

Test for udvikling af antistoffer mod biologiske lægemidler

En modelbaseret cost-effectiveness analyse blandt patienter
med kroniske mavearmsygdomme

Louise Herbild



NOTAT / PROJEKT 3225 · MAJ 2012

Dansk Sundhedsinstitut

Dampfærgevej 27-29

Postboks 2595

2100 København Ø

Tlf. +45 35 29 84 00

Fax +45 35 29 84 99

www.dsi.dk · dsi@dsi.dk



Dansk Sundhedsinstitut

NOTAT / PROJEKT 3225

ISBN 978-87-7488-720-1 (elektronisk version)

Uddrag, herunder figurer, tabeller og citater er tilladt mod tydelig kildeangivelse.

Skrifter, der omtaler, anmelder, citerer eller henviser til nærværende publikation, bedes tilsendt:

Dansk Sundhedsinstitut · Dampfærgevej 27-29 · Postboks 2595 · 2100 København Ø

Tlf. +45 35 29 84 00 · Fax +45 35 29 84 99 · www.dsi.dk · dsi@dsi.dk

Indholdsfortegnelse

Sammenfatning.....	1
English summary.....	2
1. Introduktion.....	3
1.1 Interventionen og dens omkostninger	3
1.2 Formål	4
1.3 Metode	4
1.3.1 Følsomhedsanalyser	4
1.3.2 Effektmål.....	4
1.3.3 Fastsættelse af priser	5
2. Behandlingsmodellen	6
2.1 Antagelser i modellen	8
2.1.1 Grundlæggende antagelser	8
2.1.2 Antagelser vedrørende dårlig respons	8
2.1.3 Antagelser vedrørende dosisøgning med infliximab.....	8
2.1.4 Antagelser vedrørende skift til adalimumab	9
2.1.5 Antagelser vedrørende antistofmonitorering	10
3. Resultater	12
3.1 Følsomhedsanalyser	14
3.2 Sammenfatning.....	16
Litteratur	18
Bilag 1: Gastromodellen – scenariet uden brug af antistofmonitorering	20
Bilag 2: Gastromodellen – scenariet med brug af antistofmonitorering	21
Bilag 3: Følsomhedsanalyser	22

Sammenfatning

Dette notat rapporterer resultaterne fra modelberegninger af behandlingsscenarier for kroniske mave-tarm patienter i behandling med biologiske lægemidler. Behandlingen er afgrænset til infliximab (Remicade®) som førstevalg og muligvis skift til adalimumab (Humira®) som sekundær TNF- α hæmmer. De to behandlingsscenarier, for hvilke omkostninger og effekter sammenlignes, omfatter dels et behandlingsforløb med en rutinemæssig brug af antistofmonitorering og stofkoncentrationsmålinger og dels et behandlingsforløb i overensstemmelse med nuværende praksis uden antistofmonitorering.

Effekten af behandling er opgjort som uger i in-optimal behandling. Defineret som behandling, der indenfor 8 uger leder til en behandlingsændring (i form af enten en dosisøgning eller skift fra infliximab til adalimumab, alternativt fra adalimumab og til et helt andet behandlingsprincip).

Omkostningerne dækker indkøb af de anvendte TNF- α hæmmere infliximab (Remicade®) og adalimumab (Humira®) samt omkostninger til antistofmonitorering i form af Biomonitors ILite® samt stofkoncentrationsmåling. Omkostninger ved hospitalsindlæggelser og ambulatoriebesøg samt mulige effekter på sygefravær og arbejdsduelighed er ikke inddraget.

Modellen er bygget op omkring stadier af 8 ugers varighed, der tilsammen løber i knap 3 år. Modellen bygger dels på litteraturen på området, dels på korrespondance med overlæge Mark Ainsworth fra Herlev Hospitals gastroenhed. Antistofmonitoreringen anvendes ved tilfælde af mistet respons på enten infliximab eller adalimumab. Der skal således forudgående have været et respons.

Resultaterne peger entydigt på en gevinst ved antistofmonitorering. Dels spares der knap 71.000 kr. over et treårigt forløb, men der sker også en reduktion i det gennemsnitlige antal uger i in-optimal behandling fra 8,8 til 6,5 pr. patient. Resultaterne er robuste overfor ændringer i størrelsen på de sandsynligheder, fordelinger og priser, som modellen bygger på, og kun prisen for behandlingsalternativet til de 2 TNF- α hæmmere er i stand til at ændre konklusionen. Såfremt omkostningen ved et behandlingsalternativ til TNF- α hæmmerne overstiger ca. 28.000 kr. for 8 ugers behandling, vil antistofmonitorering ikke længere være det mest omkostningseffektive.

English summary

A model-based cost effectiveness analysis was conducted on patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) treated with TNF- α inhibitors.

The treatments scenarios under comparison was treatment with TNF- α inhibitors with or without monitoring antibody-development against this TNF- α inhibitor. The measurement of antibodies was assumed to be conducted in cases of secondary non-response (loss-of-response).

Costs are defined as hospitals' expenditure on the TNF- α inhibitors as well as the cost of testing for antibody development and serum-through-levels of the TNF- α inhibitor. Cost applicable to admittances and outpatient visits are not included, neither are costs associated with incapacity for work. The effect of the different treatment scenarios is measured as "weeks in in-optimal treatment". Reductions in the number of weeks are thus pursued. In-optimal treatment is defined as treatment that leads to augmentations of infliximab or shift to adalimumab or different pharmaceutical agent within 8 weeks.

The model is based on a smaller literature review supplemented by discussions with a gastroenterologist. TreeAge Pro Healthcare 2011 was used for the model calculations. The model is based on intervals of 8 weeks, running for nearly 3 years. Infliximab is always the first-line choice of TNF- α inhibitor, whereas shifts to adalimumab occur in case of non-response. Non-response to both infliximab and adalimumab leads to an absorbing stage in the model in which no costs or effects are attached. I.e. we have not tried to model the possible events following termination of treatment with the two TNF- α inhibitors.

Results from this model show a reduction in the time spend in in-optimal treatment as well as reductions in the average costs per patient for 3-years of treatment. The results are robust to changes in the probabilities and prices used in the model. Only the price of alternative treatment to TNF- α inhibitors affects the conclusion of antibody-monitoring being cost-effective. If the price of 8 weeks of treatment with another agent than a TNF- α inhibitor exceeds d.kr. 28,000, the antibody-testing is no longer the most cost-effective alternative. However, based on the current model assumptions the scenario with testing for antibody-development reduces costs by d.kr. 71,000 for a 3-year treatment course, and reduces the average time spend in in-optimal treatment for each patient from 8,8 weeks to 6,5 weeks.

1. Introduktion

Behandlingen af bl.a. Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn og andre kroniske betændelsestilstande i mave-tarm systemet er i betydelig grad forbedret gennem udviklingen og godkendelsen af behandlingen med biologiske lægemidler i form af TNF- α hæmmere. Primært to forskellige præparater er i anvendelse: infliximab (Remicade®) og adalimumab (Humira®).

Ved behandling med disse biologiske lægemidler oplever kun en tredjedel af patienterne indledningsvist effekt af deres behandling. En anden tredjedel af patienterne har indledningsvist god effekt af behandlingen, men mister siden denne uanset intensivering af behandlingen. Den sidste tredjedel af patienterne har ingen eller meget ringe effekt af behandlingen.

Alligevel fortsættes behandlingen ofte på en trial-and-error lignende facon med ændringer af dosis i et forsøg på at opnå effekt. Dette skal ses i lyset af, at udgifterne til behandlingen kan beløbe sig til et sted imellem 100.000-200.000 kr. pr. person pr. år afhængig af præparat og dosis.

Variationen i effekten af TNF- α hæmmere har udover sygdomsaktivitet vist sig bl.a. at være resultatet af forskelle i tilgængeligheden af præparaterne i blodet, samt hvorvidt patienten udvikler antistoffer mod behandlingspræparatet. Forskelle i tilgængeligheden kan dels skyldes forskelle i administration og deraf følgende absorption og dels andre individuelle farmakokinetiske forhold som forskelle i transport, distribution og udskillelse. Dette fører til variation i koncentrationen af TNF- α hæmmere i blodet.

For de patienter, der udvikler antistoffer mod pågældende TNF- α hæmmer, vil effekten af behandlingen neutraliseres. Udover at gøre behandlingen virkningsløs er der en vis risiko forbundet med udviklingen af antistoffer, da dette er korreleret med sandsynligheden for bivirkninger.

Afhængigt af om det er den ene eller anden mekanisme, der forårsager behandlingssvigt, skal der enten gives anden dosis eller skiftes til andet præparat.

Udviklingen af antistoffer mod TNF- α hæmmere samt serumkoncentrationen af TNF- α hæmmere i blodet kan monitoreres på forskellig vis. Antistoffer påvises i dag enten ved monitorering med fast-fase teknikker som ELISA eller fluid-fase teknikker som RIA, men i langt de fleste tilfælde påvises antistoffer slet ikke, ej heller selv om den kliniske vurdering giver mistanke om antistofudvikling.

Der er store forventninger til cellebaserede assays for medikament-neutraliserende antistoffer, da disse er relativt billige, enkle at udføre og leverer hurtige resultater med høj specificitet. Forventningen er, at anvendelsen af cellebaserede tests kan forbedre behandlingen for patienterne. Dels forhindres unødigt lang behandling med virkningsløst præparat, og i tillæg hertil spares mange patienter for en række ubehagelige bivirkninger. I lyset af de store udgifter til behandlingen med TNF- α hæmmere er det desuden forventningen, at der vil være et økonomisk potentiale ved at bruge cellebaserede monitoreringstests. Formålet med nærværende projekt har således været at belyse dette nærmere gennem en modelbaseret cost-effectiveness analyse af Biomonitors iLite™.

1.1 Interventionen og dens omkostninger

Biomonitors iLite™ er en cellebaseret test. Testen udføres på en blodprøve og anbefales gennemført i forbindelse med tab af respons.

