

# Vurdering af omkostningseffektiviteten for PCSK9-hæmmere (alirocumab og evolocumab)

*Hyperlipidæmi*



# Indholdsfortegnelse

<b>Opsummering</b> .....	<b>6</b>
Liste over forkortelser .....	9
<b>Baggrund</b> .....	<b>10</b>
<b>1. Beskrivelse af hovedanalyse</b> .....	<b>12</b>
1.1 Valg af model .....	12
1.2 Vurdering af den økonomiske model .....	13
1.2.1 Formål .....	13
1.2.2 Patientpopulation .....	13
1.2.3 Subpopulationer i modellen .....	13
1.2.4 Intervention og komparator .....	14
1.2.5 Anvendt lægemiddelpris.....	14
1.2.6 Basisantagelser .....	14
1.2.7 Valg af metode for estimering af risikoreduktion for kardiovaskulære hændelser .....	15
1.2.8 Population og estimering af baseline LDL-kolesterolniveau .....	17
1.2.9 Modelbeskrivelse.....	18
1.2.10 CV-event sandsynligheder .....	20
1.2.11 Analyseperspektiv .....	21
1.3 Omkostninger.....	21
1.3.1 Lægemiddelomkostninger .....	21
1.3.2 Hospitalsomkostninger .....	22
1.4 Følsomhedsanalyser .....	23
<b>2. Resultater af omkostningseffektiviteten</b> .....	<b>24</b>
2.1 Effektiviteten af den forebyggende behandling (numbers needed to treat).....	25
2.1.1 Anvendelse af numbers needed to treat.....	25
2.1.2 Resultater for numbers needed to treat .....	25
2.2 Inkrementelle omkostninger pr. patient .....	26
2.3 Omkostninger pr. undgået hændelse ved anvendelse af PCSK9- hæmmere .....	27
2.4 De inkrementelle omkostninger pr. undgået hændelse for de subpopulationer, hvor opstartskriterierne ønskes sænket.....	31
2.5 Resultaterne af følsomhedsanalyserne .....	32
<b>3. Budgetkonsekvenser</b> .....	<b>33</b>
3.1 Antagelser om patienter og markedsandel .....	33
3.1.1 Patientpopulationer .....	33
3.1.2 Markedsandel .....	35



3.2	Forklaring af, hvordan budgetkonsekvenserne præsenteres .....	35
3.3	HeFH-subpopulationen (både primær og sekundær) .....	36
3.3.1	Estimering af patientantal og markedsandel i HeFH, primær forebyggelse.....	37
3.3.2	Budgetkonsekvensanalyse for HeFH-patienter, primær forebyggelse.....	38
3.3.3	Estimering af patientantal og markedsandel i HeFH, sekundær forebyggelse.....	39
3.3.4	Budgetkonsekvensanalyse for HeFH patienter, sekundær forebyggelse.....	40
3.4	AKS-subpopulationen.....	41
3.4.1	Estimering af patientantal og markedsandel.....	41
3.4.2	Budgetkonsekvensanalyse .....	42
3.5	Polyvaskulær sygdom, subpopulationen .....	44
3.5.1	Estimering af patientantal og markedsandel.....	44
3.5.2	Budgetkonsekvensanalyse .....	45
3.6	Diabetes-subpopulationen .....	46
3.6.1	Estimering af patientantal og markedsandel.....	46
3.6.2	Budgetkonsekvensanalyse .....	47
3.7	Iskæmisk apopleksi-subpopulationen .....	48
3.7.1	Estimering af patientantal og markedsandel for patienter med høj risiko (storkarsyge).....	49
3.7.2	Budgetkonsekvensanalyse for patienter med høj risiko (storkarsyge) .....	50
3.7.3	Estimering af patientantal og markedsandel for patienter med lav risiko (småkarsyge) .....	50
3.7.4	Budgetkonsekvensanalyse for patienter med lav risiko (småkarsyge) .....	51
3.8	Opsummering af budgetkonsekvenser.....	52
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>54</b>
4.1	Omkostningsanalyse .....	54
4.1.1	Meromkostninger .....	54
4.1.2	Behandlingseffektivitet og omkostningseffektivitet.....	54
4.2	Parametriske usikkerheder .....	55
4.2.1	Usikkerhed om baseline-LDL-niveau.....	55
4.2.2	Valg af metode til beregning af reduktion af CV-events .....	55
4.3	Overensstemmelse mellem subpopulationer defineret i hovedanalysen og subpopulationerne i behandlingsvejledningen.....	56
4.4	Usikkerheder om budgetkonsekvenser .....	56
4.5	Konklusion .....	57
<b>5.</b>	<b>Referencer.....</b>	<b>58</b>
<b>6.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>60</b>



6.1	Følsomhedsanalyse med lavere baseline LDL-niveau .....	60
6.2	Følsomhedsanalyse for metoder til risikoreduktion.....	61
6.2.1	Følsomhedsanalyse af metode 1 og 3 i forhold til hovedanalysen .....	61



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner. Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne. De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed danner grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

© Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet: 5. februar 2021



## Opsummering

### Baggrund

I forlængelse af Medicinrådets drøftelse af en ny behandlingsvejledning for kolesterolsænkende behandling med PCSK9-hæmmere på rådsmødet i februar 2019 ønskede Rådet, at Amgros analyserede omkostningseffektiviteten af behandling af højrisikopatienter med PCSK9-hæmmere, og at omkostningseffektiviteten blev undersøgt både for opstart af behandling ved nuværende opstartsgrænser for LDL-kolesterol, og hvis grænserne sænkes, jf. tabel 1. Rådet ønskede en analyse over en 10-årig periode.

Amgros har med Medicinrådets accept herefter anmodet virksomhederne bag PCSK9-hæmmerne om at indsende sundhedsøkonomiske analyser med fokus på omkostningseffektiviteten af PCSK9-hæmmerne ved forskellige grænser for LDL-niveau. Denne vurdering tager udgangspunkt i den sundhedsøkonomiske analyse indsendt af Sanofi, som er markedsføringsindehaver af den ene af de to PCSK9-hæmmere.

### Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med PCSK9-hæmmere sammenlignet med standardbehandling for højrisikopatienter, som ikke har opnået behandlingsmålet for LDL-niveau trods standardbehandling, forstået som optimeret behandling med højdosis potent statin med eller uden ezetimib. Desuden estimeres det, hvor meget det vil koste at undgå et event ved behandling med PCSK9-hæmmerne.

Analyserne er foretaget på forskellige subpopulationer, fordelt på forskellige LDL-opstarts-niveauer. Subpopulationer er defineret på baggrund af, hvilken type kardiovaskulær sygdom patienterne har og/eller evt. andre diagnoser, der giver anledning til høj risiko for at få kardiovaskulære hændelser. Angivelse af meromkostninger og budgetkonsekvenser reflekterer omkostninger angivet i den laveste af de priser, der er budt ind ved det seneste udbud på området.

### Inkrementelle omkostninger, omkostninger pr. undgået event og budgetkonsekvenser

Sækning af LDL-opstartskriterier for behandling med PCSK9-hæmmere er forbundet med store meromkostninger pr. patient. De inkrementelle omkostninger for behandling med PCSK9-hæmmere sammenlignet med standardbehandling over en tidshorizont på 10 år ligger mellem ca. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK. Variationen skyldes, at subpopulationernes risiko for CV-events er forskellig på tværs af subpopulationer og LDL-opstartskriterier.

Den inkrementelle omkostningseffektivitet mellem PCSK9-hæmmere og standardbehandling er udtrykt ved, hvor meget det i gennemsnit vil koste at undgå ét CV-event, varierer ved nuværende opstartskriterier fra omkring [REDACTED] DKK for sekundær forebyggelse af HeFH-patienter til [REDACTED] DKK hos HeFH-patienter i primær forebyggelse.



For de reviderede opstartskriterier foreslået af fagudvalget varierer omkostningseffektiviteten fra omkring [redacted] DKK for HeFH-patienter i sekundær forebyggelse til ca. [redacted] DKK for HeFH-patienter i primær forebyggelse.

Omkostninger pr. undgået kardiovaskulær hændelse er desuden beregnet for de patienter, som yderligere vil kunne startes op i behandling med PCSK9-hæmmere, hvis opstartskriterierne sænkes. Hvilket vil sige for de patienter, hvis LDL-niveau ligger mellem de nuværende opstartskriterier og forslaget til nye LDL-grænser. Disse patienter vil have en lavere absolut risiko for en kardiovaskulær hændelse end subgruppen som helhed, og derfor skal der behandles flere i disse specifikke grupper for at undgå en kardiovaskulær hændelse. De inkrementelle omkostningerne pr. undgået hændelse bliver dermed højere og ligger mellem [redacted] DKK og [redacted] DKK afhængigt af subgruppe.

Budgetkonsekvenserne for regionerne præsenteres i den nedenstående tabel for en samlet 5-årig periode samt budgetkonsekvenserne i år 1 og i år 5. Medicinrådets sekretariatet har for de samlede budgetkonsekvenser opstillet to scenarier.

Scenarie	Samlede budgetkonsekvenser i samtlige 5 år (mio. DKK)	Budgetkonsekvenserne i år 1 (mio. DKK)	Budgetkonsekvenserne i år 5 (mio. DKK)
Fastholdelse af nuværende kriterier	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Fagudvalgets forslag til opstartskriterier	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Af ovenstående ses det, at fastholdelse af de nuværende kriterier medfører en budgetstigning over de næste 5 år på [redacted] DKK og på [redacted] DKK ved sænkning af LDL-opstartskriterier til fagudvalgets forslag. Årsagen til, at fastholdelse af de nuværende kriterier leder til høje budgetstigninger, er, at størstedelen af patienterne falder inden for de nuværende opstartskriterier. Disse opstartskriterier efterleves aktuelt i ringe grad, og fagudvalget forventer, at en ny behandlingsvejledning fra Medicinrådet i langt højere grad vil blive implementeret, også selvom opstartskriterierne bibeholdes på det aktuelle niveau. Herudover hænger de høje budgetstigninger i særdeleshed sammen med, at der forventes en ekstraordinær tilvækst af patienter med familiær hyperkolesterolæmi i de kommende år grundet øget opsporing og diagnosticering (se afsnit 3.3), og størstedelen af disse patienter når ikke under de nuværende opstartskriterier.



### Konklusion

Behandling med PCSK9-hæmmere er for samtlige subpopulationer forbundet med meromkostninger i forhold til standardbehandling. Meromkostningerne varierer på baggrund af subgrupper og LDL-opstartskriterier. Resultaterne af analyser af omkostningseffektiviteten viser, at nogle subpopulationer kan behandles effektivt med relativt lave omkostninger pr. undgået CV-event, mens andre subpopulationer er meget omkostningstunge. Det vil være hensigtsmæssigt for Rådet at overveje, hvad der er en acceptabel omkostning pr. undgået CV-event.

Det kan overvejes, hvilke opstartskriterier der giver den bedst mulige anvendelse af budgetrammen, da nogle patienter er meget omkostningstunge. Det er tydeligt af resultaterne, at de patientpopulationer, der er i højest risiko for at opleve et CV-event, også er dem, som har mest gavn af PCSK9-hæmmere, og dermed er de mest omkostningseffektive at behandle.

Der er usikkerheder forbundet med estimerne for omkostningseffektiviteten. Omkostningseffektiviteten er særligt følsom overfor patienternes baseline-LDL-niveau samt for patienternes gennemsnitsalder.

#### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	3. februar 2021
Dokumentnummer	93315
Versionsnummer	1.2
Arbejdsgruppe	Louise Greve Dal, Thomas Linemann, Dorthea Elise Christiansen, Jan Odgaard-Jensen Anette Pultera Nielsen og Annemette Anker Nielsen.





## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
AKS	Akut koronar syndrom
CHD	Kardiologisk hjertesygdom
CTT	Cholesterol Treatment Trialist's (CTT) Collaborators study
CV	Kardiovaskulær event
CVOT	ODYSSEY OUTCOMES study
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HeFH	Heterozygot familiær hyperkolesterolæmi
HR	Hazard ratio
IS	Iskæmisk stroke
LDL	Low-density-lipoprotein
MI	Myokardieinfarkt
PAD	Perifer arteriesygdom
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RR	Rate ratio
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SPC	Produktresumé
TCI	Transitorisk cerebral iskæmi
UK	Storbritannien



## Baggrund

På rådsmødet den 20. februar 2019 blev udkast til behandlingsvejledning vedrørende PCSK9-hæmmere til behandling af hyperlipidæmi præsenteret. Heri blev det foreslået, at opstartskriterierne for behandling med PCSK9-hæmmere sænkes i forhold til den gældende RADS-behandlingsvejledning. Årsagen til dette var to nyligt publicerede studier: FOURIER og ODESSEY Outcomes, som undersøger PCSK9-hæmmernes effekt på hårde kliniske endepunkter. Rådet ønskede dog ikke at godkende fagudvalgets forslag til sænkning af opstartskriterierne, før der forelå en beregning af omkostningseffektiviteten ved at sænke kriterierne. Dette er baggrunden for denne sundhedsøkonomiske analyse.

I Danmark er der markedsført to PCSK9-hæmmere: alirocumab (Praluent) og evolocumab (Repatha), hvor hhv. Sanofi og Amgen er markedsføringsindehavere.

Den nuværende behandlingsvejledning er udarbejdet af RADS og gældende fra den 8. august 2016. Her er alirocumab og evolocumab klinisk ligestillet med hinanden. Da alirocumab var billigst i det seneste udbud, er det 1. valg i lægemiddelrekommandationen gældende fra den 1. august 2017. I nedenstående Tabel 1 er opstartskriterierne for igangsættelse med PCSK9-hæmmere angivet for hhv. RADS-behandlingsvejledningen og fagudvalgets udkast til en ny behandlingsvejledning.

**Tabel 1: Opstartskriterier for PCSK9-hæmmere baseret på patientens LDL-niveau. Tabellen viser nuværende LDL-opstartskriterier defineret i RADS-behandlingsvejledningen samt de reviderede LDL-opstartskriterier, som foreslås i udkastet til Medicinrådets behandlingsvejledning. Opstartskriterierne er for patienter, der trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling ikke har fået sænket LDL til de anførte niveauer.**

Speciale	Sygdom/subpopulation	RADS-behandlingsvejledningen	Fagudvalgets udkast til behandlingsvejledning
HeFH	HeFH sekundær profylakse	3,0 mmol/l	2,6 mmol/l
	HeFH primær profylakse < 2 risikofaktorer*	4,0 mmol/l	4,0 mmol/l
	HeFH primær profylakse ≥ 2 risikofaktorer*	3,5 mmol/l	3,5 mmol/l
Kardiologisk	AKS < 1 år	3,0 mmol/l	2,6 mmol/l
	Tidligere AKS samt ≥ 1 risikofaktor*	3,0 mmol/l	2,6 mmol/l
	Tidligere AKS uden risikofaktorer*	3,0 mmol/l	3,0 mmol/l
	Stabil iskæmisk hjertesygdom/stabil angina pectoris	3,5 mmol/l	3,0 mmol/l
	PAD samt ≥ 1 risikofaktor*	3,5 mmol/l	2,6 mmol/l



	PAD uden risikofaktorer*	Ikke kandidater**	3,0 mmol/l
	Polyvaskulær sygdom	3,0 mmol/l	2,6 mmol/l
Endo-krinologisk	Diabetes med mikro/makroalbuminuri	3,5 mmol/l	3,0 mmol/l
Neurologisk	Iskæmisk apopleksi/TCI på aterosklerotisk basis (storkarsyge)	Ikke kandidater**	2,6 mmol/l
	Ikke-kardioembolisk iskæmisk apopleksi/TCI samt $\geq 1$ risikofaktor* og/eller asymptomatisk betydelig arterosklerose og/eller stenoser i de præ- eller intracerebrale kar (småkarsyge)	3,5 mmol/l	3,0 mmol/l

\*For definition af risikofaktorer henvises til tabel 2 og 3 i udkastet til Medicinrådets behandlingsvejledning samt til RADS-behandlingsvejledningen. Forkortelser: AKS: akut koronar syndrom, PAD: perifer arteriel sygdom, TCI: transitorisk cerebral iskæmi. \*\*PAD og iskæmisk apopleksi patienter var kun kandidater i RADS-vejledningen, såfremt de havde diabetes.

Da RADS-behandlingsvejledningen blev udarbejdet, var man opmærksom på, at LDL-opstartskriterierne var sat højere end i internationale guidelines. Dette valg skyldtes, at man manglede langtidsdata for sikkerhed og hårde kliniske endepunkter, hvilket dog efterfølgende er publiceret i FOURIER- og ODESSEY-studierne, som er grundlag for fagudvalgets forslag til reviderede opstartskriterier.

Denne afrapportering er inddelt i fire dele:

- Del 1: Giver en beskrivelse af den økonomiske model indsendt af Sanofi, som danner grundlag for Medicinrådets sekretariats hovedanalyse.
- Del 2: Omhandler resultater af den økonomiske analyse og dermed PCSK9-hæmmers omkostningseffektivitet.
- Del 3: Omhandler budgetkonsekvenserne for PCSK9-hæmmerne ved forskellige opstartskriterier.
- Del 4: Omhandler diskussion af resultater.

Yderligere findes i bilag to følsomhedsanalyser.



# 1. Beskrivelse af hovedanalyse

## 1.1 Valg af model

Amgros har som led i revurderingen af opstartskriterierne for PCSK9-hæmmere bedt virksomhederne bag de to PCSK9-hæmmere, Sanofi og Amgen, om at indsende hver deres sundhedsøkonomiske model som hjælp til at vurdere omkostningseffektiviteten af PCSK9-hæmmerne. Disse blev indsendt i november 2019.

