades två år efter behandlingen [6]. Kombinerad remission, studiens primära effektmått, har dock inte utvärderats. Endast klinisk remission utvärderats². Fistlarna undersöktes inte med MR. Andelen patienter med klinisk remission två år efter behandlingen var [---] procent för darvadstrocel och [---] procent för placebo. Av de patienter som ej hade fått återfall efter 1 år hade [---] procent i darvadstrocelgruppen respektive [---] procent i placebogruppen fått återfall två år efter behandlingen.

I denna uppföljning (2 års uppföljning) utvärderades dock endast ett begränsade antal patienter ([---] procent av den totala studiepopulation: [---] patienter i darvadstrocelgruppen och [---] patienter i placebogruppen). [-----]. Detta ökar osäkerheten i tolkningen av data vid denna tidpunkt.

Säkerhetsprofil

Säkerhetsprofilen på kort sikt förefaller mild.

Andelen patienter som upplevde behandlingsrelaterade biverkningar var likartad mellan behandlingsarmarna. Däremot skiljde sig biverkningsmönstret något mellan grupperna. De biverkningar som förekom i högre utsträckning hos patienterna som behandlades med darvadstrocel var smärta i ändtarmen (darvadstrocel: 14,6 procent, placebo: 11,8 procent) och analabscess (19,4 procent mot 13,7 procent för placebo). Dessa biverkningar är svåra att skilja från manifestationer av grundsjukdomen.

² Klinisk remission definierades som klinisk stängning av alla behandlade fistlar (ingen purulent flytning trots försiktig kompression med finger).

Långtidssäkerhetsdata är begränsade men bedömdes av European Medicines Agency (EMA):s kommitté för humanläkemedel (CHMP) som tillräckliga för marknads godkännande [7]. Långtidssäkerhet kommer att utvärderas i en s.k. PASS-studie (post-authorisation safety study) och resultaten kommer att rapporteras till EMA fortlöpande. Den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel har lämnats in. EMA har inte publicerat någon rapport vid sammanställningen av detta underlag.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att effektfördelen av behandlingen med Alofisel är klinisk relevant för patienter som sviktat på tidigare behandlingarmen att det finns stora osäkerheter kring effekt och säkerhet på lång sikt. Resultaten från ADMIRE-CD är endast pålitliga upp till ett år efter behandlingen och det innebär att TLV har mycket svårt att bedöma långtidseffekten och långtidssäkerheten av läkemedlet.

2.1.2 Litteraturöversikt

Syfte

TLV har tidigare gjort en hälsoekonomisk utvärdering av Alofisel vid behandling av komplexa perianala fistlar hos patienter med inaktiv/ lindrig luminal Crohns sjukdom (diarienummer 3464/2016) [2]. NT-rådet bedömde att det inte fanns underlag för att anta en effektskillnad mellan Alofisel och placebo längre än fem år efter en endosbehandling [1].

Företaget har inkommit med sex potentiellt relevanta studier på långsiktig återfallstakt av läkta perianala fistlar (litteraturöversikt) [8-14]. Evidensen från litteraturen ska, enligt företaget, syfta till att visa att det finns evidens som pekar på att ju längre tid man befinner sig i remission desto lägre risk finns för att fisteln kommer tillbaka. Vidare menar företaget att litteraturöversikten visar att utläkning av fistlar bibehålls oavsett genom vilken behandling läkning/remission uppnåddes.

Nedan presenteras sammanfattningar av de inkomna studierna.

Studie 1: Göttgens et al.

Studien från Göttgens et al. [8] var en befolkningsbaserad kohortstudie på 1162 vuxna patienter med Crohns sjukdom (registrerade i *Inflammatory Bowel Disease South-Limburg* registret, Nederländerna). Patienterna följdes upp från diagnosdatum (diagnoserna ställdes mellan 1991 och 2011) och under en genomsnittlig tid på 8,7 år. Patienterna behandlades medicinskt (exempelvis med konventionella immunomodulerande- eller TNF-hämmare) och/eller med en kombination av kirurgiska åtgärder och medicinsk behandling.

161 av de inkluderade patienterna (13,9 procent) utvecklade perianala fistlar under uppföljningstiden. Lika stor andel patienter utvecklade enkla respektive komplexa perianala fistlar, enligt klassificeringsriktlinjer från American Gastroenterological Association [5]. Patienter med rektovaginala fistlar inkluderades i studien men analyserades separat.

När återfallsfrekvens analyserades (rektovaginala fistlar ej inkluderade) sågs återfall hos 36,0 procent av patienterna med tidigare utläkta fistlar. Återfall definierades som en synlig ny fistel på samma lokalisering som den utläkta fisteln eller återkomst av symtom efter en symptomfri period. Mediantiden till återfall var 2,9 år. Kumulativ återfallsfrekvens var 10,7 procent efter 1 år, 25,7 procent efter 5 år och 36,7 efter 10 år.

Metoderna som användes i denna studie för att bedöma utläkning och återfall av fistlar varierade under åren (klinisk undersökning, MR-undersökning eller/och endoanal ultraljud).

Studie 2: Bouguen et al.

Studien från Bouguen et al. [9] var en kohortstudie på 156 vuxna patienter med Crohns sjukdom och perianala fistlar (*University Hospital of Rennes* och *University Hospital of Nancy*, Frankrike) som behandlades med infliximab mellan 1999 och 2010. 56 procent av patienterna behandlades samtidigt med konventionella immunsuppressiva läkemedel, och setondränage utfördes på 62 procent av patienterna.