Prisen for testen inkl. svar er i omegnen af 1000-1500 kr. Dertil kommer en måling af serumkoncentrationen af pågældende TNF- α hæmmer, der koster 1500 kr. Totalt er interventionens omkost-

ninger sat til 3000 kr. Fra overlæge ved Herlev Hospitals gastroenhed Mark Ainsworth er vurderingen, at der ikke er ekstra arbejdstid forbundet med brug af interventionen på gastroområdet. Det er ligeledes vurderingen, at der ikke vil være personalemæssige besparelser at hente ved skift til andet behandlingsprincip end TNF- α hæmmere, da alternativer til TNF- α hæmmere er tilsvarende ressourcekrævende. Skift mellem præparater, der administreres intravenøst og præparater der selvadministreres, kan dog påvirke omkostningerne, idet selvadministrerede præparater sparer patienten for transport samt afdelingen for ressourcer forbundet med den intravenøse administration. Disse omkostninger er ikke prissat i modellen.

1.2 Formål

Formålet med dette projekt har været at gennemføre en modelbaseret cost-effectiveness analyse af iLite™ med henblik på at afdække konsekvenserne for behandlingen med infliximab (Remicade®) og adalimumab (Humira®) og de afledte omkostninger til denne behandling. For de andre typer af biologiske lægemidler, der anvendes som alternativer, hvis TNF- α hæmmerne droppes, er der endnu ikke udviklet tests i stil med iLite™ til antistofmonitorering.

1.3 Metode

Der er på baggrund af litteraturen samt samtale med Mark Ainsworth (Herlev Hospitals Gastroenhed) udviklet en behandlingsmodel for behandlingen af kroniske mave-tarm patienter. Modellen er, i det omfang det har været muligt, fyldt ud med sandsynligheder og fordelinger publiceret i den internationale litteratur. Den anvendte litteratur er primært fremsendt fra professor Klaus Bendtsen (Rigshospitalet, Institute for Inflammation Research). Der har yderligere været søgt litteratur via PubMed, og søgt relaterede artikler og referencer til det fremsendte.

Førstevalgspræparatet er altid infliximab (jf. Mark Ainsworth) og ved skift til ny TNF- α hæmmer anvendes adalimumab.

Modellerne er tegnet og analyseret i softwareprogrammet TreeAge Pro 2011.

1.3.1 Følsomhedsanalyser

Med henblik på at teste, hvor robuste resultaterne fra modellens beregninger er, er der gennemført følsomhedsanalyser for en række variable. Disse variable dækker primært sandsynligheder for et givent udfald af behandling, eksempelvis sandsynligheden for frafald efter dosisøgning. Variablene omfatter derudover fordelinger af eksempelvis antistofpositive og -negative samt graden af forbedring forbundet med antistofmonitorering. I følsomhedsanalyserne er modelberegningerne gennemført med ændringer i hver enkelt af variablene indenfor et givent spektrum, mens øvrige variable er holdt konstante (one-way sensitivity analysis). På den måde har det været muligt at tjekke, hvorvidt og eventuelt hvor meget det endelige resultat lod sig påvirke af ændringerne i de enkelte parametre.

De variable, der er udvalgt til følsomhedsanalysen, er dels de, det har været umuligt at finde henvisning til i peer reviewede artikler, samt der hvor evidensen ikke har været entydig. Dertil kommer enkelte variable, der på forhånd var identificeret som centrale i forhold resultaterne. Variablene, samt det interval indenfor hvilke de er testet i følsomhedsanalyserne, er vist i resultatafsnittet.

1.3.2 Effektmål

Effektmålet er *uger i in-optimal behandling*. Defineret som antal uger i behandling med en TNF- α hæmmer men med symptomer, der leder til et skift i behandlingen, enten i form af dosisøgning eller i form af skift til et andet præparat. Modellen er bygget op med perioder af 8 ugers varighed. For hver

periode i modellen (Markov cyklus) kan der således maksimalt optjenes 8 uger i in-optimal behandling.

Valget er foranlediget af den måde, hvorpå behandlingseffekt og behandlingsophør i overvejende grad er defineret i den anvendte litteratur. Samt forventningen om, at antistofmonitoreringen netop kan lede til en reduktion af perioden i in-optimal behandling. Valget af effektmål betyder dog også, at *mindre er bedre*. Dvs. des lavere effektmålet bliver des bedre.

Ved opstart i modellens første stadie antages alle at optjene effekt. Idet alle formodes at starte her med symptomer. Såfremt der opnås respons, optjenes der kun 4 ugers effekt. Dvs. at behandlingseffekten i gennemsnit antages at optræde halvvejs i perioden.

I efterfølgende stadier optjenes der kun effekt, såfremt patienten mister responset. I de tilfælde optjenes 4 uger i in-optimal behandling, idet det antages, at også tabet af respons forekommer midt i perioden. Ved opstart på dosisøgning eller ny TNF- α hæmmer optjenes der fuld effekt. Genvindes effekten via dosisøgningen eller skiftet, tillægges der 4 uger med in-optimal behandling.

1.3.3 Fastsættelse af priser

Prisen for behandling med de to TNF- α hæmmere er baseret på Apotekets Indkøbspris (AIP) for 2011 (Lægemiddelstyrelsen, www.medicinpriser.dk). For patienter behandlet med infliximab er gennemsnitsvægten antaget at være 67 kg og standarddosis sat til 5 mg/kg og dosisøgning til 10 mg/kg.

For infliximab gives dosis ved uge 0, 2 og 6 og herefter hver 8. uge. Ved behandling med adalimumab gives en induktionsdosis på 80 mg. og herefter 40 mg. Med dosisøgning øges dosis fra 40 mg til 80 mg.

Der skelnes ikke mellem omkostningerne ved respons og remission (idet begge genererer omkostningen til behandling).

De anvendte priser er vist i Tabel 1.

Tabel 1: Priser for behandling af kroniske mave-tarm patienter med TNF- α hæmmere i 2011-priser.

Præparat	Enhedspris indkøb	Cyklus-længde	Omkostning per cyklus	Omkostning per cyklus ved dosisøgning
Infliximab opstarts periode ¹	4.406,80 kr. ²	8 uger	29.349 kr. ³	-
Infliximab fortsat behandling ¹		8 uger	14.675 kr.	29.349 kr.
Adalimumab	4.508,97 kr.	8 uger	18.036 kr.	36.072 kr.

¹Gennemsnitsvægten per patient er sat til 66,6 kg.

²Enhedsprisen for infliximab dækker et hætteglas a 100 mg.

³Ved opstart på infliximab gives der behandling ved uge 0, 2 og 6. Herefter hver 8. uge (fortsat behandling). Det vurderes dog før tredje infusion om patienten responderer, hvorfor prisen er sat til to behandlinger. Praktisk er det ikke af betydning i modellen, da pris og andelen af patienter er ens i de to scenarier.

Kilde: Egne beregninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP) fra efteråret 2011.

2. Behandlingsmodellen

Behandlingsmodeller udgør et forsøg på at modellere – så realistisk som muligt, hvorledes behandlingsforløb ser ud i den "virkelige verden". Modeller vil altid være resultatet af et kompromis. Der er således også her sket en afvejning i forhold til at kunne lave en overskuelig model, som der kunne sættes effektmål og sandsynligheder på. Fremfor en muligvis mere korrekt skitsering med deraf følgende kæmpe stor model, hvor en stor del af sandsynlighederne og effektmålene ikke ville kunne underbygges af studier og af litteraturen. Nogle steder er der således "klippet en tå" for at kunne få modellen til at fungere.

Behandlingsmodellen for patienter med kroniske mave-tarm lidelser (herefter gastro-modellen) er baseret på litteratur fra professor Klaus Bendtzen fra Rigshospitalets institut for inflammationsforskning samt input fra ovl. Mark Ainsworth fra Herlev Hospitals gastroenhed.

Modellen er lavet som en Markov model¹, der består af cyklus af 8 uger, som løber sammenlagt over en periode på knap 3 år. Differencerne i effekt og omkostninger er således for et 3-årigt hypotetisk behandlingsforløb.

Førstevalgsbehandlingen er altid infliximab (Remicade®), jf. ovl. Mark Ainsworth, og efterfølgende kan der skiftes til adalimumab (Humira®). Behandlingen er baseret på rutinemæssig behandling i modsætning til episodiske behandlinger.

Modellen består af to behandlingsscenarier hhv. med og uden antistofmonitorering med hver 8 stadier.

Indenfor hvert af de 8 stadier, med undtagelse af det for ophør med TNF- α behandling, er der en række muligheder for respons/non-respons, antistoffer/ingen antistoffer, fortsat respons/tab af respons mv. Disse udfald er bestemmende for patientens videre behandling. Der er ikke nogen striks kronologi knyttet til de 8 stadier. En patient kan således sagtens bevæge sig direkte fra stadie 1 til stadie 8. Alle patienter starter dog i modellen i stadie 1. Modellen er vist i en forsimplet version i Figur 1 og i fuld version som bilag.

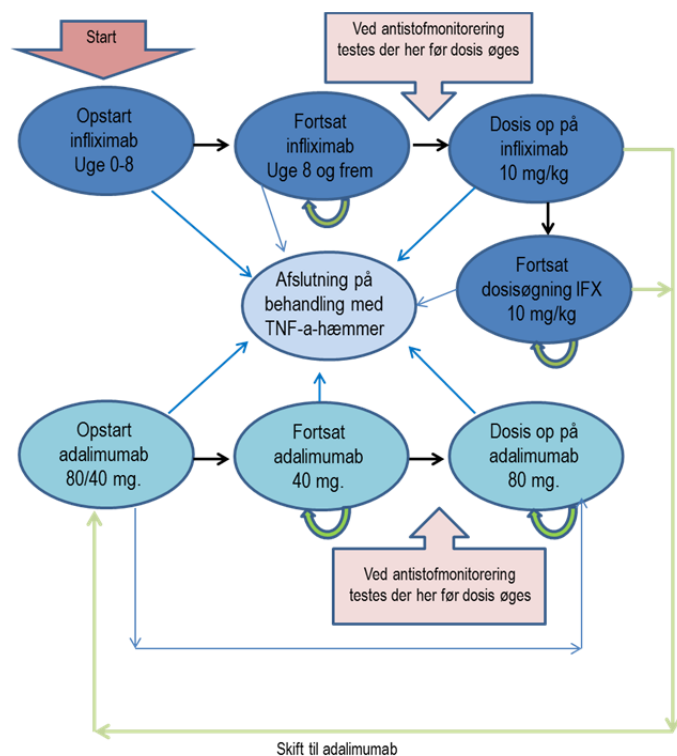
De 8 stadier består af:

1. Induktionsperiode med infliximab, bestående af behandling med 5 mg/kg ved uge 0, uge 2 og uge 6. Før 3. infusion vurderes, om der er respons. Hvis der ikke er respons, ophøres behandlingen, og TNF- α hæmmere vurderes ikke at være relevante.
2. Fortsat behandling med regelmæssige infliximab behandlinger hver 8. uge. Til dette stadie knyttes en sandsynlighed for tab af respons. Sandsynligheden falder efter første års behandling.
3. Opstart med dosisøgning på infliximab. Her er indlagt en sandsynlighed for ikke at respondere på dosisøgningen. Hvis der er respons, fortsættes i stadie 4. Dosisøgningen består i en fordobling af dosis fra 5 mg/kg til 10 mg/kg.
4. Behandling med øget dosis fortsat. Her er ligeledes indlagt en sandsynlighed for at miste respons.
5. Opstart med adalimumab. Her gives induktionsdosis på først 80 mg og siden 40 mg hver anden uge. Hvis patienten responderer, fortsættes behandlingen i stadie 6.