Medicinerådets sekretariat har vurderet de to modeller og har i den sammenhæng inddraget den tidligere fagudvalgsformand Juliane Theilade (formand frem til 31/8 2020) i vurderingen af, hvilken model der bedst formår at besvare Rådets spørgsmål. Her er det fundet, at Sanofis model er mest anvendelig, da der er mulighed for at modellere på flere individuelle subpopulationer (f.eks. familiær hyperkolesterolæmi og akut koronart syndrom), hvorimod Amgens model rapporterer på en samlet gruppe af patienter med aterosklerotisk hjertekarsygdom. Årsagen til, at sekretariatet udelukkende har valgt at tage udgangspunkt i én af modellerne, er, at de to PCSK9-hæmmere er klinisk ligestillet med hinanden. Den forebyggende effekt af at sænke LDL-kolesterol, der modelleres i den ene model, forventes dermed også at være retvisende for den anden PCSK9-hæmmer.

Sekretariatet har tilpasset Sanofis model med henblik på at belyse omkostningseffektiviteten af PCSK9-hæmmerne. Den tilpassede model kaldes herefter hovedanalysen. Der er ikke 1:1 overensstemmelse mellem alle subpopulationerne i Sanofis model og de subpopulationer, der fremgår af nuværende udkast til Medicinerådets behandlingsvejledning, jf. Tabel 1. For nogle subpopulationer har fagudvalget foreslået særlige kriterier, som er meget specifikke og tager udgangspunkt i, om patienter har særlige risikofaktorer samt antallet af disse. Dette kan ikke belyses særskilt i modellen. I stedet fås et estimat for de samlede subgrupper (med en blanding af disse risikofaktorer). En enkelt subgruppe er ikke inkluderet direkte i Sanofis model, nemlig diabetespatienter uden kardiovaskulær sygdom. Denne subgruppe belyses ved at anvende en "surrogat"-subgruppe i modellen, der har tilsvarende kardiovaskulær risiko.

Derudover er der ikke fuldstændig overensstemmelse mellem de LDL-opstartskriterier, som er mulige at modellere på i Sanofis model (LDL-opstartskriterierne er hhv. 1,8, 2,6 og 3,4 og 4,1 mmol/l), og de grænser, der er valgt i behandlingsvejledningen (2,6, 3,0 og 3,5 mmol/l). Overordnet set vurderer sekretariatet dog, at både subgrupper og LDL-niveauer er sammenlignelige og vil give anvendelige estimater.

Sanofis model bygger på engelske registerdata (THIN UK), og englændere vurderes af fagudvalgets formand overordnet set at have samme kardiovaskulære risikoprofil som danske patienter.



## 1.2 Vurdering af den økonomiske model

I nedenstående afsnit vil den økonomiske model blive præsenteret med henblik på at belyse dens opbygning, analysemuligheder, og hvilke antagelser den beror på. Modellen vil blive anvendt i hovedanalysen, dog med de modificeringer som sekretariatet har vurderet nødvendige. Resultatet af hovedanalysen præsenteres i resultatafsnittet s. 24.

### 1.2.1 Formål

Formålet er at estimere de inkrementelle omkostninger pr. patient mellem behandling med PCSK9-hæmmere og standardbehandling pr. subpopulation og LDL-opstartskriterie, samt hvad det koster at undgå ét kardiovaskulært event (CV-event). Eftersom PCSK9-hæmmere tillægges standardbehandling, er de inkrementelle omkostninger forskellen i omkostninger mellem at tillægge PCSK9-hæmmere til standardbehandling versus standardbehandling alene. De inkrementelle omkostninger inkluderer både lægemiddelomkostninger og omkostninger ved CV-event. Effekten er udtrykt i antal patienter, som i gennemsnit skal behandles for at undgå ét kardiovaskulært event (*number needed to treat*, NNT). Omkostningseffektiviteten opgøres efter, hvad det i gennemsnit koster at undgå ét event. Dette er beregnet for hver subpopulation ved at gange de inkrementelle omkostninger på NNT.

Omkostningseffektiviteten af PCSK9-hæmmerne belyses pr. subpopulation for LDL-opstartskriterierne på hhv. 1,8, 2,6 og 3,4 og 4,1, mmol/l, hvilket er kriterierne, modellen kan belyse.

### 1.2.2 Patientpopulation

Den overordnede patientpopulation i modellen er patienter i højrisikogruppen for CV-events. Denne population indeholder primært patienter med arterosklerotisk karsygdom, som trods optimeret behandling med højdosis potent statin med ezetimib ikke opnår det ønskede behandlingsmål af LDL-niveau [1].

### 1.2.3 Subpopulationer i modellen

Analysen er opdelt i følgende subpopulationer:

- Patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (HeFH) i primær forebyggelse.
- Patienter med HeFH i sekundær forebyggelse.
- Patienter med akut koronart syndrom (AKS) indenfor et år.
  - Her indgår patienter, som har haft et myokardieinfarkt (MI) eller ustabil angina, som har ført til indlæggelse inden for 1 år.
- Patienter med akut koronart syndrom (AKS) efter et år.
- Patienter med koronar hjertesygdom, uden AKS.
  - Her indgår patienter med historie om stabil angina, koronar revaskularisering og andre koronare hjertesygdomsdiagnoser.
- Patienter med iskæmisk apopleksi.
- Patienter med perifer arteriel sygdom (PAD).
- Polyvaskulære patienter.
  - Her indgår patienter med mindst to diagnoser af følgende: AKS-event, iskæmisk apopleksi, perifer arteriel sygdom (PAD).



#### 1.2.4 Intervention og komparator

I modellen er interventionen:

[REDACTED]

I modellen er komparator:

- Optimeret standardbehandling: statiner i maksimal tolerabel dosis i kombination med ezetimib.

