

---

# DARVADSTROCEL (ALOFISEL)

---

KOMPLEKSE PERIANALE FISTLER VED CROHNS SYGDOM

# OPSUMMERING

## Baggrund

Darvadstrocel (Alofisel) er i kombination med standardbehandling (SoC) og indiceret til behandling af komplekse perianale fistler hos voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom med utilstrækkeligt respons på mindst en konventionel eller biologisk behandling. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Takeda Pharma A/S.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af komplekse perianale fistler hos voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom med utilstrækkeligt respons på mindst en konventionel eller biologisk behandling. I analysen sammenlignes behandling med darvadstrocel (Alofisel) i kombination med SoC med behandling med SoC alene.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af darvadstrocel (Alofisel) i kombination med SoC sammenlignet med SoC.

I scenariet, som Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for darvadstrocel (Alofisel) i kombination med SoC er ca. 400.000 DKK per patient sammenlignet med SoC alene.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af darvadstrocel (Alofisel) som standardbehandling vil være ca. 20 mio. DKK per år.

## Konklusion

Amgros kan konkludere, at behandling med darvadstrocel (Alofisel) i kombination med SoC er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med SoC alene. Meromkostningerne drives primært af prisen på darvadstrocel (Alofisel).

## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
CD	Crohns sygdom
CSF	Kroniske symptomatiske fistler
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HR	Hazard Ratio
PDAI	Perianal Disease Activity Index
SoC	Standardbehandling
TTE	Tid til event

# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Behandling med darvadstrocel (Alofisel)	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.4.1 Klinisk spørgsmål 1	7
1.4.2 Klinisk spørgsmål 2	8
1.4.3 Klinisk spørgsmål 3	8

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>8</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	12
2.1.3 Omkostninger	12

---

<b>3 Resultater</b>	<b>17</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	17
3.2 Amgros' hovedanalyse	18
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	18
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	19
3.2.3 Usikkerhed af resultaterne	19

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>19</b>
4.1 Ansøgers estimater	19
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	19
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	20
4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	20

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>21</b>
---------------------	-----------

<b>6 referencer</b>	<b>22</b>
---------------------	-----------

<b>Appendix I – DRG-takster for kirurgi</b>	<b>23</b>
---	-----------

<b>Appendix II – Drg-takster for EUS</b>	<b>24</b>
--	-----------

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Takeda Pharma A/S
Handelsnavn:	Alofisel
Generisk navn:	Darvadstrocel
Indikation:	Darvadstrocel er indiceret til behandling af komplekse perianale fistler hos voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom med utilstrækkeligt respons på mindst en konventionel eller biologisk behandling. Darvadstrocel benyttes efter forbehandling af fistlen.
ATC-kode:	<i>Ikke tildelt</i>

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	31-08-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	12-09-2018
Endelig rapport færdig:	19-11-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	68 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Line Brøns Jensen</b> Pernille Winther Johansen Louise Greve Dal Mark Friborg Lianna Christensen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

# 1 BAGGRUND

Darvadstrocel er indiceret til behandling af komplekse perianale fistler hos voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom med utilstrækkeligt respons på mindst en konventionel eller biologisk behandling. Takeda Pharma A/S (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af darvadstrocel (Alofisel) og har den 12.09.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af darvadstrocel (Alofisel) som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med darvadstrocel (Alofisel) af komplekse perianale fistler hos voksne patienter inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom med utilstrækkeligt respons på mindst en konventionel eller biologisk behandling, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af darvadstrocel (Alofisel) som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med darvadstrocel (Alofisel) i kombination med SoC med behandling med SoC.

## 1.2 Patientpopulation

Crohns sygdom (CD) er en inflammatorisk tarmsygdom, der er karakteriseret ved en kronisk betændelsestilstand i mave-tarm-kanalen. Sygdommen er livsvarig, men hyppigheden af symptomer og varigheden af symptomfrie episoder er varierende. Sygdommen rammer hyppigst unge voksne mellem 15- 30 år, men kan debutere i tidlig barnealder.

Årsagen til opståen og udvikling af sygdommen er ukendt, og der er ingen definitive medicinske eller kirurgiske helbredelsesmuligheder. Dog kan patientens symptomer begrænses, og mange patienter opnår remission med forskellige symptomdæmpende behandlinger (1). I den kliniske håndtering af patienten arbejder man især med luminal aktiv CD og fistulerende CD, som kan optræde samtidigt.

Et karakteristisk træk ved fistulerende CD er, at der dannes fistler – ofte mellem forskellige tarmafsnit eller fra tarmen til overfladen (huden). Disse fistler optræder relativt ofte sammen med abscesser, der tit er debutsymptom på fistulerende sygdom. Perianal fistel- og abscesdannelse beskrives som et separat sygdomsfænomen. Generelt skelnes der mellem simple og komplekse fistler:

- Simple: Superficiel/lav intersfinkterisk/lav transsfinkterisk, uden tegn til abscesdannelse eller anorektal striktur
- Komplekse: Høj intersfinkterisk/høj transsfinkterisk/ekstrasfinkterisk/suprasfinkterisk; kan have multiple åbninger (og ekstensioner eller kaviteter), eventuelt abscedering, rektovaginal fistulering, anorektal striktur samt rektal inflammation (2)

## 1.3 Nuværende behandling

For patienter med komplekse perianale fistler ved CD er målet med behandlingen, at fistelgangen heler. Dette behandlingsmål opnås dog ofte ikke. Derfor er det af vigtighed, at fistelsekretion og abscesrisiko reduceres eller elimineres. På lang sigt er det vigtigt, at inkontinens (samt stomi) undgås.

Behandlingen af komplekse fistler består af en kombination af medicinsk og kirurgisk intervention og foregår således i et samarbejde mellem kirurger og medicinske gastroenterologer. Den konventionelle behandling af patienter med komplekse perianale fistler ved CD indebærer oftest behandling med immunosuppressive lægemidler og antibiotika samt seton-drænage.

Medicinsk behandles patienter ofte med et forløb/kombination af antibiotika, immunosuppressiva og biologisk behandling med tumor nekrosis faktor (TNF) antistoffer (3). Medicinsk behandling af fistler kan give symptomfrihed eller betydende bedring, men ved behandlingsophør vil fistler oftest recidivere (2).