¹ En Markov model er en bestemt type af beslutningsmodel, hvor tid er et grundlæggende element. Modellen består af perioder, der er defineret med en tidsenhed (ofte år, måneder eller uger), indenfor hvilke behandlingsvalg og udfald modelleres.

6. Fortsat behandling med adalimumab 40 mg hver anden uge. Her er indlagt en konstant sandsynlighed for frafald samt eventuelt behov for dosisøgning.
7. Dosisøgning med adalimumab. Her er indlagt konstant sandsynlighed for non-respons og/eller frafald.
8. Afsluttet behandling med TNF- α hæmmere og skift til alternativ behandling i form af anden medicinsk behandling, operation eller ingen behandling.

Figur 1: Gastro-modellen for patienter i behandling med TNF- α hæmmere



Figurforklaring: Illustration af behandlingsmodel hvor alle patienter starter i øverste venstre hjørne og herefter har forskellige muligheder for udfald af behandling. De firkantede bokse illustrerer, hvorledes der i behandlingsscenariet med antistofmonitorering vil blive målt stofkoncentration og antistofdannelse før videre behandling.

I forhold til effektmålet "uger i in-optimal behandling" optjenes der som udgangspunkt effekt i stadierne 1, 3, 5 og 7. Opnås respons, reduceres antallet af optjente uger i in-optimal behandling fra 8 uger til 4. Mistes respons derimod i et stadie, hvor der ellers er optimal behandling, optjenes der 4 uger i in-optimal behandling (se evt. afsnit 1.3.2).

Med undtagelse af stadiet, der repræsenterer ophør med behandling med TNF- α hæmmere, er der til hvert stadie knyttet en omkostning til behandling. De patienter, der bliver testet for antistofdannelse og får målt serumkoncentration, får desuden pålagt en omkostning på 3.000 kr. til dette.

Det er nedenfor skitseret, hvilket grundlag modellen er bygget på, og hvilke antagelser der er gjort. Hvis antagelserne påvirker de endelige resultater, er det skitseret hvorledes. Antagelserne er i videst muligt omfang tilrettet, så en eventuel gevinst ved antistofmonitorering nedtones. På denne måde vil resultaterne være et udtryk for en konservativ vurdering af effekten af antistofmonitoreringen.

2.1 Antagelser i modellen

2.1.1 Grundlæggende antagelser

Tidsenheden for modellens cyklus er 8 uger. De sandsynligheder, fordelinger og omkostninger, der er angivet, er således for en periode på 8 uger. Modellen løber 19 cyklus igennem, svarende til knap 3 år. Effekter på længere sigt, som følge af forbedret behandling, er således ikke inkluderet.

Modellen omfatter omkostningerne forbundet med medicinforbruget og ikke de, der måtte være forbundet indlæggelser eller ambulatoriebesøg samt tabt arbejdsfortjeneste.

Infliximab er altid førstevalg efterfulgt af adalimumab. Der gives regelmæssig behandling og behandles ikke efter et princip om episodiske behandlinger som følge af episodiske sygdomsudbrud eller sygdomsforværring.

Død er ikke medtaget i modellen, da det antages, at sandsynligheden for at dø er ens for de to behandlingsscenarier over den relativt korte tidshorisont, som modellen dækker.

Der skelnes ikke mellem effekt af behandlingen m/u anden immunosupprimerende behandling.

2.1.2 Antagelser vedrørende dårlig respons

Ved absolut non-respons (primært non-respons) vurderet før 3. infusion ophører behandlingen med TNF- α hæmmere helt. Patienter, der afslutter behandlingen med TNF- α hæmmere her, tillægges kun omkostninger til 2 behandlinger med infliximab. Da andelen af patienter med absolut non-respons er upåvirket af brugen af antistofmonitorering, har dette ingen praktisk betydning i modellen. Omkostningerne forbundet med induktionsperioden er den samme for de to scenarier. Andelen er fastsat til 11 % med udgangspunkt i artiklen af Schnitzler et al (2009).

Tilfælde med mistet respons (sekundært non-respons) eller bivirkninger er lagt sammen i modellen som et tilfælde med behov for behandlingsændring. Modellen fungerer således, at behovet for en behandlingsændring først kan optræde efter 8. uge.

Andelen af patienter med behov for behandlingsændring er sat til 50 %. Dette omfatter patienter, der skal have en behandlingsændring pga. et mistet respons eller ophører behandling pga. bivirkninger. Fælles for dem er, at de til at begynde med havde respons (de 50 % er en betinget sandsynlighed).

Det er med udgangspunkt i litteraturen antaget, at langt størsteparten har behov for behandlingsændringen i løbet af det første år. De 50 % er en kumuleret sandsynlighed for 4 år. Med en cykluslængde i modellen på 8 uger, er der udregnet en rate for hver 8. uge. Den anvendte rate i modellen er sat til 5 % indenfor det første år og 1,8 % herefter.

Ved behov for behandlingsændring i det scenarie, der udgør nutidsscenariet uden antistofmonitorering, får patienter enten sat dosis op eller ophører med behandlingen.

Jf. Mark Ainsworth får de, der mister responset, øget dosis. Fordelingen mellem de, der får øget dosis og de, der ophører med behandling, er antaget at være bestemt af andelen af patienterne med bivirkninger. Andelen er fastsat til 20 %, jf. artikel af Ben-Horin et al (2011).

2.1.3 Antagelser vedrørende dosisøgning med infliximab

Der skelnes ikke mellem, hvorvidt dosisøgningen sker som en afkorting af behandlingsintervallet eller en dosisøgning. Prismæssigt er dosisøgningen lavet som en fordobling fra 5 mg/kg til 10 mg/kg.

Det er i nutidsscenariet (uden antistofmonitorering) antaget, at 90 % af patienterne på den korte bane genvinder responset ved at få øget dosis (baseret på ACCENT I-studiet). Herefter er der for hver

8. uge indlagt en konstant sandsynlighed for tab af dette respons på 4 %. Reelt er denne sandsynlighed nok stigende over tid og lavere end 4 % til en start og højere efter nogle måneder. Det har dog ikke været muligt at finde estimater for den korrekte størrelse i litteraturen, hvorfor de 4 % er valgt. Kumuleret svarer de 4 % til, at lidt over halvdelen af patienterne vil miste responset over en periode på 3 år.

I scenariet med antistofmonitorering er andelen, der på den korte bane genvinder responset som følge af dosisøgning, baseret på studiet af Afif et al., der rapporterer andelen til at være 86 %. Reelt, er der sandsynligvis ingen forskel på andelen i de to scenarier, og den lavt satte andel i antistofmonitoreringsscenariet (86 % vs. 90 %) medfører sandsynligvis en underestimering af effekten af antistofmonitorering.

På den længere bane er raten for frafaldet og tabet af respons med dosisøgning af infliximab halveret i scenariet med antistofmonitorering. Dette sker under antagelsen om, at det observerede frafald ved en praksis uden antistofmonitorering for en del skyldes antistofdannelse. Dvs. at frafaldet i stedet er sat til 2 %. Kumuleret over de tre år giver det et samlet frafald på 40 % (til sammenligning er frafaldet i scenariet uden antistofmonitorering 50 %).

2.1.4 Antagelser vedrørende skift til adalimumab

De sandsynligheder, der er anvendt i nutidsscenariet (uden antistofmonitorering) i stadiet med skift til adalimumab, er primært baseret på studiet af Karmiris et al (2009). Udover at det havde været ideelt med mere end et studie, så får størsteparten af patienterne i studiet af Karmiris et al. en højere induktionsdosis end det, der er regnet med i modellen (75 % får ved opstart 160 mg og dernæst 80 mg og først derefter 40 mg, mens resten starter på 80 mg og får derefter 40 mg hver anden uge). Hvis induktionsdosis på 160/80 giver et resultat, der er meget forskelligt fra en induktionsdosis på 80/40, så vil modellen hhv. enten systematisk over- eller undervurdere effekten af skift til adalimumab.

I nutidsscenariet (uden antistofmonitorering) er frafaldet ved skift til adalimumab på den korte bane 7 %, baseret på studiet af Karmiris et al. I scenariet med antistofmonitorering er andelen baseret på studiet af Afif et al (2010), der rapporterer, at 92 % genvinder responset. Andelen er således gunstig for scenariet uden test.

Der er ved skift til behandling med adalimumab et konstant frafald på 2 % (hver 8. uge). Dette frafald antages ikke at være påvirket af, om der har været antistofmonitorering eller ej.

Ved dosisøgning med adalimumab er der for hver 8. uge lagt et frafald på 3 % ind i scenariet uden antistofmonitorering. I scenariet med antistofmonitorering antages dette frafald at mindskes, idet de med antistofdannelse mod adalimumab ikke har fået dosisøgning. Raten er her 1,5 %.