Patienterna följdes upp från behandlingsstart med infliximab och under en genomsnittlig uppföljningstid på 5 år. Alla patienter undersöktes regelbundet under första behandlingsåret för sina perianala fistlar och vid behov därefter.

82 procent av de inkluderade patienterna hade komplexa perianala fistlar vid behandlingsstart medan 18 procent hade enkla fistlar, enligt definitionen från American Gastroenterological Association [5].

Av de 108 patienter som fick utläkning av minst en fistel under uppföljningen, så fick 33,3 procent återfall. Återfall definierades som återöppning av någon av de tidigare utläkta fistlarna med eller utan purulent flytning. Kumulativ återfallsfrekvens var 16,6 procent efter 1 år, 31,3 procent efter 3 år och 40,1 procent efter 5 år.

Inget samband mellan komplexitet av ursprunglig fistel (enkel respektive komplex) och risk för återfall har observerats.

Studie 3: Legué et al.

Studien från Legué et al. [10] var en kohortstudie på 213 vuxna patienter med Crohns sjukdom och perianala fistlar (*University Hospital of Rennes*, Frankrike) som behandlades med TNF-hämmare mellan 1998 och 2016. Cirka 75 procent av patienterna behandlades samtidigt med konventionella immunsuppressiva läkemedel. Inklusionskriterier för studien var att patienterna skulle ha erhållit minst tre infusioner av TNF-hämmare, och därefter ha avslutat denna behandling på grund av positivt behandlingssvar på fistlarna. Med dessa kriterier så kunde 45 patienter inkluderas.

62,2 procent av de inkluderade patienterna hade komplexa perianala fistlar före behandlingsstart med TNF-hämmare medan 37,8 procent hade enkla fistlar. Fistlarna klassificerades som enkla eller komplexa enligt definitionen från American Gastroenterological Association [5]. Setondränage av fistlarna gjordes på 84,4 procent av patienter.

Patienterna följdes upp från avslutande av TNF-hämmarbehandling och under en genomsnittlig tid på 5 år.

24 av patienterna (53,3 procent) fick återfall av tidigare utläkta perianala fistlar. Återfall definierades som purulent flytning från en utläkt fistelgång, bildande av en abscess efter avslutande av TNF-hämmarbehandling, eller behovet av kirurgisk dränage under uppföljning. Mediantiden till återfall var 25,5 månader. Kumulativ återfallsfrekvens var 23,7 procent efter 1 år, 35,2 procent efter 2 år och 55,2 procent efter 5 år.

Studie 4: Hellers et al.

Studien från Hellers et al. [11] var en befolkningsbaserad kohortstudie på 826 patienter (barn och vuxna) med Crohns sjukdom (registrerade i *Stockholms Läns register*, Sverige). Patienterna följdes upp från diagnosdatum (diagnoserna ställdes mellan 1955 och 1974) och

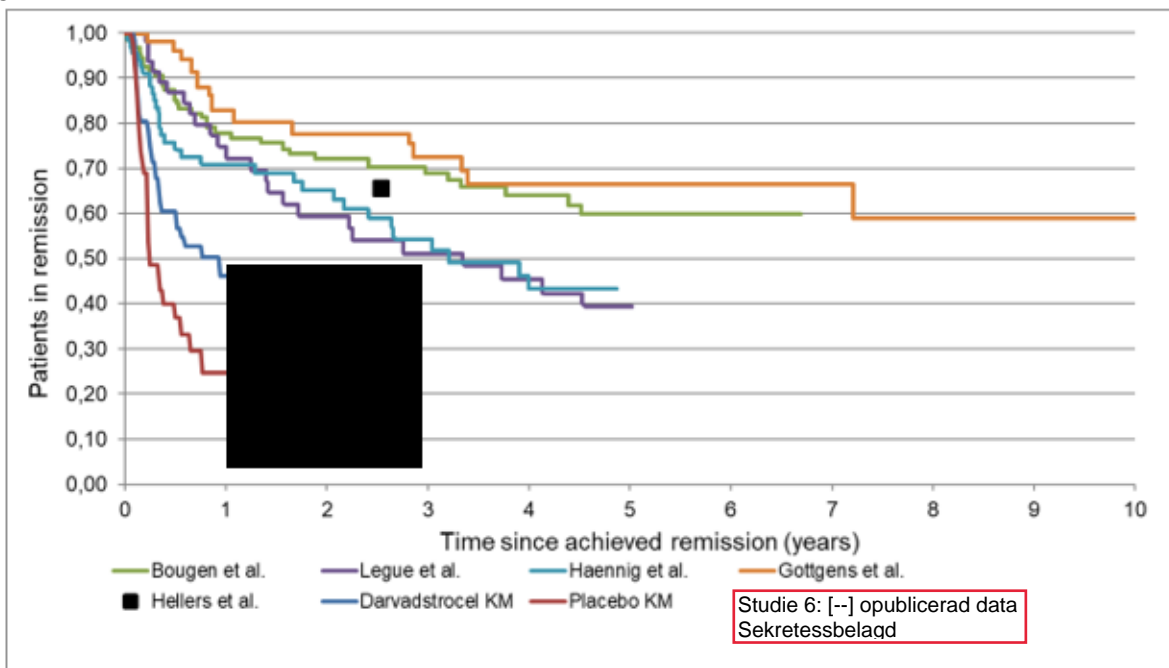
TLV:s diskussion

Resultaten från ADMIRE-CD visar att en statistiskt signifikant högre andel patienter var i remission ett halvt år efter behandling med darvadstrocel jämfört med placebo och att en högre andel patienter kvarstod i remission två år efter behandlingen med darvadstrocel jämfört med placebo. Effektfördelen för Alofisel är klinisk relevant.