Forud for enhver kirurgisk behandling må der etableres kontrol af den akutte betændelse med drænage inklusiv anlæggelse af en Setontråd i fistlen (for at hindre abscesdannelse og sikre drænage af fistelkanalen) og maksimal kontrol af luminal sygdom. Behandling med Setontråd er ikke kurativ. Behandlingen kan i nogle tilfælde suppleres med antibiotika i 4-12 uger ved purulent sekretion, som dog ikke inducerer fistelheling men kan reducere sekretionen fra fistlen (2). Oplever patienten ikke tilstrækkelig effekt ved Setontråd eller medicinsk behandling, er yderligere kirurgisk behandling en mulighed. Da den definitive kirurgiske behandling af de komplekse fistler er vanskelig, er det dog ofte at foretrække at bibeholde Setontråden, idet den sjældent giver væsentlige gener (2). Med hensyn til kirurgisk behandling vurderes det, at det er meget forskelligt, hvad patienten tilbydes, og valg af kirurgisk teknik vil være helt afhængig af fistelkompleksets anatomi og patientens kontinensstatus. Anvendte metoder er Advancement flap, LIFT (deling af fistelgangen i det intersphincteriske rum), Plug og fistulektomi med sphincterrekonstruktion, med en behandlingssucces (recidivfri indenfor 12 måneder) på 50-70 %. En forværret prognose ses ved samtidig forekomst af analstenose/fibrose. Udover de nævnte metoder kan vævsklæbemidler og fistelplug-metoder anvendes dog med lavere behandlingseffekt. Oplever patienten ikke tilfredsstillende effekt ved kirurgisk eller medicinsk behandling, kan en blivende stomi eller protektomi tilbydes (1,4). Dette er tilfældet for ca. 20 % af patienterne.

Den samlede effekt af kombinationsbehandling med biologiske lægemidler og kirurgi er usikker. Dog tyder det på, at en sådan kombinationsbehandling har højere succesrate ift. medicinsk eller kirurgisk behandling alene (5).

## 1.4 Behandling med darvadstrocel (Alofisel)

### Indikation

Darvadstrocel (Alofisel) er indiceret til behandling af komplekse perianale fistler hos voksne patienter med inaktiv eller let aktiv luminal Crohns sygdom med utilstrækkeligt respons på mindst en konventionel eller biologisk behandling.

### Virkningsmekanisme

Darvadstrocel (Alofisel) er ekspanderede humane allogene mesenkymale voksne stamceller ekstraheret fra fedtvæv. Det er således stamceller udvundet af humant fedtvæv, der ikke stammer fra den person, der behandles med stamcellerne. Fedt-deriveret mesenkymal stamcellebehandling tilskrives antiinflammatoriske og immunmodulerende egenskaber (6,7).

### Dosering

Darvadstrocel indgives à 120 million celler (5 million celler/ml) som engangsdosis ved intralæsional injektion. Denne dosis administreres til behandlingen af op til to interne åbninger og op til tre eksterne åbninger. Dette betyder, at det med en behandling med en dosis på i alt 120 millioner stamceller er muligt at behandle op til tre fistelkanaler, som munder ud i det perianale område.

Der er på nuværende tidspunkt begrænset erfaring med hensyn til virkning og sikkerhed ved gentagen administration af darvadstrocel (Alofisel).

Patienten undergår to kirurgiske indgreb ved behandling med darvadstrocel (Alofisel). Ved det forberedende indgreb foretages fistel curettage, abscesdrænage og anlæggelse af Setontråd ved behov. Ved det andet indgreb fjernes Setontråden, den interne fistelåbning lukkes kirurgisk vha. polygalactin absorberbare sting, hvorefter op til 60 millioner celler injiceres omkring de(n) interne åbning(er), og 60 millioner celler fordeles i vævet, der omgiver fistelgangen(e) (3,8).

## 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

### 1.4.1 Klinisk spørgsmål 1

*”Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel (Alofisel) i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående konventionel og biologisk behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?”*

### **Intervention**

Darvadstrocel (Alofisel) i kombination med kirurgisk indgreb.

### **Komparator**

Placebo i kombination med kirurgisk indgreb.

### **1.4.2 Klinisk spørgsmål 2**

*"Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel (Alofisel) i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående konventionel behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med biologisk behandling i kombination med kirurgisk behandling?"*

### **Intervention**

Darvadstrocel (Alofisel) i kombination med kirurgisk indgreb.

### **Komparator**

Infliximab i kombination med kirurgisk behandling.

### **1.4.3 Klinisk spørgsmål 3**

*"Hvilken klinisk merværdi tilbyder darvadstrocel (Alofisel) i kombination med kirurgisk indgreb – efter forudgående og under pågående konventionel behandling – til voksne patienter med komplekse perianale fistler med inaktiv til mild luminal Crohns sygdom sammenlignet med kirurgisk indgreb alene?"*

### **Intervention**

Darvadstrocel (Alofisel) i kombination med kirurgisk indgreb.

### **Komparator**

Placebo i kombination med kirurgisk indgreb.

## **2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE**

I den økonomiske analyse sammenlignes darvadstrocel (Alofisel) i kombination med standardbehandling med SoC alene.

### **2.1 Model, metode og forudsætninger**

#### **2.1.1 Modelbeskrivelse**

I ansøgers indsendte model er effektdata fra det kliniske studie Admire-CD anvendt for endepunkterne andelen af patienter i hhv. remission og recidiv. Patienternes gennemsnitsalder er 38 år, og gennemsnitsvægten er 72,57 kg. Transitionssandsynligheder er estimeret per cyklus for at modellere den behandlingsspecifikke effekt af darvadstrocel (Alofisel), SoC og salvagebehandling (en kombination af lægemidler som gives ved mangel på respons på darvadstrocel eller SoC).

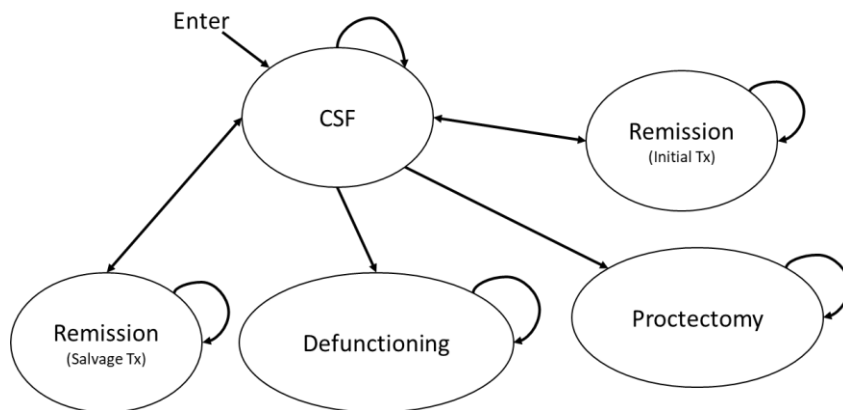
Derudover er sandsynligheder for at ende med at få kolostomi og eller proktokolektomi inkluderet. Modellering af de enkelte endepunkter beskrives detaljeret i det følgende.

#### Modelstruktur

Ansøger har indsendt en Markovmodel bestående af fire helbredsstadier. Kohorten i modellen med patienter bevæger sig mellem stadierne baseret på sandsynlighedsdistributioner fra ADMIRE-CD samt anden relevant litteratur. Hvert helbredsstadium er forbundet med bestemte omkostninger. Modellen består af følgende helbredsstadier:



- Kroniske symptomatiske fistler (CSF): Patienter som ikke er i remission og /eller har symptomer på perianale fistler med en PDAI-score på  $\geq 1$ .
- Remission: Asymptomatisk, velkontrolleret perianal CD. Remission er defineret som lukning af alle eksterne åbninger efter klinisk vurdering, og at patienten ikke oplever smerte eller lækage med scoren 0 i PDAI, samt ingen ansamlinger  $>2$  cm.
- Defunctioning: Anlæggelse af kolostomi.
- Proktokolektomi: Absorberende stadium i modellen.