Størrelsen af frafaldet er udregnet med udgangspunkt i artiklen af Karmiris et al (2009). Dette studie rapporterer effekter af behandling med adalimumab efter endt behandling med infliximab. Det samlede frafald fra behandling med adalimumab skelner ikke til dosis og er samlet angivet til 38,5 %. Raten for frafald per 8. uge på hhv. 2 % (for standard dosis) og 3 % (for dobbelt dosis) summer til 35 % over de 3 år, modellen kører i nutidsscenariet uden antistofmonitorering.

I scenariet med antistofmonitorering er det samlede frafald fra stadierne med adalimumab behandling på 72 %. Det, der primært driver denne andel op, er dog hhv. forekomsten af antistoffer samt patienter med højstofkoncentration (ved mistet respons). Langt færre patienter vil således få sat dosis op på adalimumab.

2.1.5 Antagelser vedrørende antistofmonitorering

Der testes for udvikling af antistoffer og måles stofkoncentration i forbindelse med tab af respons. Artiklen af Ainsworth, Bendtzen og Brynskov (2008) finder ikke antistoffer i forbindelse med primært non-respons.

Graden af antistofudvikling blandt infliximab-patienter er baseret på artikel af Afif et al. fra Am J Gastroenterology (2010). Blandt 131 patienter med enten mistet respons eller bivirkninger har 26 antistoffer. Den totale andel er i overensstemmelse hermed sat til 20 % i modellen. Dog i form af en konstant rate af 1,3 % hver 8. uge. Dette fører til en undervurdering af effekterne af antistofmonitoreringen, såfremt det antages, at antistofudviklingen primært sker indenfor det første år i behandling.

Ved fund af antistoffer under infliximab-behandling skiftes der til adalimumab.

I scenariet med antistofmonitorering er andelen af patienter, der efter skift til adalimumab, har udviklet antistoffer mod adalimumab, baseret på artiklen af West et al. (2008).

I dette studiet angives andelen at være 17 %. Tallet dækker dog over patienter både med respons og med mistet respons. I modellen testes først for antistoffer i forbindelse med tabet af respons.

Antistofmålingen i pågældende studie blev lavet vilkårligt efter mediant 346 dage i behandling (ml. 68-671 dage), hvorfor nogle patienter muligvis ikke har nået at udvikle non-respons som følge af antistofdannelsen eller alternativt var i remission.

Raten for antistofdannelsen per 8. uge er i modellen sat, så andelen af patienter, der udvikler antistoffer i løbet af modellens 3 år, svarer til 17 % af alle patienter, der påbegynder behandling med adalimumab efter endt infliximab behandling².

Betydningen af afvigelser fra størrelsen er testet i følsomhedsanalyserne.

Ved fund af antistoffer under adalimumab-behandling afsluttes behandlingen med TNF- α hæmmere og patienten ender i stadiet TNFslut.

Ved fravær af antistoffer og høj stofkoncentration afsluttes behandlingen med TNF- α hæmmere. Er stofkoncentrationen lav, øges dosis.

Det har ikke været muligt at finde dokumentation for andelen af patienter med høj stofkoncentration (og fravær af antistoffer). I en lignede model på gigtområdet er andelen sat til 70 %. Grundet den højere dosis TNF- α hæmmer på gastro-området er værdien sat til 80 % i modellen. Det antages, at sandsynligheden for, at stofkoncentrationen er høj, er den samme for både infliximab og adalimumab behandlede.

De ovenstående antagelser om størrelsen af sandsynlighederne og fordelinger er efterprøvet i følsomhedsanalyserne, der er beskrevet efter resultaterne i afsnit 3.1. Nedenfor er de eksakte størrelser vist samlet i Tabel 2.

² Pågældende sted i modellen svarer det til en sandsynlighed på 26 %.

Tabel 2: Værdier for sandsynligheder, omkostninger og effekter anvendt i modellen.

Beskrivelse	Værdi	Variabelnavn
Omkostninger til behandling per stadie af 8 ugers varighed		
Pris per behandling med IFX 5mg/kg	14.675 kr.	Pris_beh
Pris per behandling med IFX 10 mg/kg	29.349 kr.	Pris_dosisop
Pris for 8 ugers behandling med ADA	18.036 kr.	Pris_ADA
Pris for alternativ behandling til TNF- α hæmmere infliximab og adalimumab	0 kr.	Pris_alt_beh
Pris for antistofmonitorering og stofkoncentrationsmåling	3.000 kr.	ILite
Effektmål for hvert stadie af 8 ugers varighed		
8 uger i behandling uden optimal effekt	8	Uge_effekt
Andele af patienter med givent udfald eller rater pr. cyklus for udfald i modellen		
Sandsynlighed for primært non-respons	11 %	Prim_nonResp
Andel der afslutter IFX-beh. (efter LOR eller ADE o.a.) vs. dosisøgning	20 %	IFXslut_vs_DO
Respons på dosisøgning ved IFX	90 %	DO_Resp_IFX
Tab af respons rate ved beh. i øget dosis med IFX	4 %	LOR_IFX_DO
Respons efter dosisøgning med IFX i testscenario	86 %	Resp_DO_IFX_test
Andelen der efter LOR_DO afslutter TNF fremfor at få ADA	57 %	IFXslut_vs_NyADA
Raten for frafald hver 8. uge	2 %	ADA_frafald
Raten for frafald blandt patienter i øget dosis hver 8. uge	3 %	ADA_DO_frafald
Respons på skift til ADA efter test	92 %	Resp_ADA_test
Rate for dosisøgning hver 8. uge	7 %	DO_ADA
Raten for antistofudvikling mod infliximab	1,3 %	Anti_IFX
Raten for antistofdannelse mod adalimumab	26 %	Anti_ADA
Høj stofkonc. efter LOR på IFX eller ADA	80 %	Høj_stofkonc
Graden af forbedring i sandsynligheden for LOR	50 %	Effektforbedring
ADA: adalimumab. ADE: Adverse-drug-events. IFX: infliximab. LOR: Loss-of-response. LOR_DO: Loss-of-response efter dosisøgning. Variabelnavnene for de viste sandsynligheder og andele af patienter med et givent udfald af behandling svarer til de variabelnavne, der er vist på modellerne i bilaget. Hver variabel kan således henføres til et specifikt sted i modellen.		

Hovedpointer omkring antagelserne:

- Antagelserne er i videst muligt omfang bygget op omkring litteraturen.
- De anvendte sandsynligheder for udfald af behandling leder til en underestimering af effekterne af antistofmonitorering.

3. Resultater

Med de sandsynligheder, fordelinger og omkostninger, der er vist i Tabel 2, er de samlede omkostninger for 3 års behandling uden antistofmonitorering 303.181 kr. for en gennemsnitlig patient.

3 års behandling i et scenarie med antistofmonitorering er derimod 232.398 kr. Dvs. en gevinst på næsten 71.000 kr. – svarende til 23,4 %.

På effektsiden genererer modellen 8,8 uger i behandling uden effekt i scenariet uden antistofmonitorering og 6,5 uger med antistofmonitorering. Dvs. scenariet med antistofmonitorering dominerer – det er både bedre og billigere. Forskellen på effektsiden er dog beskeden, hvilket bl.a. skal tilskrives, at modellens antagelser konsekvent er lavet således, at den snarere undervurderer effekterne af antistofmonitoreringen end overvurderer. Tabel 3 viser resultaterne.

Tabel 3: Omkostninger og effekter for et 3-årigt behandlingsforløb for de 2 behandlingsscenarier.

	Omkostninger til 3 års behandling	Uger i in-optimal behandling over 3 år
Nutidsscenarie u. antistofmonitorering	303.181 kr.	8,8 uger
Scenarie med antistofmonitorering	232.398 kr.	6,5 uger
Gevinst ved antistofmonitorering	70.783 kr.	2,3 uger

Kilde: Resultater fra behandlingsmodel af kroniske mave-tarm patienter, egne beregninger.

Fordelingen af patienterne ved afslutning på modellens sidste stadie er vist i Tabel 4.

Tabel 4: Fordelingen af patienter i modellens stadier ved afslutning på 3. år i behandling.

Markov stadie:	Uden antistof- monitorering	Med antistof- monitorering
Første stadie med infliximab behandling uge 0-8	0	0
Fortsat behandling med infliximab i standard dosis	0,5	0,5
Opstart dosisøgning med infliximab	0,007	0,002
Fortsat behandling med øget dosis	0,175	0,051
Opstart med adalimumab	0,004	0,001
Fortsat behandling med adalimumab	0,030	0,008
Adalimumab i øget dosis	0,021	0,001
Afsluttet behandling med TNF-α hæmmer	0,253	0,428

Kilde: Resultater fra behandlingsmodel af kroniske mave-tarm patienter, egne beregninger.

Det fremgår af tabellen, at lige mange patienter i hvert af de 2 scenarier fortsat er i behandling med infliximab.

Flest patienter i nutidsscenariet (uden antistofmonitorering) er i behandling med øget dosis infliximab og deraf følgende også flere i stadiet "fortsat behandling med øget dosis infliximab".

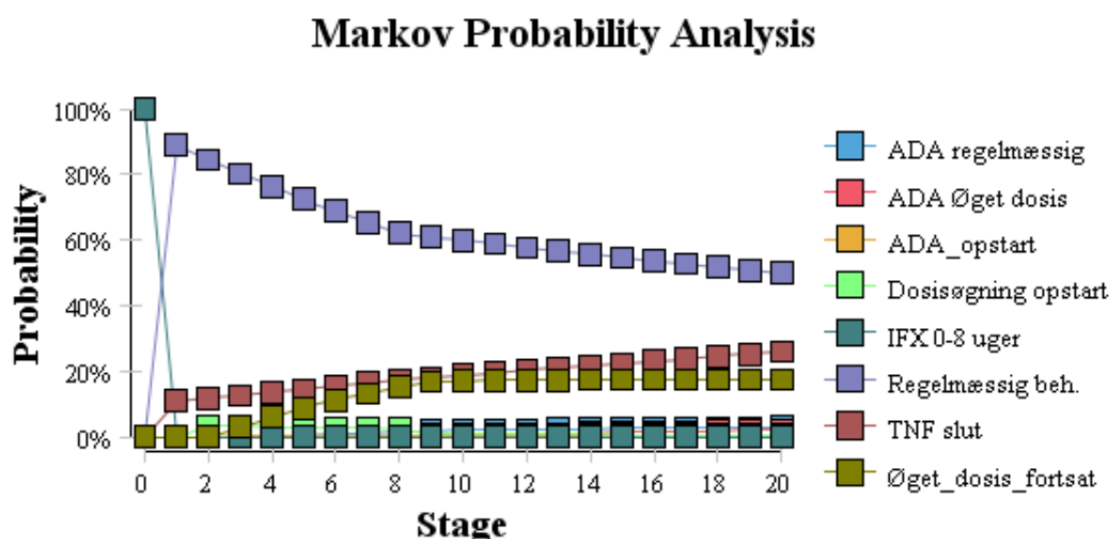
I nutidsscenariet (uden antistofmonitorering) er langt flere også i behandling med adalimumab enten i standard eller dobbelt dosis, og derfor er det også færre, der har ophørt behandlingen med TNF- α hæmmere.