Resultaten från ADMIRE-CD är dock endast pålitliga upp till ett år efter behandlingen, vilket innebär stora osäkerheter om hur länge effektfördelen kommer att kvarstå.

För att adressera osäkerheter kring långtidseffekt och långsiktig återfallstakt, har företaget gjort en genomgång av kliniska studier (kohortstudier) som ser på långsiktiga utläkningsgraden och långsiktig återfallstakt av perianala fistlar med olika behandlingar. Figur 2 presenterar data över långsiktig återfallstakt från de inkomna studierna jämfört med tid till återfall från ADMIRE-CD. För specifik data och numbers at risk för ADMIRE-CD se Figur 1.

Figur 2 Data över långsiktig återfallstakt från de inkomna studierna jämfört med tid till återfall från ADMIRE-CD



De studier som företaget har inkommit med stödjer företagets antagande om att risken för återfall av en läkt fistel är lägre ju längre remission bibehålls. Dock visar de data som företaget kommit in med att återfall kan ske flera år efter en behandling.

Företaget anser att resultaten från ADMIRE-CD påvisar en platå-effekt på återfallstakt efter att patienterna har bibehållit remission i 2 år, och att det är därför sannolikt att remission kommer att kvarstå på lång sikt.

Det finns stora skillnader mellan de inkomna studierna och ADMIRE-CD såsom komplexitet av fistlar som utvärderats, definition av remission och återfall, tidpunkter för mätning av remission och återfall, användning av MR-undersökning i utvärderingen, prospektiv eller retrospektiv studiemetod, samt kirurgisk och medicinsk behandling av patienterna. Dessa skillnader gör extrapolering av långtidsdata för darvadstrocel mycket svår baserad på resultat från de inkomna studierna. TLV bedömer att återfall efter behandling med darvadstrocel eller

placebo kan vara mindre frekvent desto längre remission bibehålls, men anser inte att en platå-effekt har bevisats.

Dessutom har en hög återfallstakt observerats under år 1 i båda behandlingsarmarna och inga tillförlitliga studiedata finns för år 2, varefter en platå-effekt föreslås. Det betyder att antalet återfall som skulle ha inträffat före platå-fasen är okänd. Det är viktigt att poängtera att definitionen av remission och återfall som tillämpades i ADMIRE-CD är striktare än den som använts i de studier i litteraturoversikten. I ADMIRE-CD har en mycket noggrann bedömning av fistlar gjorts (bla. med användning av MR-undersökning vilket kan fånga fistelkaviteter som ej syns vid klinisk undersökning). Detta kan eventuellt förklara den högre återfallstakt i ADMIRE-CD-studien jämfört med det som visas i Kaplan-Meier-kurvorna för de andra studierna.

TLV:s bedömning: De studier som företaget har inkommit med stödjer företagets antagande att risken för återfall av en läkt fistel är lägre ju längre remission bibehålls. Dessa studier har dock väldigt olika upplägg och metoder jämfört med ADMIRE-CD vilket gör extrapolering av långtidsdata för darvadstrocel mycket svår baserad på resultat från de inkomna studierna.

TLV bedömer att det är ett rimligt antagande att återfallstakten minskar över tid oavsett hur eller med vilken behandling fisteln blev läkt men bedömer att det nya materialet inte tillför tillräcklig robust evidens som klargör effektfördelen för darvadstrocel jämfört med placebo på lång sikt.

3 Hälsoekonomi

I stort är det hälsoekonomiska underlaget detsamma som tidigare. Företaget presenterar hälsoekonomiska resultat baserade på två scenarier med antaganden om återfallsrisk som är högre än både TLV:s och företagets antaganden. I detta avsnitt presenteras de antaganden som företaget inkommit med som skiljer sig från tidigare. TLV:s hälsoekonomiska analys har inte förändrats, se dnr 3464/2016 för TLV:s bedömning av antaganden i hälsoekonomin [2].