Figur 1 Modelstruktur (kilde: Takeda)

Kohorten begynder i stadiet CSF. Ved behandlingsopstart bevæger kohorten sig enten over i remission, baseret på endepunktet kombineret remission i ADMIRE-CD ved hhv. uge 24 og 52, eller forbliver i CSF i maksimalt 2 cyklusser før ny behandling vurderes. Hver cyklus er på 6 måneder. Patienter som er i remission, kan få tilbagefald og returnere til stadiet CSF. Denne overgang er baseret på studieendepunktet risiko for tilbagefald mellem uge 24 og uge 52 i ADMIRE-CD. Patienter som ikke responderer eller får tilbagefald kan få salvagebehandling efter uge 52. Patienter som har recidiv eller som ikke responderer på behandlingen kan bevæge sig videre til at modtage kirurgiske indgreb. Der er to typer kirurgiske indgreb i modellen; defunctioning (kolostomi) og proctectomi (proktokolektomi).

#### Sandsynlighed for (kombineret) remission

I denne model er remission defineret som klinisk remission og fravær af smerte og lækage med scoren 0 baseret på Perianal Disease Activity Index (PDAI)-score. Ansøger har anvendt data fra ADMIRE-CD til at estimere sandsynligheden for at være i remission ved hhv. 24 uger og 52 uger for darvadstrocel (Alofisel) og SoC. Ansøger antager, at behandlingseffekten af darvadstrocel (Alofisel) og SoC er størst ved uge 52, og andelen af patienter i remission falder derefter i resten af modellens tidshorisont. Derudover antages det, at patienter ikke har gavn af hhv. darvadstrocel (Alofisel) og SoC, hvis de ikke er i remission ved uge 52.

Til at estimere behandlingseffekten af salvagebehandling, har ansøger anvendt et internationalt panel af kliniske eksperter. Klinikerne blev præsenteret for flere scenarier med forskellige hazard ratioer (HR) sammenlignet med SoC fra ADMIRE-CD-studiet. Eksperterne vurderede, at effekten af salvagebehandling er mindre end SoC, og fastslog, at det mest plausible scenarie var en HR på 0,60 for remission og 1,0 for recidiv. Ansøger har estimeret sandsynligheden for at opnå remission med salvagebehandling relativt til andelen af patienter i remission ved måned 12 med SoC i ADMIRE-CD, og antager at sandsynligheden er konstant hele modellen forløb.

Tabel 1 Andel af patienter i kombineret remission inddelt efter behandlingsmix

Behandling	Andelen af patienter i remission	
	Måned 6	Måned 12
Darvadstrocel	51,50%	56,30%
Standard of care	35,60%	38,60%
Salvagebehandling*	13,61%	25,37

\*Estimeret ud fra en hazard ratio på 0,60 sammenlignet med andelen af patienter i remission for SoC i uge 52.

#### Sandsynlighed for recidiv

Recidiv defineres i modellen som tab af remissionsstatus fra remissionsstadiet i modellen med en transition til stadiet CSF. Ansøger har anvendt data fra ADMIRE-CD til at estimere sandsynligheden for at være i recidiv for darvadstrocel (Alofisel). Estimatet baseres på andelen af patienter i kombineret remission med darvadstrocel (Alofisel) ved uge 24, som havde recidiv ved uge 52.

Ansøger antager, at sandsynligheden for recidiv med salvagebehandling er den samme som for SoC (HR = 1).

Det antages, at sandsynligheden for recidiv er konstant fra uge 52 og resten af modellens længde. Ansøger vurderer, at tilgangen potentielt overestimerer andelen af patienter, der havner i recidiv, eftersom det er sandsynligt at risikoen for recidiv falder i takt med tid tilbragt i remission.

Tabel 2 Sandsynlighed for recidiv per cyklus inddelt efter behandlingsmix

Behandling	6 måneders sandsynlighed for recidiv
Darvadstrocel	25,00%
Standardbehandling	44,12%
Salvagebehandling*	44,12%

\*Estimeret ud fra en hazard ratio på 1,00 sammenlignet med SoC.

#### Sandsynlighed for kolostomi (defunctioning)

Sandsynligheden for kolostomi er baseret på et tysk studie af risikoen for stomier hos en gruppe patienter med CD og perianal fistel eller perianal absces i perioden 1992-1995 (9). Ansøger har i modellen valgt bruge raten for permanente stomier i det tyske studie og ikke inkluderet midlertidige stomier. Dette stemmer overens med modellens opbygning, da reversering af stomi ikke er mulig i denne.

#### Sandsynlighed for proktokolektomi

Sandsynligheden for proktokolektomi er baseret på en retrospektiv analyse for 89 patienter med CD-relaterede behandlingskrævende fistler i perioden 1993-1994. Den årlige sandsynlighed er estimeret på baggrund af 6-års sandsynligheden for proktokolektomi fra studiet på 21%, ud fra antagelsen om en konstant gennemsnitlig rate for alle patienter (10). I mangel på pålidelige data antager ansøger, at sandsynligheden for at få proktokolektomi er konstant uanset om man kommer fra CSF-stadiet eller kolostomi-stadiet.

Tabel 3 Sandsynligheder for kolostomi og proktokolektomi per cyklus inddelt efter helbredsstadie

Helbredsstadie	Årlig sandsynlighed for kolostomi	Årlig sandsynlighed for proktokolektomi
CSF	3,75%	3,85%
Kolostomi	N/A	3,85%

### Amgros' vurdering

#### Modelstruktur

Amgros vurderer, at modellens grundlæggende struktur er nogenlunde rimelig, om end forsimplet i forhold til det naturlige sygdomsforløb. Modellen inkluderer bl.a. ikke succesraten ved operationer for kolostomi og proktokolektomi. Kun få af de kliniske inputdata er hentet fra ADMIRE-CD. Øvrig dokumentation er af ældre oprindelse, og patientpopulationerne er ikke direkte sammenlignelige. Dette reducerer troværdigheden til modellen.

Modellen anvender opfølgingsdata fra ADMIRE-CD til at estimere andelen af patienter i remission og recidiv i de første to cyklusser (1 år) for darvadstrocel (Alofisel) og SoC. Efter år 1 kan patienter kun gå til stadiet remission som et resultat af salvagebehandling, og effektforskellen mellem darvadstrocel (Alofisel) og SoC efter år 1 skyldes udelukkende forskellen i sandsynlighed for at få recidiv mellem de to regimer. Dette resulterer i patientforløb, der afviger fra hvad ansøger forventer. Således vil mindre end 4% og 0,5% af patienterne være i remission efter 6 år som et resultat af behandling hhv. darvadstrocel (Alofisel) og SoC. I modellen kan vedvarende remission således næsten udelukkende opnås som resultat af salvagebehandling og ikke som et resultat af det initiale behandlingsmix.