Dette skyldes den tidsmæssige gevinst i form af den hurtigere identifikation af dem, der ikke responderer på øget dosis af hverken infliximab eller adalimumab pga. antistofudvikling. Patienter med antistofdannelse "spares" først for flere perioder i behandling med øget dosis infliximab (hvoraf nogle, i modellen, dog er med god effekt) og sendes derfor hurtigere i behandling med adalimumab. For dem,

der starter på behandling med adalimumab, vil patienter, der får antistofmonitorering, ligeledes bevæge sig hurtigere ud af modellen til stadiet TNFslut, fordi dette er alternativet, såfremt der er antistofdannelse. Tilsvarende patienter i scenariet uden antistofmonitorering skal først gennemløbe adskillige perioder i øget dosis adalimumab, førend de ender i stadiet TNFslut. I dette tilfælde vil modellen sandsynligvis også overestimere effekten af behandling, idet de først får tillagt "en måned i behandling uden effekt" i den sidste periode med adalimumab behandling, inden de udtræder af behandlingen.

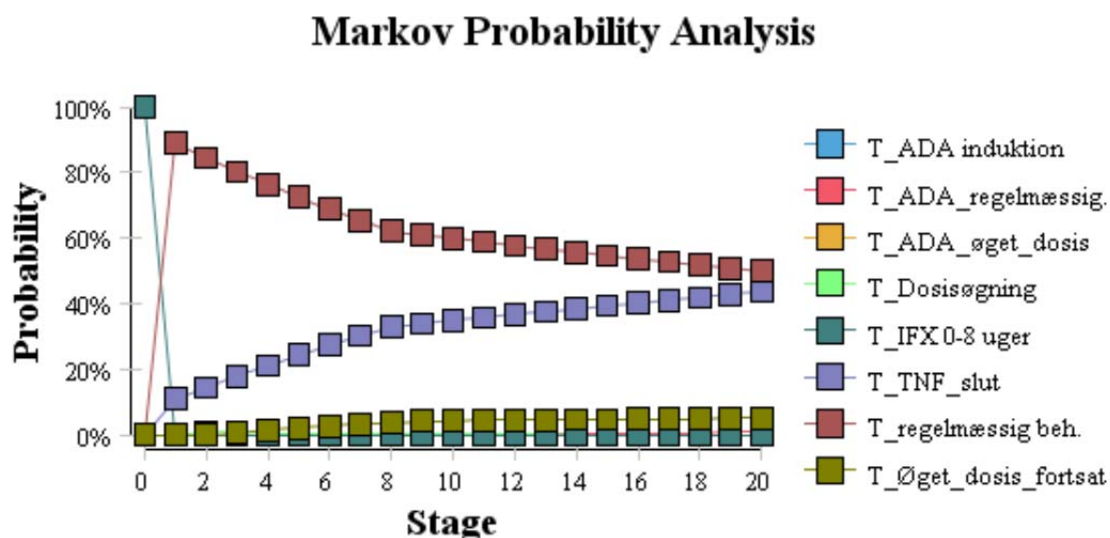
Figur 2 og Figur 3 viser, hvordan patienterne bevæger sig igennem modellens stadier i løbet af de 3 år. Herfra er det også at se, at det, der formentligt primært trækker den store omkostningsforskel mellem de to scenarier, er den store forskel i, hvor mange der ophører behandlingen med TNF- α hæmmere samt andelen i behandling med øget dosis infliximab. Der er – også derfor – lavet en række følsomhedsanalyser af bl.a. omkostninger til den alternative behandling til TNF- α hæmmerne infliximab og adalimumab. Resultaterne er vist i det efterfølgende afsnit.

Figur 2: Andelen af patienter fordelt på modellens 8 stadier over tid – for scenariet uden antistofmonitorering



Figurforklaring: Hver kurve angiver den procentvis andel af patienterne, der befinder sig i pågældende stadiet for hver Markov cyklus. Det, af primær interesse, er fordelingen mellem de, der er i regelmæssig behandling med infliximab (regelmæssig beh.), de der får øget dosis infliximab (Øget_dosis_fortsat), og de der afslutter behandling (TNFslut). Stadierne svarer til dem, der er vist i afsnit 4: Behandlingsmodellen.

Figur 3: Andelen af patienter fordelt på modellens 8 stadier over tid – for scenariet med antistofmonitorering.



Figurforklaring: Hver kurve angiver den procentvise andel af patienterne, der befinder sig i pågældende stadie for hver Markov cyklus. Det, af primær interesse, er fordelingen mellem de, der er i regelmæssig behandling med infliximab (T_Regelmæssig beh.), de der får øget dosis infliximab (T_Øget_dosis_fortsat), og de der afslutter behandling (T_TNF slut). Sammenholdt med tilsvarende figur for nutidsscenariet (uden antistofmonitorering) er det tydeligt, at langt flere afslutter behandling (T_TNF slut) fremfor at få øget dosis (T_Øget_dosis_fortsat).

De 8 stadier svarer til dem, der er beskrevet i afsnit 4: Behandlingsmodellen.

3.1 Følsomhedsanalyser

For de variable, der indgår i modellen, er det testet, i hvor høj grad resultaterne ændres, når deres værdier varieres. Intervallerne, indenfor hvilke værdierne er testet, samt resultatet heraf er vist i Tabel 5.

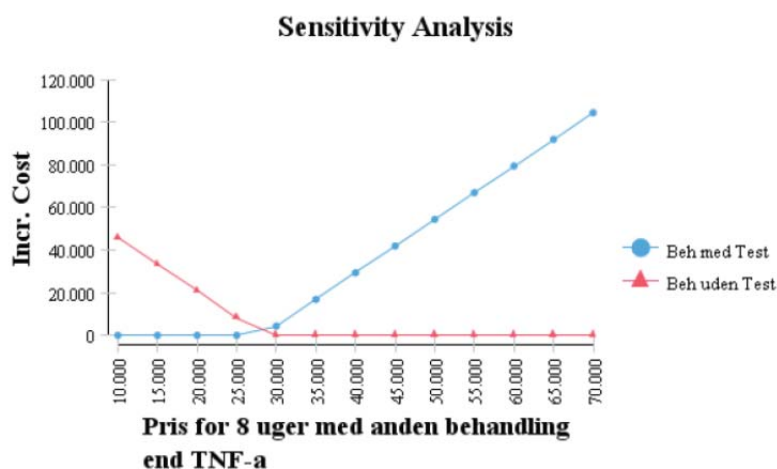
Følsomhedsanalyserne viser, at modellens resultater er forholdsvis robuste overfor ændringer i størrelsen på de sandsynligheder, fordelinger og priser, som modellen er bygget på. Eneste variabel, der kan få resultatet til at ændres, er prisen for den behandling, der i værksættes, hvis man afslutter behandlingen med infliximab og adalimumab helt.

Tabel 5: Oversigt over effekterne af følsomhedsanalyser indenfor de viste intervaller.

Variabel (Variabelnavn)	Værdi	Interval	Betydning for resultaterne
Pris for infliximab i øget dosis (Pris_dosisop)	29.349 kr.	20.000-50.000 kr.	Ingen betydning. Jo højere omkostning ved øget dosis, des større forskel på de to scenarier (og omvendt).
Pris for adalimumab alm. dosis (Pris_ADA)	18.036 kr.	15.000-50.000 kr.	Ingen betydning. Jo højere omkostning for adalimumab, des større forskel på de to scenarier (og omvendt).
Pris for anden behandling end IFX og ADA (Pris_alt_beh)	0 kr.	10.000-70.000 kr.	Af betydning. Ved en omkostning på over 28.000 kr. for 8 ugers behandling er scenariet med antistofmonitorering ikke længere det mest omkostningseffektive.
Pris for antistofmåling og stofkoncentrationsmåling (ILite)	3.000 kr.	1.000-5.000 kr.	Ingen betydning.
Effektforbedring i scenariet med antistofmåling (Effektforbedring)	0,5	0,5-1 ^a	Ingen betydning.
Andel, der afslutter IFX-behandling fremfor at øge dosis ved LOR (IFXslut_vs_DO)	0,2	0,1-0,5	Af mindre betydning. Jo flere der afslutter behandlingen, des billigere bliver scenariet uden antistofmonitorering, og des færre måneder i ineffektiv behandling opnås der.
Rate for tab af respons efter øget dosis IFX. (LOR_IFX_DO)	0,04	0,02-0,1	Ingen betydning. Jo flere der mister responset, des færre måneder i ineffektiv behandling og des lavere omkostninger.
Andel, der stopper TNF- α hæmmer behandlingen fremfor at starte på ADA. (IFXslut_vs_NyADA)	0,57	0,2-0,8	Ingen betydning.
Raten for frafald per cyklus (ADA_frafald)	0,02	0,01-0,1	Ingen betydning.
Raten for frafald med ADA øget dosis (ADA_DO_frafald)	0,03	0,01-0,1	Ingen betydning.
Raten for tab af respons og dosisøgning med ADA-beh. (DO_ADA)	0,07	0,01-0,1	Ingen betydning. Jo flere der får dosisøgning, des flere måneder i ineffektiv behandling får patienter i scenariet uden antistofmonitorering.
Raten per cyklus for antistofdannelse mod IFX (Anti_IFX)	0,013	0,01-0,1	Ingen betydning. Jo større rate for antistofdannelse, des større fordele med antistofmonitoreringen.
Raten per cyklus for antistofdannelse mod ADA (Anti_ADA)	0,26	0,05-0,55	Ingen betydning.
Andel med høj stofkonc. efter tab af respons og fravær af antistoffer. (Høj_stofkonc.)	0,8	0,5-0,9	Ingen væsentlig betydning. Jo flere med høj stofkoncentration, des større forskel i antallet af måneder i ineffektiv behandling ml. de to scenarier og ligeså for omkostningerne.
IFX: Infliximab. ADA: Adalimumab. LOR: Loss-of-response (tab af respons). ^a Ved værdien 1 er der ingen ekstra-effekt af antistofmonitoreringen på andelen, der falder fra og/eller mister responset ved dosisøgning.			