#### 1.2.5 Anvendt lægemiddelpris

I forbindelse med det nyligt afholdte udbud skulle firmaerne bag de to ligestillede PCSK9-hæmmere byde ind med priser for forskellige scenarier for forbruget af PCSK9-hæmmere. Udbuddet var struktureret således, at firmaerne skulle byde ind på tre trappetrin, hvor prisen blev billigere, jo flere der kom i behandling med PCSK9-hæmmere [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Sekretariatet har beregnet en samlet vægtet gennemsnitspris pr. pen, som er baseret på et estimeret patientantal i følgende scenarier for LDL-opstartskriterier:

- Patientantal, hvis nuværende LDL-opstartskriterier beholdes.
- Patientantal, hvis fagudvalgets forslag til LDL-opstartskriterier godkendes.
- Patientantal, hvis samtlige subgrupper startes ved LDL-opstartskriterie på 3,0 mmol/L.
- Patientantal, hvis samtlige subgrupper startes ved LDL-opstartskriterie på 2,0 mmol/L.
- Patientantal, hvis samtlige subgrupper startes ved LDL-opstartskriterie på 1,8 mmol/L.

Den gennemsnitlige pris er dyrest i scenariet, hvor nuværende LDL-opstartskriterier bibeholdes, fordi der her vil være færre patienter i det tredje trin, hvor prisen er lavest. Den vægtede gennemsnitspris for en pen evolocumab er, som følger:

- Pris, hvis nuværende LDL-opstartskriterier bibeholdes: [REDACTED] kr./pen.
- Pris, hvis fagudvalgets forslag til LDL-opstartskriterier godkendes: [REDACTED] kr./pen.
- Pris, hvis samtlige subgrupper opstartes ved 3,0 mmol/L: [REDACTED] kr./pen.
- Pris, hvis samtlige subgrupper opstartes ved 2,6 mmol/L: [REDACTED] kr./pen.
- Pris, hvis samtlige subgrupper opstartes ved 1,8 mmol/L: [REDACTED] kr./pen.

Den pris, som er anvendt i analysen, er kun retvisende inden for de skitserede scenarier for opstartskriterier. Den vægtede gennemsnitspris bliver anderledes, hvis Rådet beslutter sig for opstartskriterier, hvor færre eller flere kommer i behandling.

#### 1.2.6 Basisantagelser

Beslutning om basisantagelserne i hovedanalysen er truffet på baggrund af validering af den sundhedsøkonomiske model sammen med fagudvalgsformanden. Kun sekretariatets basisantagelser, og dermed hovedanalysen, vil blive præsenteret. Basisantagelserne for hovedanalysen ses i Tabel 2.



**Tabel 2: Basisantagelser for hovedanalysen**

Basisantagelser	Medicinerådets sekretariat	Subpopulation
Tidshorisont	10 år	Alle
Andel mænd	60 %	Alle
Gennemsnitsalder af population	60 år	AKS-patienter; PAD-patienter; stabil iskæmisk hjertesygdom; iskæmiske apoplek-sipatienter; polyvaskulære patienter
	50 år	Sekundær HeFH
	35 år	Primær HeFH
Andel med diabetes	17 % <sup>[2]</sup>	AKS-patienter < 1 år; tidligere AKS patienter > 1 år, uden risikofaktorer; PAD-patienter uden risikofaktorer; polyvaskulære patienter; sekundær HeFH; diabetes-patienter; iskæmiske apoplek-sipatienter; stabil iskæmisk hjertesygdom
	100 %	Primær HeFH, tidligere AKS + risikofaktorer, PAD + risikofaktorer
Standardbehandling	Højdosering statinbehandling + ezetimib	Alle
Metode for risikoreduktion	HR fra CVOT-studiet justeret pr. 1 mmol/l	Alle

I det følgende vil nogle af basisantagelserne blive uddybet.

### 1.2.7 Valg af metode for estimering af risikoreduktion for kardiovaskulære hændelser

Den økonomiske model bygger på data fra ODYSSEY OUTCOMES-studiet (CVOT)<sup>[3]</sup>, hvor formålet var at undersøge alirocumabs forebyggende effekt på CV-events. Risikoreduktionen for CV-events afhænger af baseline LDL-niveau, og hvor meget LDL-niveauet sænkes



ved behandlingen. Risikoreduktionen kan i modellen estimeres ud fra følgende tre metoder:

- 1) Direkte hazard ratios (HR)-værdier fra CVOT[3]
- 2) HR-værdier fra CVOT justeret pr. 1 mmol/l reduktion i LDL-kolesterol
- 3) HR-værdier baseret på en metaanalyse for statiner(CTT)[4].

Hvor risikoreduktionen beror på CVOT-data, er effekten af LDL-kolesterolsænkningen fra baseline til efter behandling med PCSK9-hæmmere beregnet ud fra procentændringen i risikoreduktionen fra CVOT-studiet[3] i den poolede population med 75 mg/150 mg dosis hver anden uge.

Justeringen for LDL-niveau for metode 2 og 3 er estimeret matematisk ved hjælp af ligning 1, 2 og 3. Inputs til ligningen kommer fra en metaanalyse af Baigent et al. fra 2010[5], som estimerer rate ratioen (RR) pr. enhed reduktion i LDL-niveau ( $\alpha$ ) for forskellige CV-events (de forskellige events er i ligningen angivet med et  $i$ ).

$$(1) \frac{E_{0i} - E_i}{E_{0i}} = 1 - \alpha_i(L_0 - L)$$

$$(2) E_i = E_{0i}[\alpha_i(L_0 - L)]$$

$$(3) \ln(E_i) = \ln(E_{0i}) + (L_0 - L) * \ln(\alpha_i)$$

$L$  = reduceret LDL-niveau i mmol/l

$L_0$  = baseline LDL-niveau i mmol/l

$E_{0i}$  = den 1-årige sandsynlighed for at få et CV-event ved et baseline LDL-niveau på  $L_0$

$E_i$  = den 1-årige sandsynlighed for at få et CV-event ved det reducerede LDL-niveau på  $L$