Cyklusvarigheden på 6 måneder er lang, eftersom en ændring i patienternes helbredsstatus kan forekomme inden for en betydeligt kortere periode. Modellen tillader således kun, at patienter kan skifte helbredsstadie hvert sjette måned, hvilket resulterer i lav fleksibilitet. Amgros har bedt ansøger begrunde den valgte cykluslængde, og ansøger forklarer, at valget er truffet ud fra et ønske om at holde modellen så simpel som mulig. Amgros mener ikke dette er et rimeligt argument, eftersom valget af cykluslængde bør vælges ud fra det forventelige sygdomsforløb for populationen.

*Amgros accepterer modeltilgangen, men mener at resultaterne bør tolkes med forsigtighed, eftersom en række af modelantagelserne er meget usikre.*

#### Sandsynlighed for remission

Amgros har bedt ansøger om at redegøre for hvorfor de ikke har valgt at anvende tid-til-event (TTE) data fra ADMIRE-CD, fremfor at anvende de to målepunkter ved hhv. 24 uger og 52 uger. Ansøger har begrundet dette valg med at forsøge at holde modellen så simpel som mulig. Amgros mener ikke, at brug af TTE-data vil komplicere modellen, og mener det er en hensigtsmæssig tilgang at bruge så meget information som muligt til at informere modellen. Modellen antager imidlertid, at patienter som ikke er gået til remission efter maksimalt 52 uger vil modtage salvagebehandling, og det er således ikke nødvendigt at ekstrapolere remissionsdata for darvadstrocel (Alofisel) og SoC. Tilgangen har således minimal betydning for resultatet af analysen.

*Amgros accepterer tilgangen.*

#### Sandsynlighed for recidiv

Efter 52 uger antages der en konstant sandsynlighed for at få recidiv uanset hvor længe patienten har været i remission. Ansøger har ikke undersøgt, hvorvidt det er rimeligt at antage konstant hazard rate for de enkelte behandlingsarme samt om antagelsen om proportional hazard (PH) for effekten af interventionerne holder. Ansøger vurderer, at sandsynligheden for tilbagefald falder over tid tilbragt i remissionsstadiet, og det forventes at en del patienter har langvarig remission. Modellen understøtter ikke denne antagelse for behandling med darvadstrocel (Alofisel) og SoC, da sandsynligheden for recidiv er konstant fra uge 52 og fremefter. Efter uge 52 kan patienter kun tilgå remissionstadiet som et resultat af salvagebehandling. Eftersom sandsynligheden for recidiv er relativt høj og samtidig konstant per cyklus vil meget få patienter befinde sig i remissionsstadiet i mange år, og stadiet vil i stedet bestå primært af nytilkomne remissionspatienter.

Amgros har gjort ansøger opmærksom på dette, og ansøger medgiver at dette ikke er hensigtsmæssigt, men mener samtidig, at tilgangen er konservativ eftersom effekten af darvadstrocel (Alofisel) forventes højere i klinisk praksis. Amgros vurderer, at det er svært at vurdere hvorvidt tilgangen er konservativ eller ej eftersom effektforskellen mellem darvadstrocel (Alofisel) og SoC i modellen næsten udelukkende skyldes forskellen i sandsynligheden for recidiv. Denne effektforskel er baseret på perioden fra 24 uger til 52 uger, og anvendelsen af dette estimat til at estimere en forventet effekt er tvivlsom. Modellen inkluderer samtidig ikke et stadie for nye fistler, og estimerer således kun meromkostningerne for de fistler, der blev behandlet med darvadstrocel (Alofisel) og SoC på behandlingstidspunktet i studiet. Det må forventes at nye fistler vil opstå for nogle patienter, og dette tager modellen ikke højde for.

*Amgros accepterer sandsynlighederne for tilbagefald, men vurderer at anvendelsen af dem i modellen er tvivlsom.*

#### HR for salvagebehandling

Til at estimere effekten af salvagebehandling har ansøger anvendt et internationalt panel af kliniske eksperter, herunder klinikere fra UK, Norge og Sverige. Amgros vurderer, at disse estimater er meget usikre og potentielt ikke retvisende for effekten af salvagebehandling i Danmark. Ansøger har medgivet at estimaterne er usikre, men at de anvendes i mangel på andre valide data.

*Amgros accepterer antagelsen om  $HR = 0,6$  for remission og ingen mereeffekt for recidiv sammenlignet med SoC, dvs.  $HR = 1$ . Ændringer i disse variable undersøges dog i en følsomhedsanalyse.*

#### Sandsynligheder for kolostomi og proktokolektomi

Sandsynlighederne er hentet fra ældre litteratur. Usikkerheden forbundet med de valgte sandsynligheder er meget høj, eftersom studierne er mere end 20 år gamle samt sammenligheden af populationerne og populationen i denne analyse er tvivlsom.

*Amgros godtager, i mangel på mere valide estimater, antagelserne om sandsynligheder for kirurgi.*

### **2.1.2 Analyseperspektiv**

Analysen har et begrænset samfundsperspektiv og en tidshorizont på 5 år. Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4 %.

#### ***Amgros' vurdering***

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Valget af tidshorizont i en økonomisk analyse skal være tilstrækkeligt lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem intervention og komparator i analysen under hensyntagen til det naturlige sygdomsforløb for diagnosen. Langtidseffekten af behandling med darvadstrocel (Alofisel) er ikke dokumenteret, og det er således usikkert i hvor lang tid effekten af at behandle en fistel med darvadstrocel (Alofisel) er relevant. Ansøger har ikke argumenteret for valget af tidshorizont, men Amgros vurderer at tidshorizonten virker rimelig, da der ikke estimeres betydelige langsigtede effekter af darvadstrocel (Alofisel) i modellen. Efter 5 år i modellen er der dog stadig 10 % af patienterne, som er i remission som følge af darvadstrocel (Alofisel), og Amgros mener i stedet en tidshorizont på 6 år er mere rimelig, eftersom under 5% af patienterne er i remission som følge af darvadstrocel (Alofisel) efter 6 år. En længere tidshorizont end 6 år har meget lille betydning for resultatet.

*Amgros godtager analysens perspektiv, men ændrer tidshorizonten til 6 år.*

### **2.1.3 Omkostninger**

#### **Indsendt dokumentation**

I modellen gives darvadstrocel (Alofisel) i tillæg til et standardbehandlingsmix, som er baseret på ADMIRE-CD, danske kliniske eksperter samt et dansk registerstudie (11). Denne behandlingsarm sammenlignes med standardbehandlingsmixet. Eftersom modellen er baseret på kohorter, har man i hvert helbredstadium tildelt en vis sandsynlighed for at få de enkelte lægemidler. De behandlingsmix, som ansøger har antaget efter det initiale behandlingsmix, er baseret på udtalelser fra seks kliniske eksperter, hvoraf ingen er fra Danmark. Estimaterne er

dog validerede af danske kliniske eksperter. Ansøger argumenterer for, at det er svært at udpege ét lægemiddel som SoC, eftersom der findes mange forskellige alternative behandlinger, som kan variere efter patientens behov.