Figur 4 nedenfor viser, hvordan omkostningsforskellen mellem de to scenarier ændres, som følge af ændringer i omkostningen til et alternativt behandlingsprincip.

Figur 4: Omkostningsforskellen mellem de 2 scenarier som følge af ændringer i prisen for ugers behandling med et alternativ til TNF- α hæmmerne



Figur 4 viser, at behandlingsscenariet uden antistofmonitorering vil være det billigste, såfremt prisen for 8 ugers behandling efter et andet behandlingsprincip overstiger ca. 28.000 kr. Til sammenligning koster 8 ugers behandling med certolizumab pegol (Cimzia®) 16.166 kr.³.

De øvrige variable, der er testet i følsomhedsanalyserne, påvirker indenfor de testede intervaller omkostningsforskellen og/eller effektforskellen mellem de to scenarier i mindre grad og ikke nok til, at forskellene vender. De er vist i bilag 3.

Hovedpointer fra følsomhedsanalyserne:

- Analysens konklusion om at behandlingsscenariet med antistofmonitorering er dominerende (dvs. både bedre og billigere) end behandling uden antistofmonitorering er robust overfor ændringer i størrelsen på de sandsynligheder og priser, der er anvendt i modellen.
- Størrelsen af omkostningen til alternativ behandling (anden behandling end infliximab og adalimumab) skal være større end 28.000 kr. per 8. uge, førend antistofmonitorering ikke længere er omkostningsbesparende.

3.2 Sammenfatning

Det konkluderes, at resultaterne fra modellen på gastro-området er robuste overfor ændringer i størrelsen af de sandsynligheder, fordelinger og omkostninger, der er brugt. På baggrund af modellen, konkluderes antistofmonitorering at være anbefalelsesværdig blandt patienter, der påbegynder behandling med infliximab og/eller adalimumab. Eneste enkeltfaktor, der er i stand til at vende resultatet, er den omkostning, der er forbundet med alternativ behandling til TNF- α hæmmerne. Såfremt omkostningerne til denne anden behandling overstiger 28.000 kr. per 8. uge svarende til 182.000 kr. årligt, vil de to scenarier være lige dyre. De 182.000 kr. årligt er en gennemsnitlig omkostning, og såfremt enkelte patienter er dyrere at behandle, skal andre tilsvarende være billigere (og omvendt). En mindre andel patienter, der skifter til billigere behandlingsalternativer, vil således give plads til få

³ Pris ved dosering med 200 mg./14. dag. Apotekets indkøbspris (AIP) for 2 injektionssprøjter a 200 mg er 8.083 kr.).

dyrere behandlinger, uden at den gennemsnitlige omkostning overstiger de 182.000 kr. En enkelt dyr foranstaltning, som eksempelvis operation, vil ligeledes, såfremt den efterfølges af en knap så dyr opfølgende behandling, heller ikke nødvendigvis få den gennemsnitlige omkostning op over 182.000 kr., da tidsperspektivet også skal holdes in mente. Dertil kommer, at modelberegningerne alene omfatter omkostningerne forbundet med indkøb af de dyre TNF- α hæmmere. Afledte besparelser forårsaget af færre indlæggelser og ambulante besøg både i modellens løbetid, men i særdeleshed på længere sigt, er således ikke inkluderet. Dette vanskeliggør en direkte sammenligning af omkostningerne ved et alternativt behandlingsprincip som eksempelvis operation. I den sammenhæng kan det dog alligevel nævnes, at DRG-taksterne i 2012 for hhv. en større operation⁴ og en mindre operation på tyndtarm og tyktarm er 102.217 kr. og 26.461 kr.

⁴ Uden komplicerende bi-diagnose. Taksten med komplicerende bi-diagnose er 121.297 kr. Denne takst overgås kun af "større operationer på tarm med robot" på 123.503 kr. I disse tal er overhead dækket.

Litteratur

Afif, W., Loftus, E.V., Jr, Faubion, W.A., Kane, S.V., Bruining, D.H., Hanson, K.A. & Sandborn, W.J. 2010, "Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease", *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 105, no. 5, pp. 1133-1139.

Ainsworth, M.A., Bendtzen, K. & Brynskov, J. 2008, "Tumor necrosis factor-alpha binding capacity and anti-infliximab antibodies measured by fluid-phase radioimmunoassays as predictors of clinical efficacy of infliximab in Crohn's disease", *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 103, no. 4, pp. 944-948.

Allez, M., Karmiris, K., Louis, E., Van Assche, G., Ben-Horin, S., Klein, A., Van der Woude, J., Baert, F., Eliakim, R., Katsanos, K., Brynskov, J., Steinwurz, F., Danese, S., Vermeire, S., Teillaud, J.L., Lemann, M. & Chowers, Y. 2010, "Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects", *Journal of Crohn's & colitis*, vol. 4, no. 4, pp. 355-366.

Bartelds, G.M., Krieckaert, C.L., Nurmohamed, M.T., van Schouwenburg, P.A., Lems, W.F., Twisk, J.W., Dijkmans, B.A., Aarden, L. & Wolbink, G.J. 2011, "Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up", *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 305, no. 14, pp. 1460-1468.

Bendtzen, K., Ainsworth, M., Steenholdt, C., Thomsen, O.O. & Brynskov, J. 2009, "Individual medicine in inflammatory bowel disease: monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of anti-tumour necrosis factor-alpha antibodies", *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 44, no. 7, pp. 774-781.

Ben-Horin, S. & Chowers, Y. 2011, "Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease", *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 33, no. 9, pp. 987-995.

Cassinotti, A. & Travis, S. 2009, "Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review", *Inflammatory bowel diseases*, vol. 15, no. 8, pp. 1264-1275.

de Vries, H.S., van Oijen, M.G., Driessen, R.J., de Jong, E.M., Creemers, M.C., Kievit, W. & de Jong, D.J. 2011, "Appropriate infliximab infusion dosage and monitoring: results of a panel meeting of rheumatologists, dermatologists and gastroenterologists", *British journal of clinical pharmacology*, vol. 71, no. 1, pp. 7-19.

Kaplan, G.G., Hur, C., Korzenik, J. & Sands, B.E. 2007a, "Infliximab dose escalation vs. initiation of adalimumab for loss of response in Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis", *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 26, no. 11-12, pp. 1509-1520.

Kaplan, G.G., Hur, C., Korzenik, J. & Sands, B.E. 2007b, "Infliximab dose escalation vs. initiation of adalimumab for loss of response in Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis", *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 26, no. 11-12, pp. 1509-1520.

Karmiris, K., Noman, M., Schnitzler, F., Fidler, H., Koutroubakis, I.E., Kouroumalis, E., Vermeire, S., Van Assche, G. & Rutgeerts, P. 2008a, "Long-term efficacy and safety of Adalimumab treatment in a single-center cohort of Crohn's disease patients who failed to Infliximab treatment (AGA Abstracts W1221)", *Gastroenterology*, vol. 134, no. 4, Suppl. 1, pp. A-658.

Karmiris, K., Paintaud, G., Degenne, D., Ferrante, M., Duveau, A.-., Noman, M., Van Assche, G., Vermeire, S. & Rutgeerts, P. 2008b, "Adalimumab trough serum levels and clinical response in a single-center cohort of inflammatory bowel disease patients: Can trough serum levels serve as a predictor for future loss of response? (AGA Abstracts 498)", *Gastroenterology*, vol. 134, no. 4, Suppl. 1, pp. A-68.

Karmiris, K., Paintaud, G., Noman, M., Magdelaine-Beuzelin, C., Ferrante, M., Degenne, D., Claes, K., Coopman, T., Van Schuerbeek, N., Van Assche, G., Vermeire, S. & Rutgeerts, P. 2009, "Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease", *Gastroenterology*, vol. 137, no. 5, pp. 1628-1640.

Ma, C., Panaccione, R., Heitman, S.J., Devlin, S.M., Ghosh, S. & Kaplan, G.G. 2009, "Systematic review: the short-term and long-term efficacy of adalimumab following discontinuation of infliximab", *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 30, no. 10, pp. 977-986.

Regueiro, M., Siemanowski, B., Kip, K.E. & Plevy, S. 2007, "Infliximab dose intensification in Crohn's disease", *Inflammatory bowel diseases*, vol. 13, no. 9, pp. 1093-1099.

Rutgeerts, P., Feagan, B.G., Lichtenstein, G.R., Mayer, L.F., Schreiber, S., Colombel, J.F., Rachmilewitz, D., Wolf, D.C., Olson, A., Bao, W. & Hanauer, S.B. 2004, "Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease", *Gastroenterology*, vol. 126, no. 2, pp. 402-413.

Schnitzler, F., Fidder, H., Ferrante, M., Noman, M., Arijs, I., Van Assche, G., Hoffman, I., Van Steen, K., Vermeire, S. & Rutgeerts, P. 2009, "Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort", *Gut*, vol. 58, no. 4, pp. 492-500.

