

## Alofisel (darvadstrocel) vid komplexa perianala fistlar

NT-rådets yttrande till landstingen 2018-06-28

Översyn genomförd 2020-11-10

### Rekommendation och sammanvägd bedömning

#### NT-rådets rekommendation till landstingen är:

- att inte använda Alofisel vid behandling av komplexa perianala fistlar

Tillståndets svårighetsgrad anses hög.

Åtgärdens effektstorlek är liten.

Tillståndet är vanligt.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är låg.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg.

I TLV:s hälsoekonomiska värdering har Alofisel jämförts med standardbehandling (immunmodulerande och biologiska läkemedel och olika kirurgiska metoder). Det råder hög osäkerhet kring långtidseffekten av Alofisel vilket påverkar utfallet av den hälsoekonomiska värderingen. Enligt företagets hälsoekonomiska modell varar effektskillnaden mellan Alofisel och standardbehandling i 40 år vilket ger en kostnad per QALY på 0,7 miljoner kronor. Om tidshorisonten för effektskillnaden istället sätts till 5 år blir kostanden per QALY 2,35 miljoner kronor.

NT-rådet bedömer att det inte finns underlag för att anta en effektskillnad längre än fem år efter en endosbehandling med Alofisel. Endast en fas 3-studie ligger till grund för EMA:s godkännande av Alofisel. Ytterligare studier med längre uppföljning krävs för att bekräfta effekten och visa vilka säkerhetsrisker behandlingen innebär.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Alofisel inte kan rekommenderas för användning.

## Om läkemedlet

Alofisel innehåller den aktiva substansen darvadstrocel, vilken består av expanderade humana allogena mesenkymala stamceller (expanded adipose stem cells, eASC) med immunmodulerande och antiinflammatoriska effekter, extraherade från fettvävnad hos vuxna donatorer. Proliferationen (nybildningen) av aktiverade lymfocyter hämmas och frisättningen av inflammatoriska cytokiner minskas vilket tillåter vävnad runt fistelgången att läka.

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

Alofisel blev godkänt för försäljning 2018-03-23 och är klassat som säräkemedel.

Alofisel är ett rekvisitionsläkemedel som administreras via lokal injektion under anestesi av en tränad kirurg. Behandlingen ges som engångsdos.

## NT-rådets bedömning gällande läkemedlet

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet och tillförlitligheten till det vetenskapliga underlaget.

### Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad: Tillståndets svårighetsgrad är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög)

*Motivering:* Komplexa perianala fistlar påverkar livskvaliteten negativt. Illaluktande sekretion från fisteln är vanligt förekommande. Risk för bestående men, såsom anal inkontinens, är hög på sikt om extensiva kirurgiska försök till läkning genomförs.

Tillståndet har ingen påtaglig påverkan på livslängden.

### Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandling med läkemedlet bedöms som liten (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor)

*Motivering:* Studien ADMIRE-CD ligger till grund för Alofisels godkännande. Det är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie som inkluderade 212 patienter. Studien pågick i 24 veckor med en uppföljningsperiod på upp till 104 veckor. En behandlingsfördel (mätt som kombinerad remission) sågs för Alofisel jämfört med placebo. Vid vecka 24 hade 53 av 107 deltagare (50%) nått kombinerad remission i Alofiselgruppen jämfört med 36 av 105 (34%) i placebogruppen, skillnad 15,2%. 97,5% CI 0,2-30,3; (p=0,024) Ingen förändring i livskvalitet kunde uppmätas.

### Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen

Tillförlitligheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög)

*Motivering:* EMA:s godkännande bygger endast på en, måttligt stor, pivotal studie med blygsam effekt och kort uppföljning. Det gör att det finns stora osäkerheter kring både och effekt och säkerhet

för Alofisel. Godkännandet från EMA är villkorat och data från en pågående fas-III studie begärs för att bekräfta effekten.

### Förekomst av tillståndet

Tillståndet är vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt). Cirka 20 000-25 000 personer i Sverige har Crohns sjukdom och 8-9/100 000 invånare insjuknar varje år. Omkring 30 procent av patienterna med Crohns sjukdom drabbas av perianala fistlar någon gång under sjukdomsförloppet, varav cirka 30 procent får återkommande perianala fistlar. Runt 70 procent av alla perianala fistlar brukar räknas som komplexa.

### Åtgärdens kostnadseffektivitet

Kostnaden för en engångsbehandling för en patient är 589 456 kr (AUP). TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet kring den modellerade långsiktiga effektskillnaden mellan Alofisel och standardbehandling. Detta leder till att TLV presenterar ett spann där tidshorisonten varierar från 5 år upp till 40 år där 40 år motsvarar företagets grundscenario. Att effektskillnaden skulle kvarstå så länge anser TLV vara osannolikt, men inte omöjligt. TLV beräknar att under en tidshorisont på 5 år uppgår kostnaden per QALY till ca 2 350 000 kronor och under den 40-åriga tidshorisont uppgår kostnaden till ca 700 000 kronor.

### Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen

Tillförlitligheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög)  
*Motivering:* Den höga osäkerheten kring den långsiktiga effektskillnaden mellan Alofisel och standardbehandling är avgörande för den hälsoekonomiska bedömningen.

## Referenser

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)

[EPAR \(produktresumé\)](#)

Länkar till mer information:

[Assessment report \(effekt och säkerhet\)](#)

[Pivotal studie](#)

## Tidpunkter för revision av yttrandet

NT-rådet har gjort en översyn av yttrandet 2020-11-10 och beslutat att rekommendationen kvarstår.

## Närvarande vid beslut 2018-06-28

Mårten Lindström, tf. ordförande NT-rådet; Mikael Köhler, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Johannes Blom, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra regionen; Freddi Lewin, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen.

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.