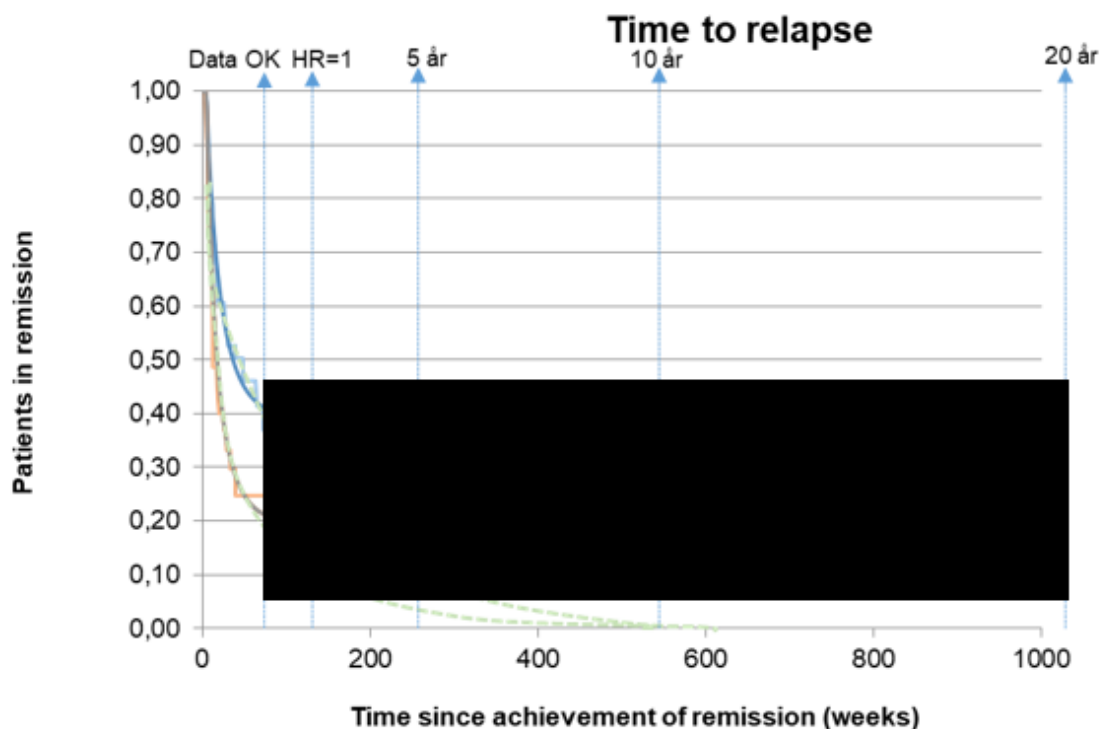
3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Effektmåttet som driver modellen är återfall. I figuren nedan presenteras en grov schematisk bild över olika antaganden. De röda streckade linjerna representerar företagets antagande och de blåa streckade linjerna representerar TLV:s. Både företaget och TLV antar att risken för återfall efter två år är samma för Alofisel och placebo, hasardkvoten (HR) är alltså från år 2 lika med 1, vilket innebär att det inte antas någon effektfördel med behandlingen. Det som skiljer Alofiselarmen och placeboarmen åt är att en större andel patienter som har behandlats med Alofisel har bibehållit remission jämfört med placeboarmen. Detta innebär att från år 2, när ingen effektfördel antas (HR=1), är skillnaden mellan Alofiselarmen och placeboarmen konstant under hela tidshorisonten. Det som skiljer företagets och TLV:s antaganden åt är att återfallstakten vid HR=1 är olika, se antaganden i företagets grundscenarie 4.1.1 och antaganden i TLV:s analys avsnitt 4.2.

Det mest representativa scenariot utifrån den data som är tillgänglig antar återfallstakt utifrån år 1. Det är dock inte möjligt att justera detta i den modell företaget inkommit med. Den gröna streckade linjen i figuren nedan är en grov uppskattning av hur utfallet kan se ut baserad på utvecklingen av kurvan år 1. Detta scenario är med för att illustrera konsekvensen av att extrapolera resultat vid olika tidpunkter.

Figur 3 Tid till återfall



Att kapa tidshorisonten vid fem eller tio år innebär att man antar att andelen personer som återfallit är den samma i båda armarna och att risken att återfalla är den samma för de som ännu inte återfallit. TLV bedömer att genom att tillämpa en kortare tidshorisont blir de modellerade resultaten rimligare förutsatt vad som är möjligt att justera i modellen. Det är möjligt att effekten kvarstår utifrån den data som finns tillgänglig. Men efter 5-10 år anser TLV att det är orealistiskt att anta någon skillnad mellan grupperna. I avsnitt 4.2.2 diskuteras osäkerheten i resultaten.

Förutom företagets grundscenario har analyser från två studier tillkommit. Företaget uppger att långtidsdata från dessa studier stödjer extrapolering av effekten för behandling med Alofisel och placebo över en längre tidshorisont än fem år. Företaget antar att risken för återfall är densamma för Alofisel och placebo efter två år för de två scenarioanalyserna.

Scenario 1 är baserad på återfallstakt från studien Bougens et al. [10] och scenario 2 är baserad på återfallstakt från studien Göttgens et al. [9].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antagande om återfallstakt baserat på data från år två som innebär att en andel patienter inte kommer att återfalla ens efter 40 år är orealistisk.

Med utgångspunkt i osäkerheten i det underlag företaget inkommit med bedömer TLV att företagets antagande om samma risk för återfall för Alofisel och placebo kan vara ett konservativt antagande i scenarioanalyserna, vilket innebär att ICER kan vara överskattad. Det är dock svårt att dra några slutsatser om resultaten från scenarioanalyserna och TLV har inte beaktat scenarioanalyserna i denna tilläggsanalys.

TLV bedömer i enlighet med avsnitt 2.1.2 att det är ett rimligt antagande att återfallstakten minskar över tid oavsett hur eller med vilken behandling fisteln blev läkt. Med utgångspunkt i den data som finns tillgänglig för Alofisel idag bedömer TLV att det är mycket svårt att fastställa effektfördelen av Alofisel jämfört med placebo över tid. Det är möjligt att den kan kvarstå i fem till tio år, detta är dock en uppskattning med hög osäkerhet.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Företagets pris för en dos Alofisel är 589 546 kronor.