Tabel 4 illustrerer de for forskellige behandlingsmix knyttet til hvert helbredsstadie.

Tabel 4 Behandlingsmix efter helbredsstilstand i modellen

Helbredsstadie	Darvadstocel-armen	SoC-armen
CSF: initial behandling	Darvadstocel behandlingsmix	SoC behandlingsmix
CSF: salvagebehandling	Salvagebehandlingsmix	
Remission	Remissions-behandlingsmix	
Post kolostomi-operation	Post-kolostomi-behandlingsmix	
Post proktokolektomi-operation	Post-proktokolektomi-behandlingsmix	

SoC: Standardbehandling; CSF: kroniske symptomatiske fistler

Tabel 5 illustrerer standardbehandlingsmixet, som det ser ud i modellens begyndelse. Det eneste som adskiller sig mellem de to grupper initialt er, at den ene gruppe behandles med darvadstrocel (Alofisel). Behandlingsmixet ændres i takt med at patienternes helbredsstilstand forandres.

Tabel 5 Initialt behandlingsmix antaget i modellen

Behandling	Darvadstrocel	SoC
Darvadstocel	100,00%	0,00%
Infliximab	39,00%	39,00%
Adalimumab	1,00%	1,00%
Dose-escalated infliximab	0,00%	0,00%
Dose-escalated adalimumab	0,00%	0,00%
Methotrexate	0,00%	0,00%
6-MP	0,00%	0,00%
Metronidazole	38,05%	38,05%
Ciprofloxacin	29,78%	29,78%
Azathioprine	46,23%	46,23%
Seton	95,00%	95,00%
Hammer/collagen plug	0,00%	0,00%
Adv. Flap/ovesco clip/FILAC	0,00%	0,00%
LIFT	0,00%	0,00%
VAAFT	0,00%	0,00%
Other interventions	0,00%	0,00%

Tabel 6 illustrerer hvordan behandlingsmixet er sammensat, når patienter er i stadiet CSF efter 2 cyklusser i modellen. I remissionsstadiet antages det, at patienter ikke modtager behandling. Ansøger forventer, baseret på udtalelser fra danske kliniske eksperter, at patienter vil fortsætte behandling i remissionsstadiet, men har ekskluderet disse omkostninger i mangel på valide data. Ligeledes antages ingen behandlinger post-kolostomi og post-proktokolektomi. Ansøger har ligeledes ekskluderet omkostninger til post-kirurgisk behandling i mangel på valide data.

Tabel 6 Behandlingsmix ved salvagebehandling antaget i modellen

Behandling	Salvagebehandling
Infliximab	29,58%
Adalimumab	19,59%
Dose-escalated infliximab	30,00%
Dose-escalated adalimumab	1,00%
Methotrexate	0,25%
6-MP	22,38%
Metronidazole	56,88%
Ciprofloxacin	55,63%
Azathioprine	37,50%
Seton	54,88%
Hammer/collagen plug	5,00%
Adv. Flap/ovesco clip/FILAC	5,00%
LIFT	5,00%
VAAFT	5,00%
Other interventions	5,00%

### Lægemedielomkostninger

Den forventede pris på darvadstrocel (Alofisel) er 447.000 DKK. Prisen inkluderer transport, modtagelsesomkostninger mm. Dette skyldes at darvadstrocel (Alofisel) indeholder levende celler. Denne dosis administreres ved modellens start, og derefter antages det, at patienten ikke kan genbehandles med darvadstrocel (Alofisel). Lægemedielomkostningerne til standardbehandling er baseret på laveste AIP, når flere alternativer var mulige. For doser baseret på vægt, har ansøger taget udgangspunkt i gennemsnitsvægten fra ADMIRE-CD (72,57 kg).

Som tidligere beskrevet behandles patienten med darvadstrocel (Alofisel) + SoC eller SoC alene i 52 uger bestående af to 6-måneders cyklusser. Omkostningerne til behandling registreres under hver 6 måneders cyklus, hvilket medfører høje omkostninger under den første cyklus for patienter behandlet med darvadstrocel (Alofisel). De resterende cyklusser er omkostningerne for patienter behandlet med darvadstrocel (Alofisel) og patienter i standardbehandling de samme og betydeligt lavere.

Tabel 7 Lægemedielomkostninger

Behandling	Enhedsbe- skrivelse	Dosis per enhed	Pris per enhed, DKK	Dosering per administrering	Enheder per administrering	Administreringer per cyklus
Darvadstocel	Hætteglas	NA	447.000,00	NA	1,00	1,00*
Infliximab	Hætteglas	100 mg	2.420,00	5 mg/kg <sup>a</sup>	3,63	3,25
Adalimumab	Hætteglas	40 mg	3.972,83	40 mg	1,00	13
DE infliximab	Hætteglas	100 mg	2.420,00	5 mg/kg <sup>a</sup>	3,63	6,50
DE adalimumab	Hætteglas	40 mg	3.972,83	40 mg	1,00	26,00
Methotrexate	Tablet	2,5 mg	1,04	17,50 mg	7,00	26,00
6-MP	Tablet	50 mg	40,92	1,25 mg/kg <sup>a</sup>	1,81	182,63
Metronidazole	Tablet	400 mg	1,73	15 mg/kg <sup>a</sup>	2,72	182,63
Ciprofloxacin	Tablet	500 mg	0,59	500 mg	2,00	182,63
Azathioprine	Tablet	50 mg	2,30	2,25 mg/kg <sup>a</sup>	3,27	182,63

\* 1 enhed i alt i modellen

DE, dosiseskaleret; kg, kilogram; mg, milligram; NA, not applicable; 6-MP, 6-mercaptopurin; DKK, Danske Kroner

<sup>a</sup> Baseret på en gennemsnitlige kropsvægt på 72,57 kg.

### Administrations- og monitoreringsomkostninger

Modellen inkluderer omkostninger til administration af lægemidler, indlæggelser, procedurer, og laboratorietests.

Ansøger har estimeret omkostningerne til administration af IV-behandlinger ved at anvende 2017 DAGS-taksten for *Medicinalgivning ved intravenøs infusion* PL-reguleret til 2018-tal (676,79 DKK). Der er ikke antaget administrationsomkostninger for orale lægemidler.

Omkostninger til MRI-scanninger af pelvis er estimeret ud fra DRG 2018 med diagnosekoden DK603C og procedurekoden UXMD15 (2.288 DKK). Ansøger antager, at frekvensen af scanninger per cyklus er 0,0625 for alle helbredstadier undtagen kolostomi og proktokolektomi. Baseret på KOL-estimer fra kliniske eksperter i UK antages frekvensen at være 0,4 og 0,56 for hhv. kolostomi og proktokolektomi.