$\alpha_i$  = RR for CV-event pr. enhed reduktion i LDL-niveauet

$i$  = et CV-event

### Sekretariatets vurdering

Sekretariatet anvender metode 2 i hovedanalysen. Denne er valgt, da der her indgår en særskilt hazard ratio for første år i behandling (år 1), da risikoreduktion på CV-events vides at være mindre det første år i behandlingen. Dette er ikke tilfældet for den metode, der beror på CTT-metaanalysen. Derudover er metode 2 valgt, da HR fra studiet er normaliseret pr. mmol/l LDL-kolesterol, hvilket betyder, at der tages udgangspunkt i, hvilken effekt det har at sænke LDL-kolesterol med 1 mmol/l. Dette forventes at gøre HR retvisende på tværs af forskellige baseline LDL-værdier i modsætning til, hvis der anvendes direkte HR fra studiet som i metode 1, fordi den kun vil være retvisende for en population med tilsvarende baseline LDL-niveau. Sekretariatet viser følsomhedsanalyser baseret på de andre metoder for beregning af risikoreduktion for CV-events.





Ved følsomhedsanalysen for anvendelse af metode 1 vil der blive inkluderet separate risikoreduktioner for patienter med baseline LDL-niveau  $\geq 5,5$  mmol/l for at inkludere den ekstra effekt, der er for højere baseline LDL-niveauer. Metode 2 tager også højde for bedre effekt ved højere baseline LDL-niveauer, da HR er normaliseret pr. mmol/l LDL-kolesterol.

### 1.2.8 Population og estimering af baseline LDL-kolesterolniveau

Modellen drives af sandsynligheder for CV-events. Sandsynlighederne varierer og er baseret på subpopulation, baseline LDL-niveau, alder, sygdomsstadie (CV-events, tid siden CV-event og stabil fase) og risikofaktorer som f.eks. diabetes. Baseline LDL-kolesterolniveauerne for hver subpopulation er baseret på den engelske THIN-database. Der er antaget, at subpopulationernes baseline LDL-niveauer i THIN-databasen vil være tilsvarende de danske subpopulationer og vil repræsentere LDL-niveauerne for disse. LDL-niveauerne kommer fra patienter, som er på behandling med statiner, ikke statin-lipidsænkende behandling, og patienter, som ikke er på lipidsænkende behandling. De gennemsnitlige LDL-niveauer i hver subpopulation inden for tærsklerne på 1,8 mmol/l, 2,6 mmol/l, 3,4 mmol/l og 4,1 mmol/l er angivet i Tabel 3.

**Tabel 3: Gennemsnitlig baseline LDL-kolesterol ved forskellige LDL-opstartskriterier pr. subpopulation**

LDL-opstartskriterier	$\geq 1,8$	$\geq 2,6$	$\geq 3,4$	$\geq 4,1$
HeFH (sekundær forebyggelse)	4,1	4,7	5,6	6,1
AKS (0 til 12 måneder)	2,9	3,6	4,3	4,8
Iskæmisk stroke	2,8	3,5	4,2	4,8
AKS $\geq 12$ måneder	2,8	3,5	4,2	4,8
CHD uden AKS	2,8	3,5	4,2	4,8
PAD	3,1	3,6	4,3	4,8
HeFH (primær forebyggelse)	3,7	4,1	4,7	5,4
Polyvaskulær sygdom	2,8	3,5	4,3	4,8

Opstartskriterierne for behandling af forhøjet LDL-kolesterol er defineret ud fra internationale retningslinjer[6] og CVOT[3]. De internationale retningslinjer anbefaler et LDL-mål  $\leq 1,8$  mmol/l, hvorfor resultaterne for et opstartskriterie på  $\geq 1,8$  mmol/l også er vist i denne rapport.



I hovedanalysen er der for alle subpopulationer foruden HeFH antaget, at gennemsnitsalderen er 60 år, 60 % er mænd, derudover antages det, at 17 % har diabetes[2]. Dette gælder dog ikke for subpopulationerne, hvor patienterne kun kommer i behandling, hvis de har yderligere risikofaktorer. Disse omfatter primært HeFH-patienter, patienter med tidligere AKS-event (>1 år) og PAD-patienter. Her er andelen med diabetes sat til 100 %. Modellen kan ikke tage højde for andre risikofaktorer end diabetes, og dermed fungerer denne risikofaktor som et surrogat for øvrige risikofaktorer, patienterne kan have. Ved at modellere 100 % diabetes på ovennævnte subpopulationer fås et mere retvisende men formodentligt stadig overvurderet estimat af meromkostninger pr. CV-event for disse patienter.

Gennemsnitsalderen for både primær og sekundær forebyggelse hos HeFH-patienter vurderes at være lavere end for de øvrige subpopulationer, da de forventes at blive diagnosticeret tidligere og debutere tidligere med kardiovaskulær sygdom. Det antages, at gennemsnitsalderen ved primær forebyggelse er 35 år, og sekundær forebyggelse er 50 år[7].

### Sekretariatets vurdering

Fagudvalget har vurderet, at den engelske population ligner den danske, hvad angår risikoen for kardiovaskulære hændelser, og anvendelse af registerdata fra THIN-databasen er derfor rimelig. Fagudvalget vurderer dog, at baseline LDL-niveauerne hos danske patienter vil være lavere, da en forudsætning for at opstarte behandling med PCSK9-hæmmere er, at patienten skal være i optimeret kolesterolsænkende behandling eller ikke kan tåle denne, hvor der i THIN-databasen inkluderes patienter, der ikke er fuldt optimeret i deres kolesterolsænkende behandling. Sekretariatet laver derfor en følsomhedsanalyse, hvor baseline LDL-niveau varieres.

### 1.2.9 Modelbeskrivelse

Den indsendte økonomiske model er en Markov-model, som simulerer kohorter af patienter i behandling med PCSK9-hæmmer eller komparator (optimeret kolesterolsænkende behandling). Forskellen mellem kohorterne er behandlingernes forebyggende effekt på CV-events. Modellen anvender en cykluslængde på et år, som betyder, at patienter vil befinde sig i et af modellens definerede stadier i ét år ad gangen.