4 Resultat

TLV uppskattar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till mellan 700 000 kr och 2 350 000 kr beroende på vilken tidshorisont som antas.

I avsnitt 4.2.1 presenteras TLV:s analys med antagande om olika prisnivåer för tidshorisonterna fem år och tio år.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Tidshorisonten är 40 år

- Nyttovikterna i den hälsoekonomiska modellen är baserade på metoden time trade off (TTO) som är genomförd på ett representativt urval från den brittiska populationen.
- Återfallstakten efter 2 år är konstant och beräknas i företagets grundscenario som medelåterfallstakten mellan år 2 och 3.
- För scenarioanalyserna (1 och 2) antas ingen relativ effektskillnad mellan Alofisel och standardbehandling efter två år. Scenario 1 är baserad på Bougens et al. Scenario 2 är baserad på Göttgens et al.
- Fistlarnas svårighetsgrad påverkar inte möjligheten till remission.
- Effektiviteten hos "salvage therapy" mätt i tid till remission och tid till återfall återupprepas vid varje ny behandlingsperiod med salvage therapy. Det finns ingen avtagande effekt mellan behandlingar med salvage therapy. Detta anser företaget vara ett konservativt antagande då effekten av salvage therapy sannolikhet avtar över tid.
- Patienten fortsätter behandling med "salvage therapy" efter utebliven effekt eller återfall tills antingen remission uppnås eller patienten genomgår "last resort surgery".
- Hasardkvoten mellan standardbehandling och "salvage therapy" antas vara 0,6 för tid till remission och 1,0 för tid till återfall (antagandet är baserat på företagets kliniska expertutlåtanden).
- Sannolikheten för "last resort surgery" antas vara konstant över tid och beroende av patientens sjukdomstillstånd och symptom.

Företaget har förmedlat till TLV att flera antaganden i företagets grundscenario bör betraktas som konservativa. Gällande osäkerheten kring hasardkvoten för tid till återfall mellan salvage therapy och standardbehandling menar företaget att antaganden är särskilt konservativa. Vidare menar företaget att detta betyder att konsekvensen av ett annat utfall än det som antagits sannolikt skulle leda till en sänkning av kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Tabell 1 Företagets resultat

	5-årig återfallstakt givet i remission vid 2 år	10-årig återfallstakt givet i remission vid 2 år	Återfallstakt (4 veckor) input i modell	40 års tidshorisont
Takeda base case	Alofisel = 3.82% SoC* = 6.60%	Alofisel = 9.87% SoC = 16.64%	Alofisel = 0,0010 SoC = 0,0018	565 919 kr
Scenario 1, publicerad långtidsdata	Alofisel/Soc = 9.79%	Alofisel/Soc = 24.02%	Alofisel/SoC = 0,002652	818 214 kr
Scenario 2, publicerad långtidsdata	Alofisel/Soc = 16.92%	Alofisel/Soc = 39.01%	Alofisel/SoC = 0,004765	1 007 968 kr

*Standard of Care

4.2 TLV:s analys

TLV presenterar ett spann för att visa skillnaden i kostnaden per QALY då olika tidshorisonter används, både med och utan indirekta kostnader. Skillnaden mellan TLV:s analyser och företagets grundscenario är följande:

- Den långsiktiga återfallstakten har justerats till att vara densamma för Alofiselbehandlade patienter och patienter under standardbehandling. Återfallstakten antas vara medelåterfallstakten mellan de två.

Vid en tidshorisont på 40 år, vilket ska motsvara ett livstidsperspektiv, uppskattar TLV kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 700 000 kronor. Denna tidshorisont bedöms vara orealistisk. Från 40 år presenteras olika tidshorisonter med fem års intervall ned till en tidshorisont på fem år. Vid en tidshorisont på fem år beräknas kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 2 350 000 kronor. Dessa beräkningar är behäftade med hög osäkerhet.