Omkostninger til endoanal ultralyd (EUS) er estimeret ud fra DRG 2018 med diagnosekoden DK603C og procedurekoden UXUD38 (1.223 DKK). Baseret på KOL-estimer fra kliniske eksperter i UK antager ansøger, at frekvensen af EUS per cyklus er 0,5 for alle helbredstadier undtagen remission, kolostomi og proktokolektomi, hvor frekvensen antages at være lavere, hhv. 0,38, 0,19, og 0,19.

Omkostninger til endoanal endoskopi (EAS) er estimeret ud fra DRG 2018 med diagnosekoden DK603C og et gennemsnit af diverse procedurekoder. Taksten er anvendt på baggrund af udtalelser fra flere kliniske eksperter i Danmark. Baseret på estimer fra europæiske kliniske eksperter antager ansøger, at frekvensen af EAS per cyklus er 0,38, 0,56, 0,6, og 0,19 for helbredsstadierne; Remission, CSF, kolostomi, og proktokolektomi.

Omkostninger til indlæggelser er baseret på et dansk registerstudie fra 2018 (11), hvor det estimeres, at patienter med CPF har 1,5 indlæggelser per år af ukendt varighed. I modellen er frekvensen således er frekvensen således 0,75 per cyklus for alle stadier undtagen remission. Ansøger antager, at hver indlæggelse er forbundet med en gennemsnitsomkostning på 25.000 DKK. Ansøger har ikke begrundet dette valg.

### Omkostninger til kirurgiske procedurer

Omkostninger til kirurgiske indgreb er estimeret baseret på et gennemsnit af diverse DRG-takster, baseret på input fra kliniske eksperter i Danmark. Taksterne fremgår af tabel 8.

Tabel 8 Anvendte takster for kirurgiske procedurer

Behandling	Procedurekode	Omkostning per enhed (DKK)
<i>Seton</i>		
Anden operation på endetarmsåbningen og perianalt væv	KJHW96	13.647,00
Anden operation på endetarmsåbningen og perianalt væv	KJGW96	20.890,00
Inkomplet incision af analfistel	KJHD30	7.465,00
Kompletterende incision af analfistel	KJHD33	7.465,00
Perianal incision	KJHA00	7.465,00
Excision af patologisk væv i analkanal eller perianalt væv	KJHA20	7.465,00
Incision af analfistel	KJHD20	7.465,00
Excision af analfistel	KJHD23	7.465,00
Resektion af interne analsfinkter	KJHD40	7.465,00
<i>Gennemsnit seton</i>		<i>9.643,56</i>
Hammer/collagen plug (lukning af analfistel med kollagenplug eller anden teknik)	KJHD60	30.632,00
Adv. Flap/ovesco clip/FILAC (lukning af analfistel (med kollagenplug eller anden teknik)	KJHD60	30.632,00
LIFT (lukning af analfistel (med kollagenplug eller anden teknik)	KJHD60	30.632,00
VAAFT (endoskopisk vejledt termisk destruktion af analfistel)	KJHD42	7.465,00
<i>Other interventions</i>		
Operation for kronisk sår eller fistel i hud på truncus	KQGB20	13.647,00
Termisk destruktion af patologisk væv i analkanal eller perianalt væv	KJHA30	7.465,00
<i>Gennemsnit other interventions</i>		<i>10.556,00</i>
Gennemsnit kolostomi		79.605,40
Gennemsnit proktokolektomi		147.342,90

Ansøger har også inkluderet omkostninger knyttet til endelige kirurgiske indgreb (kolostomi og proktokolektomi). Disse omkostninger er inkluderet som en engangsomkostning. Kolostomi antages at inkludere alle former for stomi for tyktarmen og endetarmen. Proktokolektomi antages at inkludere alle former for kirurgisk indgreb, som resulterer i resection i endetarmen. Omkostninger for kolostomi er 79.605,40 DKK og 147.342,90 DKK for proktokolektomi (baseret på et gennemsnit af DRG-takster). For uddybende takster for kolostomi og proktokolektomi henvises til appendix.

### Øvrige omkostninger forbundet med kolostomi og proktokolektomi

Ansøger vurderer, at patienter med kolostomi eller proktokolektomi oftere besøger ambulatoriet samt har flere utilsigtede hændelser end patienter i remission. Ansøger har dog valgt ikke at inkludere omkostninger til utilsigtede hændelser i modellen på grund af den lave andel af patienter i modellen, der modtager disse indgreb. Baseret på input fra stomiklinikken i Aalborg er der inkluderet 1 kontrolkonsultation per cyklus for kolostomi og proktokolektomi. Taksten anvendt til dette kontrolbesøg i modellen er 672 DKK, svarende til et ambulante besøg.

### Behandlingsrelaterede bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til analabsces, eftersom det var den eneste behandlingsrelaterede bivirkning, der opstod i  $\geq 5\%$  af patienterne uafhængigt af behandlingsarm i ADMIRE-CD, der er forbundet med betydelige omkostninger. Til dette er procedurekoden KJHA00A anvendt (10.585 DKK). I tabel 9 fremgår den inkluderede bivirkningsfrekvenser per helbredsstadie.



Tabel 9 52 ugers sandsynlighed for behandlingsrelaterede utilsigtede hændelser inddelt efter behandlingsmix

Helbredsstadie	Analabsces	Kilde
Darvadstrocel behandlingsmix	7,77%	ADMIRE-CD
SoC behandlingsmix	8,82%	ADMIRE-CD
Salvagebehandlingsmix	12,00%	Kliniske eksperter
Post-kolostomi-behandlingsmix	12,00%	Kliniske eksperter
Post-proktokolektomi-behandlingsmix	12,00%	Kliniske eksperter
Remission	0,00%	Antagelse

### Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger i modellen. Ansøger antager, at tidsforbruget per CPF-relateret besøg på sygehuset er 4 timer, hvilket inkluderer transporttid, tid til infusion samt monitorering. Estimatet er baseret på dialog med kliniske eksperter i Danmark. Tidsforbruget er værdisat til 182,72 DKK per time. Transportomkostninger på 100 DKK er inkluderet per hospitalsbesøg.

### **Amgros' vurdering**

Amgros er enige i ansøgers vurdering af, at det er svært at udpege én bestemt behandling som SoC, og mener derfor ansøgers tilgang er rimelig. Ansøgers andel af patienter som modtager infliximab i modellen er højere end i ADMIRE-CD. Ansøger har baseret denne andel på et dansk registerstudie, og ansøgers estimater stemmer således mere overens med dansk klinisk praksis end andelen i ADMIRE-CD. Dette bekræftes ligeledes i Medicinrådets protokol for darvadstrocel (Alofisel). Amgros mener dog, at denne tilgang potentielt vil introducere bias i modellen, eftersom effekten af darvadstrocel (Alofisel) og SoC i modellen er baseret på et andet behandlingsmix end der anvendes i dansk klinisk praksis. Eftersom det ikke er muligt at justere effekten af SoC i henhold til et andet behandlingsmix, mener Amgros det er mere retvisende at anvende det initiale behandlingsmix fra ADMIRE-CD på 27,26% og 33,59% for hhv. infliximab og adalimumab. Dette har dog begrænset betydning for resultatet.