Stadierne i modellen ses i Tabel 4.

**Tabel 4: Definition af stadier i Markov-modellen**

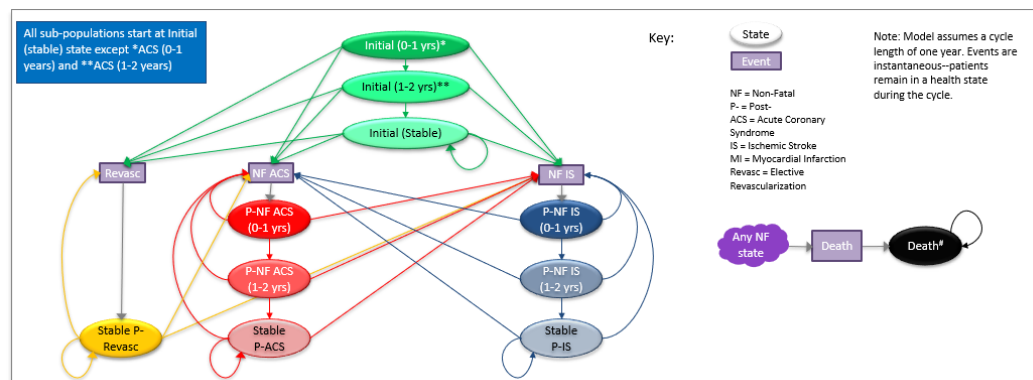
Stadie	Beskrivelse af stadie
Initial 0-1 år	Startstadie for patienter med AKS inden for de sidste 12 måneder
Initial 1-2 år	Startstadie for patienter med AKS for over 12 måneder siden
Initial (stabil)	Startstadie for alle kohorter i modellen
Stabil, post revaskularisering	Stadie, som repræsenterer elektiv revaskularisering



Post-ikke-dødeligt AKS (0-1 år)	Patienter, som har oplevet et ikke-dødeligt AKS-event for 0-1 år siden
Post-ikke-dødeligt AKS-event (1-2 år)	2. år efter et ikke-dødeligt AKS-event
Stabil, efter ikke-dødeligt AKS	Patienter, som har oplevet et ikke-dødeligt AKS for mere end 2 år siden
Post-ikke-dødeligt IS (0-1 år)	Patienter, som har oplevet et ikke-dødeligt IS, første år efter
Post-ikke-dødeligt IS (1-2 år)	2. år efter et ikke-dødeligt IS
Stabil efter ikke-dødeligt IS	Patienter, som har oplevet et ikke-dødeligt IS for mere end 2 år siden
Død	CV-relateret død og ikke-CV-relateret død

Patienterne kan fra stadiet 'initial (stabil)' bevæge sig til de andre stadier i modellen, som anvist af pilene i Figur 1.

Figur 1: Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen.



Modellen tillader ikke patienter at bevæge sig fra stadierne 'ikke-dødeligt AKS' og 'ikke-dødeligt IS' til revaskulariseringsstadiet, da det antages, at de to stadier dominerer revaskulariseringsstadiet. Dette betyder, at en patient ikke kan gå til stadiet 'revaskularisering', hvis patienten har fået ikke-fatal AKS eller IS og endnu ikke har opnået et stabilt stadie efter deres event.



### 1.2.10 CV-event sandsynligheder

I modellen kan patienter opleve følgende events:

- 1) Revaskularisering
- 2) Ikke-dødeligt AKS
- 3) Ikke-dødeligt iskæmisk apopleksi
- 4) CV-relateret død
- 5) Ikke-CV-relateret død

Eventet ikke-dødeligt AKS indeholder "indlæggelseskrævende ikke-dødeligt myokardieinfarkt (MI) og ustabil angina pectoris", da der er antaget en ens patologi og behandling mellem de to events. Dette bekræftes af en klinisk ekspert i fagudvalget. Risikoen og omkostningerne for dette event er derfor et vægtet gennemsnit.

Patienternes bevægelse i modellen afhænger af, hvilke CV-events de har oplevet og dermed sandsynlighederne for at bevæge sig til et af de andre stadier i modellen i løbet af hele analysens tidshorizont. Som beskrevet tidligere befinder patienten sig i ét stadium én gang ad gangen. Modellen tager højde for, at risikoen for et nyt CV-event falder med tiden efter et event, og risikoreduktionen for et bestemt event er derfor lavere i poststadierne end det første år, efter en patient har oplevet et event. Det antages, at der efter to år ses en stabiliseret risiko for CV-events, og risikoreduktionen forbliver dermed den samme for den enkelte patient efter år 2. Se Tabel 5 for risikoreduktionen for de forskellige events.

**Tabel 5: Risikoreduktion for hvert event fra CVOT, angivet ved HR normaliseret pr. 1 mmol/l reduktion i LDL-niveau**

Event	Mean-værdi			Kumulativ
	År 1	År 2	> 2 år	
Ikke-fatal AKS	0,98	0,72	0,78	0,86
Ustabil angina (der kræver hospital)	0,81	0,41	0,72	0,69
Koronar revaskularisering	0,97	0,76	0,75	0,87
IS	0,68	0,7	1,05	0,76
Vaskulær død	1,07	0,73	0,76	0,88
Død	1,01	0,84	0,84	0,88

I modellen er der justeret for alder, da risikoen for CV-events ændres med patientens alder. CV-event-sandsynlighederne i hovedanalysen er for "ikke-dødelige CV-events" justeret for alder med en relativ risikoøgning på 3 % årligt, og CV-død er justeret for alder med en relativ risikoøgning på 5 % årligt. Baseret på Smolina et al.[8] antages det, at risikoen for CV-død er forhøjet i alle subpopulationer, hvor patienten har oplevet et event.