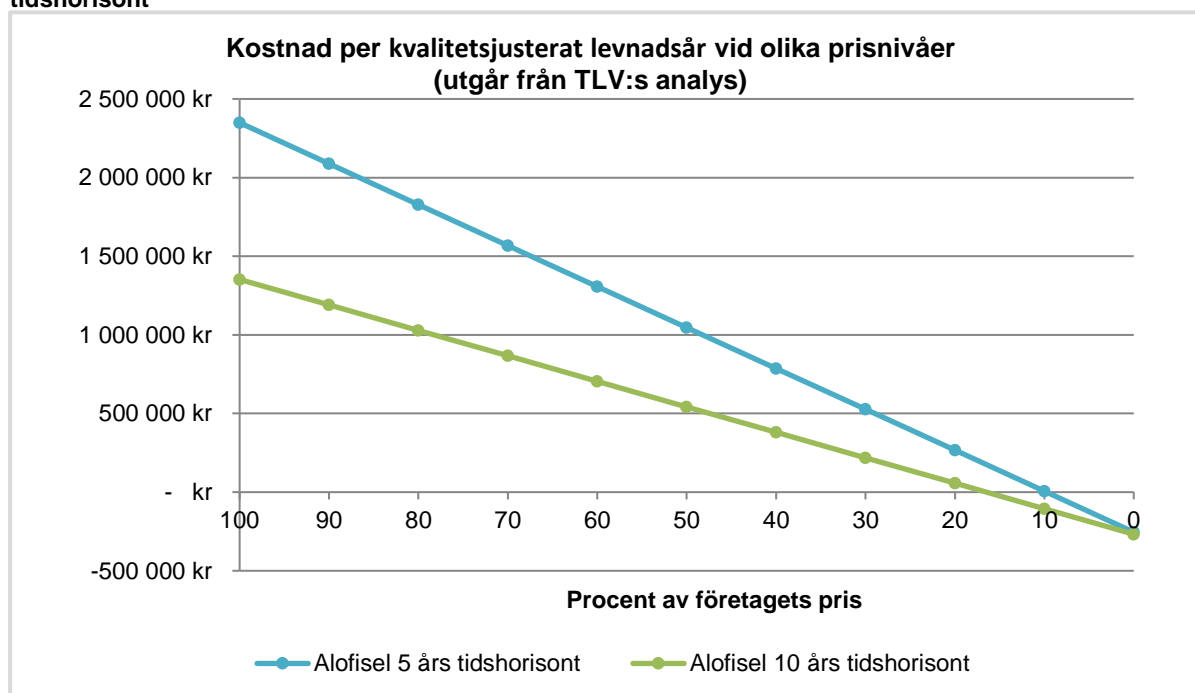
Tabell 2 TLV:s tidsspann och känslighetsanalys med indirekta kostnader

	Tidshorisont	Kostnad/QALY exkl. indirekta kostnader	Kostnad/QALY inkl. indirekta kostnader
TLV:s spann	40 år	699 329 kr	560 815 kr
	35 år	723 879 kr	584 039 kr
	30 år	759 961 kr	618 301 kr
	25 år	813 498 kr	669 429 kr
	20 år	897 303 kr	750 119 kr
	15 år	1 043 016 kr	891 895 kr
	10 år	1 350 677 kr	1 194 731 kr
	5 år	2 344 955 kr	2 183 393 kr

4.2.1 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer

Nedan presenteras kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer. TLV bedömer att en rimlig tidshorisont att extrapolera resultaten från ADMIRE-CD i den hälsoekonomiska modellen är fem till tio år, vilket innebär ett antagande om att ingen effektfördel kvarstår samt att andelen patienter som återfallit är den samma. Därför presenteras kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för dessa på tidshorisonter.

Figur 3 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer och olika antaganden om tidshorisont



4.2.2 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten bedöms som hög. TLV bedömer att de studier som tillkommit i företagets bemötande inte bidrar med robust evidens som klargör fördelen för Alofisel jämfört med placebo på lång sikt.

TLV:s diskussion

I denna utvärdering ska TLV bedöma huruvida resultat från en litteraturoversikt kan stödja en extrapolering av effekten av Alofisel som sträcker sig längre än vad som har studerats i den kliniska studien ADMIRE-CD.

TLV bedömer att litteraturoversikten över klinisk data stödjer företagets antagande om att risken för återfall minskar desto längre remission bibehålls. Dock visar de data som företaget kommit in med att återfall kan ske flera år efter en behandling. Studierna i litteraturoversikten hade olika upplägg och metoder jämfört med ADMIRE-CD. Komplexitet av fistlar som utvärderats, definition av remission och återfall, tidpunkter för mätning av remission och återfall, användning av MR-undersökning i utvärderingen, prospektiv eller retrospektiv studiemetod, samt kirurgisk och medicinsk behandling av patienterna skiljde sig mellan inkomna studier och ADMIRE-CD. Dessa skillnader gör att extrapolering av långtidsdata för Alofisel blir mycket svår baserad på resultat från de inkomna studierna.

Alofisel har studerats i en enda klinisk studie, ADMIRE-CD, där data upp till ett år bedöms av TLV som pålitliga. Patientantalet under år två är lågt, endast [---] procent av den totala studiepopulation utvärderades [-----], vilket bidrar till att resultaten efter år ett får bedömas som osäkra. Det är utifrån skillnaden i effekt efter två år som företaget har extrapolerat resultaten upp till 40 år med en återfallsrisk som är densamma för Alofisel och placebo.

TLV bedömer att det i många fall är rimligt att extrapolera resultat från kliniska studier för att motsvara ett livstidsperspektiv, detta för att inkludera kostnader och effekt av behandling som en patient kan tillgodräkna sig lång tid efter behandling. I företagets modell beräknas återfallstakten utifrån år 2 där en platå har uppnåtts, återfallstakten är alltså låg.

Med tanke på den höga återfallsfrekvensen anser TLV, som nämndes tidigare, att ett rimligare antagande är att samma andel patienter i de två behandlingsarmarna, har återfallit efter 5-10 år. Det innebär också att det är rimligt att anta att livskvalitet och kostnader är de samma efter 5-10 år. Genom att anta en tidshorisont på 5 respektive 10 år för vi in detta antagande i den hälsoekonomiska beräkningen. Det ska inte tolkas som att TLV frångår rekommendationen att ett livstidsperspektiv ska tillämpas. Men eftersom hälsonivåer och kostnader är de samma oavsett behandling, så påverkas inte beräknad ICER av vad som händer efter 5 alt. 10 år.