Darvadstrocel (Alofisel) bliver administreret under anæstesi, og Amgros har adspurgt ansøger, hvorfor omkostninger til administration af darvadstrocel (Alofisel) ikke var inkluderet i modellen. Ansøger har tilkendegivet, at dette er en fejl, og at omkostningerne til administrationen bør være lig den gennemsnitlige takst for Seton på 9.643,56 DKK. Dette estimat er inkluderet i Amgros' hovedanalyse.

Der er stor usikkerhed forbundet med estimeringen af ressourceforbruget i modellen, og det er vanskeligt at finde retvisende estimater på grund af de mange forskellige behandlinger, der tilbydes patienter i Danmark. Ansøger har argumenteret omfattende for de inkluderede omkostninger og begrundet antagelserne. Amgros har dog foretaget enkelte ændringer i ansøgers estimater bl.a. engangsomkostninger som betragtes som vedvarende i modellen. Ændringerne har dog begrænset betydning af resultatet.

*Amgros har gennemgået relevante priser og estimater og justeret disse i hovedanalysen.*

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for darvadstrocel (Alofisel) i kombination med SoC sammenlignet med SoC på ca. 400.000 DKK.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 10.

Tabel 10 Resultat af ansøgers hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	Darvadstrocel + SoC	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddel- og administrationsomkostninger til darvadstrocel	447.000	-	<b>447.000</b>
Øvrige hospitalsomkostninger	333.339	378.810	<b>-45.471</b>
Patientomkostninger	12.324	13.244	<b>-920</b>
<b>Totale omkostninger</b>	<b>792.663</b>	<b>392.054</b>	<b>400.609</b>

Den største årsag til omkostningsforskellen mellem de to behandlingsalternativer er den store engangsomkostning for darvadstrocel (Alofisel). Årsagen til at omkostningsforskellen mellem de to behandlingsalternativer ikke er lig forskellen mellem lægemiddelomkostninger i det initiale behandlingsmix er, at omkostningerne til remission, salvagebehandling og last-resort kirurgi er forskellige mellem de to behandlingsarme. Dette skyldes, at andelen af patienter, der bevæger sig mellem hvert helbredsstadie, er forskellig for de to behandlingsarme. Flere patienter opnår f.eks. remission efter behandling med darvadstrocel (Alofisel), hvilket leder til lavere omkostninger, da dette stadie har lavere omkostninger end de andre stadier.

## 3.2 Amgros' hovedanalyse

### 3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- *Opdaterede priser på lægemidlerne til nyeste AIP*
- *Inkluderet administrationsomkostninger til indgivelse af darvadstrocel (Alofisel)*
- *Ændret tidshorisonten fra 5 til 6 år*
- *Ændret behandlingsmixet for infliximab og adalimumab så det stemmer overens med ADMICE-CD*
- *Rettet diverse fejl i modellen*

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for darvadstrocel (Alofisel) i kombination med SoC sammenlignet med SoC på ca. 400.000 DKK. Amgros' ændringer har lille betydning for det samlede resultat.

Meromkostninger er primært drevet af prisen på darvadstrocel (Alofisel).

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 11.

Tabel 11 Resultat af Amgros' hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	Darvadstrocel + SoC	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddel- og administrationsomkostninger til darvadstrocel	465.644	-	<b>456.644</b>
Øvrige hospitalsomkostninger	358.168	410.333	<b>-52.164</b>
Patientomkostninger	5.859	6.859	<b>-115</b>
<b>Totale omkostninger</b>	<b>821.555</b>	<b>417.191</b>	<b>404.364</b>

### 3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i centrale antagelser i hovedanalysen. Analyserne varierer hver parameter anvendt i hovedanalysen en ad gangen med en specifik værdi, og måler betydningen af dette for resultaterne. Alle analyserne er envejsfølsomhedsanalyser, hvilket vil sige, at kun én parameter ændres ad gangen, mens de andre parametre holdes konstante.

Amgros har illustreret resultaterne i tabel 12. Ændringerne har lille betydning for resultatet.

Tabel 12 Amgros' følsomhedsanalyser

Følsomhedsanalyser	+/- Omkostninger
<b>Amgros hovedanalyse</b>	<b>404.364</b>
Hazard ratio på 1,0 for salvagebehandling vs. SoC (sandsynlighed for remission)	430.236
Hazard ratio på 0,4 for salvagebehandling vs. SoC (sandsynlighed for remission)	388.191
Hazard ratio på 1,2 for salvagebehandling vs. SoC (sandsynlighed for recidiv)	399.843
Hazard ratio på 0,8 for salvagebehandling vs. SoC (sandsynlighed for recidiv)	410.349

### 3.2.3 Usikkerhed af resultaterne

Amgros vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med de estimerede meromkostninger af darvadstrocel (Alofisel), eftersom den indsendte model samt de anvendte estimater er et meget usikkert grundlag at estimere de forventede inkrementelle omkostninger ud fra. Darvadstrocel (Alofisel) er forbundet med høje meromkostninger ved igangsættelse af behandling sammenlignet med SoC alene, og vil potentielt være forbundet med besparelser efterfølgende som følge af bedre sygdomskontrol. Varigheden og størrelsen af de efterfølgende besparelser er meget usikre på grund af de begrænsede kliniske opfølgingsdata. I den indsendte model vil de efterfølgende besparelser dog være relativt begrænsede, og de samlede meromkostninger er høje

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at darvadstrocel (Alofisel) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Darvadstrocel (Alofisel) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Darvadstrocel (Alofisel) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Ansøgers estimater

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har antaget, at patientpopulationen er ca. 540-555 patienter, hvilket baseret på et dansk registerstudie (11), men at ansøger kun kan levere en begrænset mængde darvadstrocel (Alofisel) per år. Ansøger oplyser, at de indtil 2023 kun kan producere max. 1200 hættegals til EU per år. På denne baggrund antager ansøger, at der

kun kan behandles 20 patienter år 1 med en gradvis øgning i indtil 45 patienter år 4 og 5. Den reelle patientpopulation antages derfor at være 20-45 patienter per år.

Tabel 13 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Darvadstrocel + SoC	20	29	43	45	45	0	0	0	0	0
SoC	0	0	0	0	0	20	29	43	45	45

#### Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Amgros vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med ansøgers estimater, eftersom de baseres på en forventet maksimal leveringskapacitet. Amgros har dog ikke mulighed for at vurdere, hvorvidt dette er rimeligt at antage, og accepterer ansøgers estimater. Patientantallet kan dog potentielt være betydeligt højere.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen med undtagelse af patientomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af darvadstrocel (Alofisel) vil resultere i budgetkonsekvenser ca. 15 mio. per år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 14.

Tabel 14 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	46	63	68	68	68
Anbefales ikke	37	51	51	52	52
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>17</b>	<b>16</b>	<b>16</b>

#### Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers analyse er meget usikker jf. ovenstående antagelse om patientpopulationen, samt at budgetkonsekvenserne potentielt bliver underestimerede ved ansøgers tilgang. I mangel på bedre estimater tilretter Amgros dog ikke ansøgers anvendte patientantal, men tilretter analysen i henhold til ændringerne i hovedanalysen.