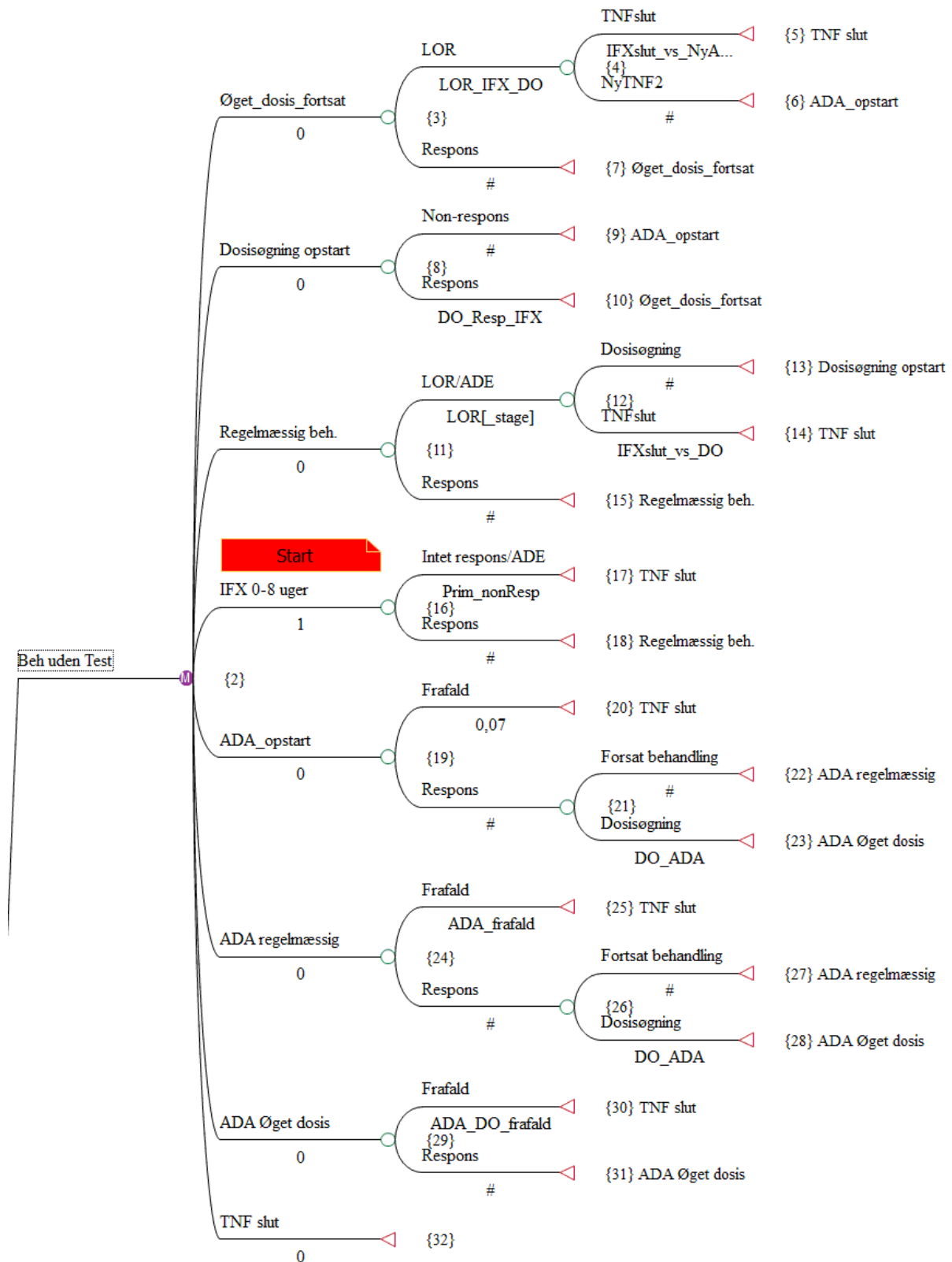
Schnitzler, F., Fidder, H., Ferrante, M., Noman, M., Van Assche, G., Hoffman, I., Vermeire, S. & Rutgeerts, P. 2008, "Flexibility in interval and dosing of Infliximab enables maintained response of patients with Crohn's disease (AGA Abstracts W1220) ", *Gastroenterology*, vol. 134, no. 4, Suppl. 1, pp. A-658.

Steenholdt, C., Bendtzen, K., Brynskov, J., Thomsen, O.O. & Ainsworth, M.A. 2011, "Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease", *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 46, no. 3, pp. 310-318.

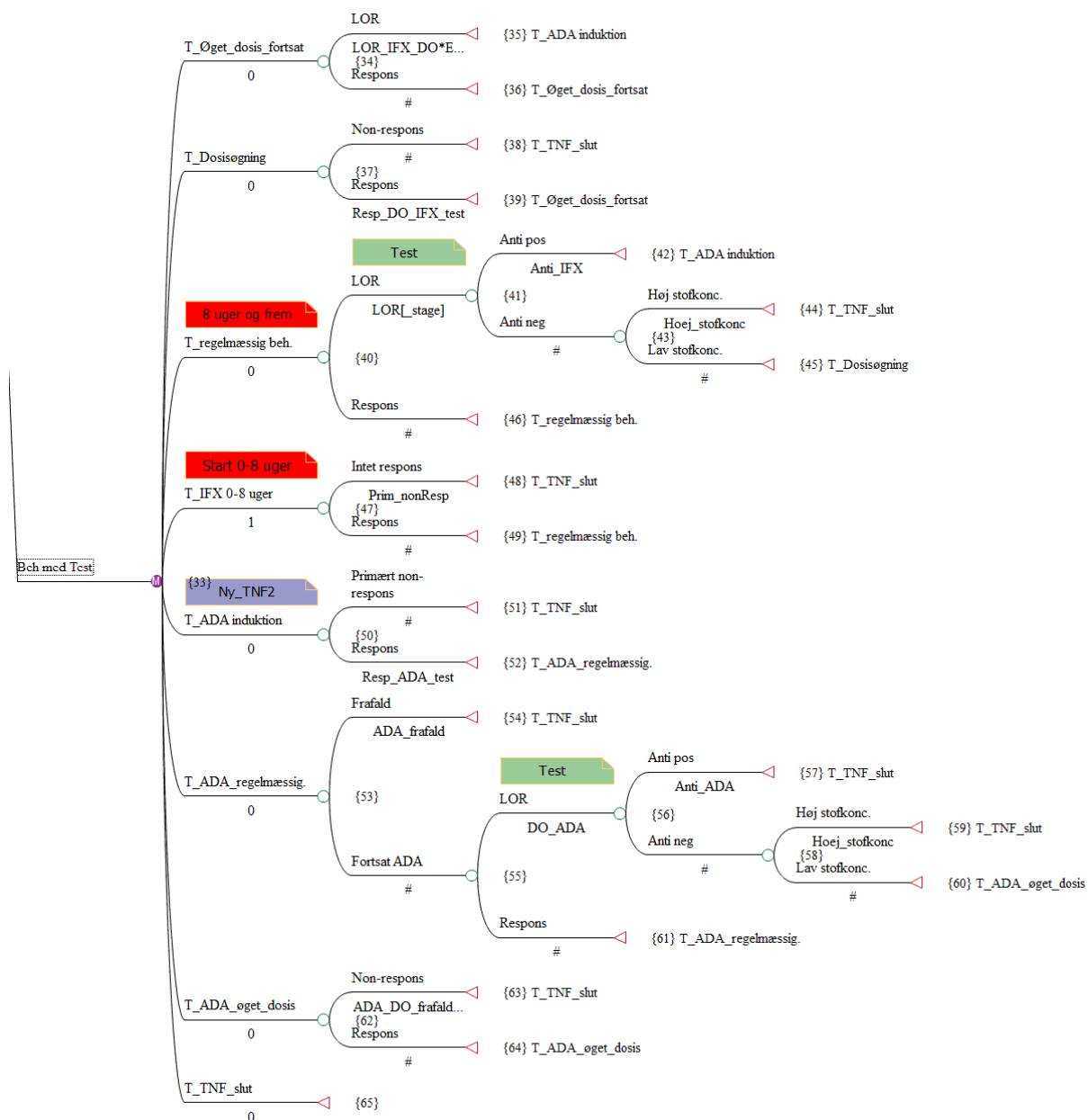
West, R.L., Zelinkova, Z., Wolbink, G.J., Kuipers, E.J., Stokkers, P.C. & van der Woude, C.J. 2008, "Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease", *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 28, no. 9, pp. 1122-1126.

Yanai, H. & Hanauer, S.B. 2011, "Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD", *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 106, no. 4, pp. 685-698.

Bilag 1: Gastromodellen – scenariet uden brug af antistofmonitorering



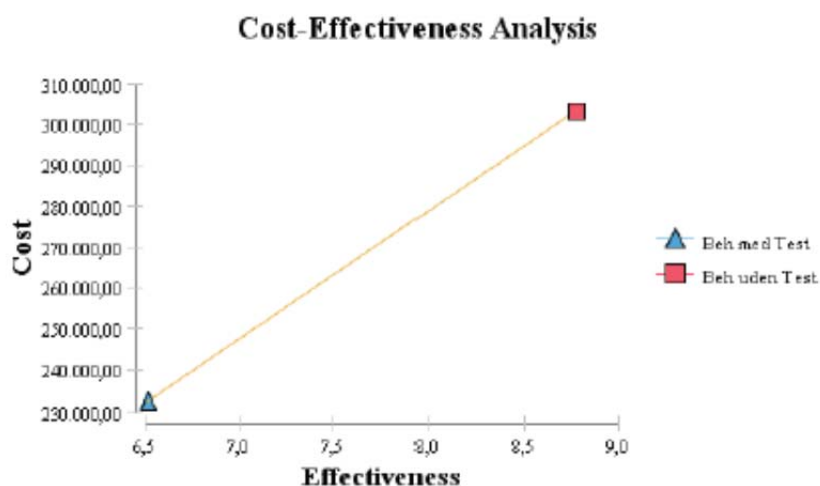
Bilag 2: Gastromodellen – scenariet med brug af antistofmonitorering



Bilag 3: Følsomhedsanalyser

Figur 5 nedenfor viser resultatet af analysen. Den røde firkant illustrerer de omkostninger og effekter, der er forbundet med nutidsscenariet, hvor der behandles uden antistofmonitorering. Den blå trekant repræsenterer omkostninger og effekter ved scenariet med antistofmonitorering.