Alofisel är den första allogena stamcelltransplantationsterapin som blivit godkänd i EU. Läkemedlet består av humana stamceller isolerade ur fettvävnad från friska donatorer. Stamcellerna injiceras som engångsdos direkt i perianala fistlar där de har immunomodulerande och antiinflammatoriska effekter. Att Alofisel är en helt ny typ av behandling och att det inte tidigare studerats under längre kliniska studier än ett år bidrar till att det är svårt att uppskatta framtida händelser. Samtidigt är Crohns sjukdom en kronisk inflammatorisk sjukdom, vilket innebär att den kan återkomma i skov med hög inflammatorisk grad. Hur det naturliga sjukdomsförloppet påverkar återfall av läkta fistlar på lång sikt är svårbedömt. Patienter kan dessutom få nya perianala fistlar, vilket Alofisel inte har någon effekt på.

Det är alltså flera faktorer som måste vägas in i en bedömning av extrapolering av resultat från kliniska studier.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av den data som finns tillgänglig bedömer TLV att osäkerheten i resultaten är hög och att det inte finns tillräcklig robust evidens för att extrapolera resultaten under en längre tidshorisont. Det kan vara möjligt att effekten kvarstår i fem till tio år.

4.3 Företagets synpunkter på TLV:s analys

I det här avsnittet presenteras företagets synpunkter på TLV:s tilläggsanalys. I Bilaga 1 presenteras fler synpunkter från företaget.

Företaget menar att det är viktigt att nyansera bilden av de osäkerheter som finns i hälsoekonomiska analyserna och lyfta fram att osäkerheterna inte nödvändigtvis går åt det negativa hållet (hög ICER) men att det möjligt att ICERn faktiskt är lägre pga konservativa antaganden och ovisshet kring den faktiska långtidseffekten.

Företaget anser angående tidshorisont att liksom 40 år kan ses som orealistiskt kan även de kortare tidshorisonterna, och framför allt 5 år, anses orealistiska och få orimliga konsekvenser. Företaget hänvisar till sida 24 i dnr 3464/2016 där TLV bedömde att kapning av tidshorisonten är ett grovt instrument för att hantera osäkerheter [2].

Företaget håller med om att det finns osäkerheter kring långtidseffekt, men menar att det måste nyanseras och problematiseras kring vilka effekter kapning av tidshorisonten får på ICER. De anser att det är viktigt att förstå konsekvenserna av att kapa tidshorisonten, dvs att exkludera kostnader och livskvalitet kopplat till de behandlingar som patienterna kan behöva senare i sin sjukdom men som inte uppstår förrän på en längre sikt än 5 år.

5 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE i England har publicerat en utvärdering för Alofisel daterad 9 januari 2019 [15]. I sin utvärdering bedömer NICE att det finns osäkerheter i antaganden om långtidseffekt och rekommenderar inte behandling med Alofisel.

Statens legemiddelverk (SLV) i Norge har den 28 januari 2019 beslutat att rekommendera Alofisel för behandling av komplexa anala fistlar till patienter med Crohns sjukdom. I utvärderingsrapporten bedömer SLV att det finns osäkerheter i långtidseffekt på grund av naturalförloppet av Crohns sjukdom och tillämpar därför tidshorisonten 8 år i den hälsoekonomiska analysen ^[16].

6 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

7 Sammanvägning

TLV bedömer att det nya materialet i företagets bemötande inte tillför robust evidens som klargör fördelen för Alofisel jämfört med placebo på lång sikt. Osäkerheten kring långtidseffekten av Alofisel minskar dock något jämfört med tidigare underlag och bedöms nu som hög (mycket hög i diarienummer 3464/2016).

TLV bedömer utifrån resultaten från ADMIRE-CD att effektfördelen av behandlingen med Alofisel är klinisk relevant för patienter som sviktat på tidigare behandlingar. Resultaten från ADMIRE-CD är dock endast pålitliga upp till ett år efter behandlingen och det innebär att TLV inte med säkerhet kan bedöma långtidseffekten och långtidssäkerheten av läkemedlet.

TLV bedömer utifrån företagets litteraturoversikt att det är ett rimligt antagande att återfallstakten minskar över tid oavsett hur eller med vilken behandling fisteln blev läkt men bedömer att det nya materialet inte tillför tillräcklig robust evidens som klargör effektfördelen av Alofisel jämfört med placebo på lång sikt.

TLV bedömer utifrån tillgänglig data att en rimlig tidshorisont att extrapolera resultaten från ADMIRE-CD i den hälsoekonomiska modellen är fem till tio år.

TLV bedömer att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för antagandet om fem års tidshorisont i den hälsoekonomiska modellen är ca 2 350 000 kr. Antas tidshorisonten vara 10 år bedöms kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till ca 1 350 000 kr.