## 4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Rettelser i udregningerne for budgetkonsekvenserne
- Omkostningerne fra Amgros' hovedanalyse anvendes med undtagelse af patientomkostninger og diskontering

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af darvadstrocel (Alofisel) vil resultere i budgetkonsekvenser efter 3 år på ca. 19 mio. DKK per år. Budgetkonsekvenserne er usikre og forenkede.

Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 15

Tabel 15 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for N+, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	11	17	26	30	33
Anbefales ikke	2	4	8	11	14
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>19</b>

## 5 DISKUSSION

Amgros vurderer, at behandling med darvadstrocel (Alofisel) i tillæg til SoC er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med SoC. Meromkostningerne er primært drevet af prisen på darvadstrocel (Alofisel).

Der er høj usikkerhed forbundet med den modellerede langsigtede effektforskel mellem darvadstrocel (Alofisel) og SoC, og den indsendte model er i høj grad baseret på udokumenterede antagelser. Modellens struktur og de indlagte antagelser resulterer dog i en relativt kortvarig effekt af darvadstrocel (Alofisel), og de langsigtede besparelser er således begrænsede.

## 6 REFERENCER

1. Colitis-Crohn Foreningen. Kirurgisk behandling ved crohns sygdom og colitis ulcerosa. Odense: Colitis-Crohn Foreningen. 2016.
2. Dahlerup JF, Lodberg Hvas C, Jacobsen BA, Ljungmann K, Qvist N, Staun M et al. Diagnostik og behandling af fistler ved Crohns sygdom [Internet]. 2010. Available from: [https://www.dsgh.dk/images/guidelines/pdfversion/crohn\\_fistel\\_vers\\_2010.pdf](https://www.dsgh.dk/images/guidelines/pdfversion/crohn_fistel_vers_2010.pdf)
3. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Nov;14(11):652–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28790453>
4. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* [Internet]. 2006 Jun;55(6):749–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16698746>
5. Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J, Faiz OD, Athanasiou T, Phillips RKS, et al. Systematic review: the combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 Oct;40(7):741–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115149>
6. Singer NG, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2011;6:457–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073342>
7. de la Portilla F, Alba F, García-Olmo D, Herrerías JM, González FX, 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. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2013 Mar;28(3):313–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23053677>
8. 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. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016 Sep 24;388(10051):1281–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477896>
9. Mueller MH, Geis M, Glatzle J, Kasperek M, Meile T, Jehle EC, et al. Risk of fecal diversion in complicated perianal Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2007 Apr;11(4):529–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17436140>
10. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RCG, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2003 May 1;17(9):1145–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12752351>
11. Marie C. Perianale fistler ved Crohns sygdom - forekomst , hospitalsbehandling og hospitalsomkostninger. 2016.

## APPENDIX I – DRG-TAKSTER FOR KIRURGI

Tabel 14: Last resort surgery – DRG-codes and costs

Treatment	Procedure code	Rate
<b>Proctectomy</b>		
Resektion af colon sigmoideum med kolostomi	KJFB60	kr. 82.331,00
Laparoskopisk resekction af colon sigmoideum med kolostomi og distal lukning	KJFB61	kr. 82.331,00
Anden tyktarmsresektion med kolostomi og distal lukning	KJFB63	kr. 82.331,00
Anden laparoskopisk colonresektion med kolostomi og distal lukning	KJFB64	kr. 82.331,00
Loop enerostomi	KJFF10	kr. 82.331,00
Laparoskopisk loop enerostomi	KJFF11	kr. 82.331,00
Terminal enterostomi	KJFF13	kr. 82.331,00
Sigmoideostomi	KJFF26	kr. 82.331,00
Laparoskopisk sigmoideostomi	KJFF27	kr. 82.331,00
Anden kolostomi	KJFF30	kr. 82.331,00
Anden laparoskopisk kolostomi	KJFF31	kr. 82.331,00
Anden fremlægning af tyndtarm og tyktarm	KJFF96	kr. 82.331,00
Anden laparoskopisk fremlægning af tyndtarm og tyktarm	KJFF97	kr. 82.331,00
Proktokolektomi og ileostomi	KJFH20	kr. 82.331,00
Laparoskopisk proktokolektomi og ileorektostomi	KJFH21	kr. 82.331,00
Resektion af endetarm	KJGB00	kr. 75.517,00
Resektion af endetarm med kolostomi	KJGB10	kr. 75.517,00
Laparoskopisk resekction af endetarm med kolostomi	KJGB11	kr. 75.517,00
Abdominoperineal resekction af endetarm	KJGB30	kr. 75.517,00
Laparoskopisk og perineal excision af endetarm	KJGB31	kr. 75.517,00
Abdominal og intersphincterisk resekction af endetarm	KJGB32	kr. 75.517,00
Laparoskopisk og intersphincterisk resekction af endetarm	KJGB33	kr. 75.517,00
Resektion af endetarm og anlæggelse af ileostomi	KJGB40	kr. 75.517,00
Anden resekction af endetarm	KJGB96	kr. 75.517,00
Anden laparoskopisk resekction af endetarm	KJGB97	kr. 75.517,00
<b>Average all proctectomy</b>		kr. 79.605,40

Resection	Procedure code	Rate
Lukning af ileostomi uden tarmresektion	KJFG00	9363
Lukning af kolostomi uden tarmresektion	KJFG10	82331
Lukning af ileostomi med tarmresektion	KJFG20	9363
Lukning af terminal ileostomi/anlæggelse af anastom. til tyndtarm	KJFG23	82331
Lukning af terminal ileostomi/anlæggelse af anastom. til tyktarm	KJFG26	82331
Lukning af terminal ileostomi/anlæggelse af anastom. til endetarm	KJFG29	82331
Lukning af kolostomi med tarmresektion	KJFG30	82331
Lukning af terminal kolostomi/anlæggelse af anastom. til tyktarm	KJFG33	82331
Lukning af terminal kolostomi/anlæggelse af anastom. til endetarm	KJFG36	82331
Laparoskop lukning af terminal kolostomi/anastom. til endetarm	KJFG37	82331
<b>Average all resection</b>		kr. 67.737,40

<b>Proctectomy</b>		
<b>Avg. Proctectomy + Avg. Resection</b>		kr. 147.342,80

## APPENDIX II – DRG-TAKSTER FOR EUS

Tabel 15: Monitoring DRG codes and costs

Monitoring	Procedure code	Rate
Koloskopi	KUJF32	kr. 5.092,00
Koloskopi med biopsi	KUJF35	kr. 5.092,00
Fleksibel sigmoideoskopi	KUJF42	kr. 5.092,00
Fleksibel sigmoideoskopi med biopsi	KUJF45	kr. 5.092,00
Proktoskopi	KUJG02 *	kr. 4.484,00
Proktoskopi med biopsi	KUJG05*	kr. 4.484,00
Average		kr. 4.889,33