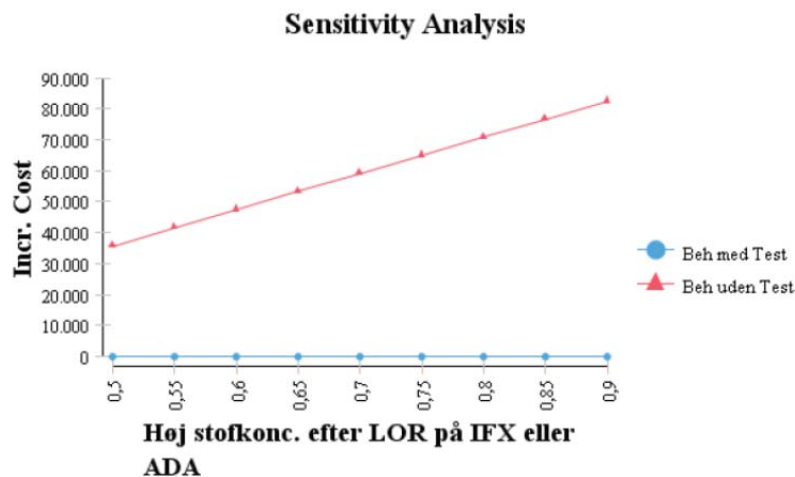
Figur 5: Omkostninger og effekter for behandlingsscenarierne



Figurforklaring: Y-aksen viser de samlede behandlingsomkostninger for det 3-årige forløb. X-aksen viser antallet af uger i in-optimal behandling over de 3 år (Obs. Mindre er bedre). Hvert af de to behandlingsscenarier er repræsenteret ved hhv. en blå trekant (antistofmonitorering) og nutidsscenariet ved den røde firkant.

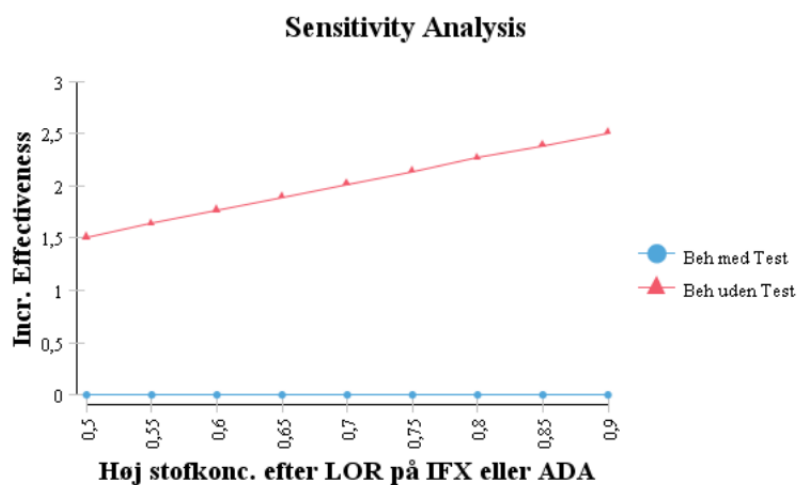
Figur 6 nedenfor viser, hvordan omkostningsforskellen mellem de to scenarier ændres, når andelen af patienter, med høj stofkoncentration efter mistet respons øges. Basis i modellen er 0,8.

Figur 6: Omkostningsforskellen som funktion af andelen af patienter med høj stofkoncentration efter mistet respons



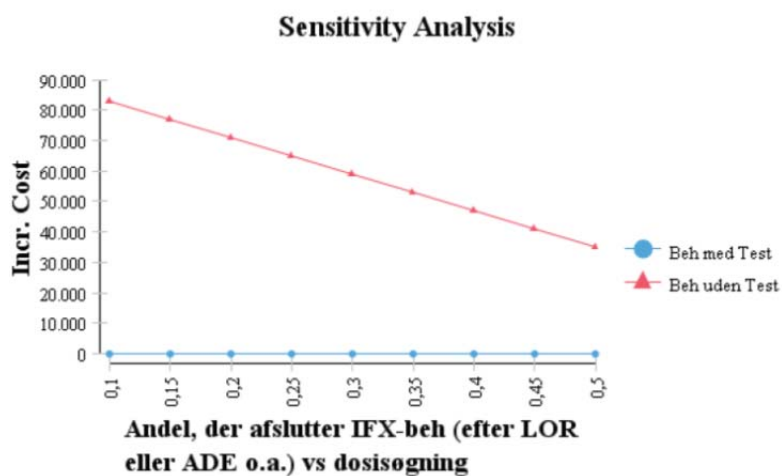
Figur 7 viser, hvordan effektforskellen mellem de to scenarier ændres.

Figur 7: Effektforskellen som funktion af ændringer i andelen med høj stof-koncentration



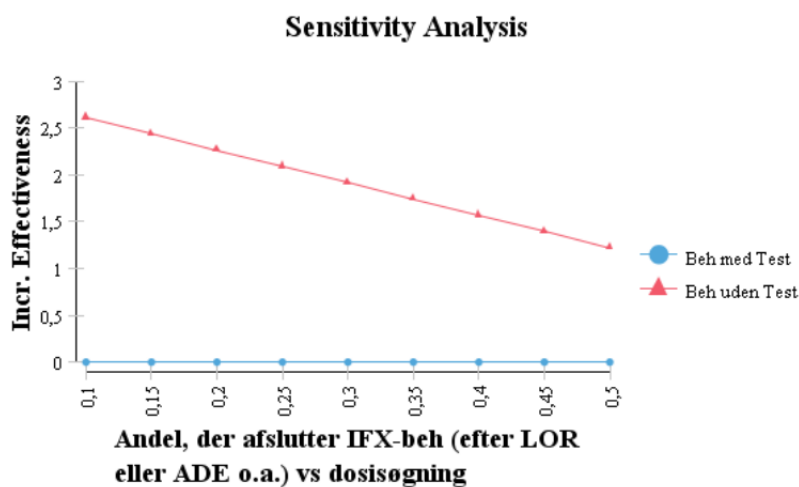
Anm: effekten er opgjort som uger i ineffektiv behandling, hvorfor færre er bedre.

Figur 8: Omkostningsforskellen ml de to scenarier når forholdet ml de, der afslutter behandling vs. får dosisøgning efter mistet respons, ændres



Basis i modellen er 0,2 (variabelnavn: IFXslut_vs_DO).

Figur 9: Effektforskellen ml de to scenarier når forholdet ml de, der afslutter behandling vs. får dosisøgning ved mistet respons, ændres

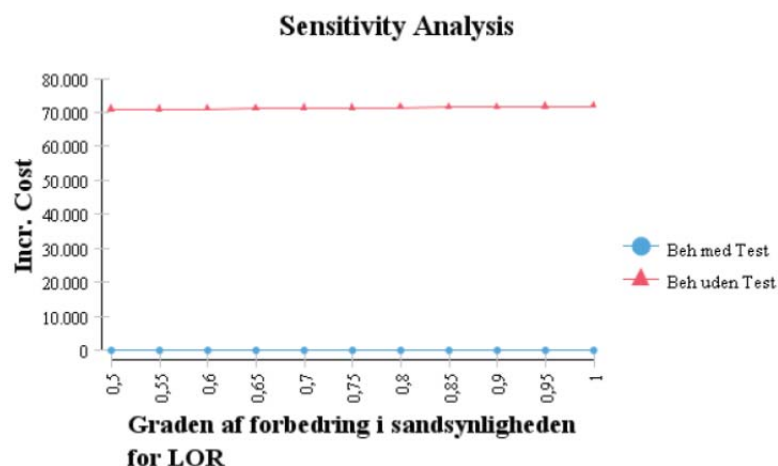


Anm.: Basis i modellen er 0,2 (variabelnavn: IFXslut_vs_DO). Effekten er opgjort som uger i ineffektiv behandling, hvorfor færre er bedre.

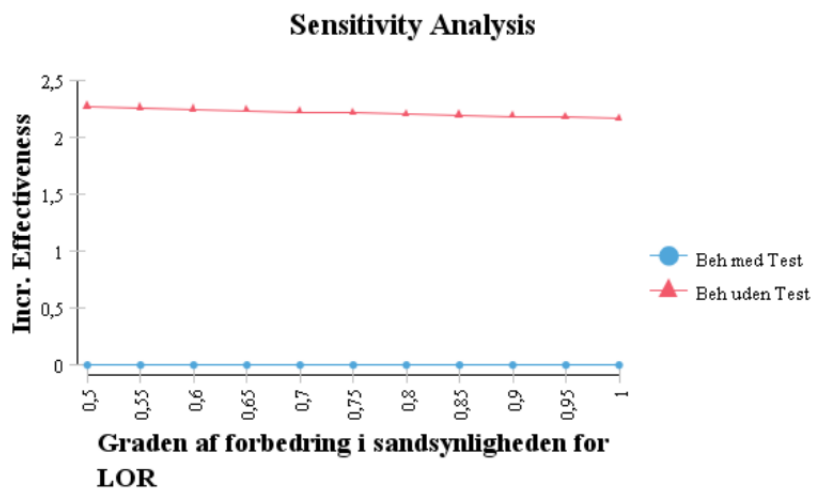
Modellens resultater er stort set upåvirket af ændringer i antagelsen om en effektforbedring som følge af antistofmonitoreringen (variablen effektforbedring). Det er i modellen antaget, at frafaldet blandt patienter, der har fået øget dosis, halveres som følge af en behandlingsstrategi med antistofmonitorering. Effektforbedringen påvirker således modellen flere steder på en gang. Dels reduceres raten for frafald fra stadiet med effektfuld dosisøgning med infliximab (fra 0,04 til $0,04 \cdot 0,5$), og dels reduceres raten for frafald i stadiet med dosisøgning af adalimumab (fra 0,03 til $0,03 \cdot 0,5$). Ved at ændre værdien af effektforbedringen mellem de anvendte 0,5 og 1 (svarende til ingen effekt af antistofmonitorering på disse parametre) ændres effektforskellen mellem scenarierne og omkostningsforskellen som vist i Figur 10 og Figur 11.

Ved værdien 1 er der ingen effektforbedring.

Figur 10: Omkostningsforskel ml de 2 scenarier som følge af ændringer i størrelsen af den formodede effektforbedring ved antistofmonitorering.



Figur 11: Effektforskellen ml de 2 scenarier som følge af ændringer i størrelsen af den formodede effektforbedring ved antistofmonitorering.



Anm: effekten er opgjort som uger i ineffektiv behandling, hvorfor færre er bedre.