8 Referenser

1. NT-rådet, "NT-rådets yttrande till Landsting: Alofisel (darvadstrocel) vid komplexa perianala fistlar", 2018-06-28.
2. Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket, "Underlag för beslut i landstingen: Alofisel (darvadstrocel)", 2018-06-19.
3. Panes J. , Garcia-Olmo D., Van Assche G., Colombel J. F., Reinisch W., Baumgart D. C., *et al.* Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2018; 154:1334-1342.
4. Panes J. , Garcia-Olmo D., Van Assche G., Colombel J. F., Reinisch W., Baumgart D. C., *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. *Lancet* 2016; 388:1281-1290.
5. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee, "AGA Technical Review on Perianal Crohn's Disease". *Gastroenterology* 2003;125:1508–1530.
6. Takeda (data on file). A Phase III, randomized, double blind, parallel group, placebo controlled, multicenter study to assess efficacy and safety of expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASC) for the treatment of perianal fistulizing Crohn's disease over a period of 24 weeks and an extended follow-up period up to 104 weeks. ADMIRE-CD study. [Opublicerad data].
7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), "Assessment rapport Alofisel (EMA/CHMP/64055/2018)", European Medicines Agency, 2018.
8. Takeda, "Bemötande till NT-rådets rekommendation gällande Alofisel och resultat av hälsoekonomiska tilläggsanalyser", 2018-10-09.
9. Göttgens K. W. A., Jeurings S. F. G., Sturkenboom R., Romberg-Camps M. J. L., Oostenbrug L. E., Jonkers D. M. A. E., *et al.* Time trends in the epidemiology and outcome of perianal fistulizing Crohn's disease in a population-based cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29:595-601.
10. Bouguen G., Siproudhis L., Gizard E., Wallenhorst T., Billioud V., Bretagne J-F., *et al.* Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:975-981.
11. Legué C., Brochard C., Bessi G., Wallenhorst T., Dewitte M., Siproudhis L., *et al.* Outcomes of perianal fistulizing Crohn's disease following anti-TNF α treatment discontinuation. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24(6):1107-1113.
12. Hellers G., Berstrand O., Ewert S., Holmström B. Occurrence and outcome after a primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980; 21: 525-527.
13. Haenning A., Staumont G., Lepage B., Faure P., Alric L., Buscail L., *et al.* The results of seton drainage combined with anti-TNF α therapy for anal fistula in Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2015; 17(4):311-319.
14. [-----]
15. NICE, "Evidence-based recommendations on darvadstrocel (Alofisel) for previously treated complex perianal fistulas in adults with non-active or mildly active luminal Crohn's disease", accessed 2019-01-18. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta556>.
16. Statens legemiddelsverk, "Hurtig metodevurdering for legemidler finasiert i spesialisthelsetjeneste - Alofisel", 2018-08-16, tillgänglig på länk: <https://nyemetoder.no/metoder/-darvadstrocel-alofisel>

9 Bilaga 1 Företagets synpunkter på TLV:s analys

I denna bilaga presenteras kommentarer och synpunkter från företaget på TLV:s analys.

”Nedan följer ytterligare argument till varför vi anser att ffa 5 år är en orimlig och orealistisk tidshorisont att använda i ett som grundscenario:

- *Ingen effektskillnad mellan Alofisel och SoC antas i TLVs analyser efter två år. Detta innebär att det inte finns någon "långtidseffekt" för Alofisel efter två år och att risken att återfalla är lika i båda armarna.*
- *TLV bedömer att återfall av en läkt fistel är lägre ju längre remission bibehålls, vilket implicerar att det finns en effekt av behandling (oavsett vilken) på längre sikt.*
- *TLV menar (dnr 3464/2016 s.24) att kapning av tidshorisont är ett "grov instrument" för att hantera osäkerheter och skriver "Detta innebär att man bortser från alla kostnader och effekter efter den bestämda tidpunkten, vilket är ett orealistiskt antagande."*
- *TLV skriver i dnr 3464/2016 att vid en kapning av tidshorisont "bland annat att modellen vid de kortare tidshorisonterna sannolikt exkluderar radikala kirurgier som görs efter flera omgångar salvage therapy. Sådana ingrepp beräknas ha stor inverkan på patienters livskvalitet." (s.24)*
- *Detta innebär att en kapning av tidshorisont står i strid med TLVs allmänna råd kring tidshorisont som säger att mycket mer "Tidshorisonten för analysen ska täcka den period då de huvudsakliga hälsoeffekterna och kostnaderna uppstår" (se TLVAR 2017:1)*
- *Med beaktande av ovan punkter menar vi att det i det aktuella underlaget saknas en rimlig förklaring och grund till varför TLV bedömer att en kort tidshorisont (dvs 5 år) är ett rimligt grundscenario att lyfta fram för NT-rådet - särskilt när det inte heller problematiseras vad man egentligen gör modelltekniskt och vilka konsekvenser det har på ICERn.*
- *Vi menar att med bakgrund av TLVs allmänna råd och TLVs tidigare bedömningar, att ett scenario där 5 års tidshorisont används är ett orimligt scenario som lämpar sig som känslighetsanalys och inte är ett scenario som NT-rådet bör ta ett beslut på.*

Vi vill dock påpeka än en gång att vi förstår att en tidshorisont på 40 år i detta fall kan anses vara ett mindre troligt (om än, som också TLV påpekar, inte ett omöjligt) scenario att se på.

Vårt förslag är därför att antingen helt exkludera 40 och 5 års tidshorisont, eller åtminstone presentera och/eller beskriva både 40 och 5 års scenarierna utifrån att de är känslighetsanalyser (best/worst case), men inte inkludera 5 år som ett grundscenario som NT-rådet kommer att fatta beslut på (dvs i grafen kostnad per QALY vid olika prisnivåer samt i sammantattningen)"