### Definition af HeFH-subpopulation i modellen

HeFH-patienterne er ikke veldiagnosticerede og karakteriserede i THIN-databasen (både primær og sekundær forebyggelse), hvorimod Holland har de bedste data på dette område pga. deres meget progressive diagnostiske arbejde på området. Til at definere baseline risikoen for CV-events i modellen for HeFH-subpopulationen er der anvendt et hollandsk studie af Mohrschladt et al. fra 2004[9]. Studiet bestemmer i modellen CV-events og risiko for død i statinbehandlede HeFH-patienter.

### Sekretariatets vurdering

Sekretariatet har fået valideret modellens stadier og risikoreduktionerne af formanden for fagudvalget vedr. lipidforstyrrelser, og det vurderes, at stadierne er klinisk relevante, samt at antagelser for risikoreduktion kan accepteres.

#### 1.2.11 Analyseperspektiv

Omkostningsanalysen har et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 10 år men kan justeres til livstid.

Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.

### Medicinrådets sekretariats vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Medicinrådets metodehåndbog.

## 1.3 Omkostninger

I det følgende præsenteres antagelser for omkostningerne, som indgår i den økonomiske analyse. De inkluderede omkostninger i analysen er lægemiddelomkostninger og hospitalsomkostninger. Der er ikke inkluderet omkostninger til bivirkninger, da der ikke er dokumenteret betydelige bivirkninger ved PCSK9-hæmmere i forhold til standardbehandlingen. Der er ikke inkluderet patientomkostninger, da disse ikke vurderes at være betydeligt forskellige mellem behandling med PCSK9-hæmmere og standardbehandling, da behandlingerne er selvadministreret af patienten og ikke forbundet med flere hospitalsbesøg.

#### 1.3.1 Lægemiddelomkostninger

Tabel 6 skitserer priserne for standardbehandling og PCSK9-hæmmere. Derudover er priserne for PCSK9-hæmmerne i forbindelse med trappetrinsudbuddet også præsenteret, disse priser er pr. pen. Som standardbehandling modtager patienterne højdosis statin og ezetimib. Som højdosis statin anvendes atorvastatin, hvor 20 % får 40 mg, og 50 % får 80 mg, mens der for rosuvastatin gælder, at 10 % får 20 mg, og 20 % får 40 mg.



**Tabel 6: Anvendte lægemiddelpriser. For PCSK9-hæmmerne er priserne pr. pen for trappetrins udbuddet angivet, mens styrke og pakning er angivet for statiner og ezetimibe**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris, AIP [DKK]	Kilde
Ezetimib	10 mg	100 stk.	37,42	
Atorvastatin	40 mg	100 stk.	18,45	Amgros, priser indhentet 31/1-2020
	80 mg	100 stk.	30,5	
Rosuvastatin	20 mg	28 stk.	1,9	
	40 mg	30 stk.	16,96	

Lægemiddel	Trin i udbud	Interval for trin opgjort i antal penne	Pris pr. pen [DKK]	Kilde
Alirocumab	1	1-34.320	██████	Amgros
	2	34.321-68.640	██████	
	3	68.641 -	██████	
Evolocumab	1	1-34.320	██████	Udbud gældende fra 1/2-2021 til 31/7-2022
	2	34.321-68.640	██████	
	3	68.641 -	██████	

### Sekretariatets vurdering

Der kan være andre statiner benyttet som standardbehandling. Dette har dog ikke betydning for analysens resultat.

### 1.3.2 Hospitalsomkostninger

Modellens primære hospitalsomkostninger er drevet af CV-events. Omkostninger for CV-events er baseret på hospitalisering og rehabilitering.

De direkte omkostninger forbundet ved et CV-event er delt op i omkostninger for behandling af ét event og de inkrementelle follow-up-/rehabiliteringsomkostninger. Beregningerne er baseret på tre danske publikationer[10–12]. Der er beregnet inkrementelle omkostninger for år 1 og inkrementelle omkostninger for efterfølgende år for alle events, se Tabel 7.



Tabel 7: Omkostninger til CV-event

	Omkostninger [DKK]	År 1 Inkrementel omkostning [DKK]	Efterfølgende år Inkrementel omkostning [DKK]
Ikke-fatal MI	46.583	57.184	226
Ustabil angina (der kræver hospital)	9.537	57.184	226
AKS	33.353	57.184	226
Koronar re- skularisering	25.981	57.184	4.130
IS	70.208	57.184	22.058
Kardiovasku- lær død	59.888	-	-

Omkostningerne for en AKS-hændelse er beregnet som et vægtet gennemsnit af ikke-fatal MI og ustabil angina, som kræver hospitalisering. Baggrunden for vægtningen er tal fra THIN-databasen, hvor 75 % fik ikke-fatal MI, og 33 % fik ustabil angina.

### Sekretariatets vurdering

Hospitalsomkostninger samt opfølgningstidsomkostninger er baseret på dansk forskning og fremskrevet til nutidspriser[10–12]. Sekretariatet mener derfor, at de gennemsnitlige omkostninger for de forskellige events er et rimeligt estimat for omkostningerne ved CV-events.

## 1.4 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen. Som beskrevet har fagudvalgsformanden vurderet, at baseline LDL-niveauerne formentligt er lavere for den danske population, der er kandidater til PCSK9-behandling, da det er et krav, at alle skal være optimeret på den kolesterolsænkende behandling. Sekretariatet udarbejder derfor en følsomhedsanalyse, hvor alle baseline LDL-niveauer er 20 % lavere, se bilag 6.1.

Sekretariatet vil yderligere vise følsomhedsanalyserne for de forskellige metoder for risikoreduktion, se bilag 6.2.

Nedenfor listes følsomhedsanalyserne, der kan ses i bilag 6.1 og 6.2 (afsnit 6):

- Lavere baseline LDL-niveauer



- Metode for risikoreduktion baseret på direkte HR fra ODYSSEY-studiet[3] versus metode for risikoreduktion baseret på en metaanalyse (CTT)[4].

Da formålet med følsomhedsanalyserne alene er at belyse usikkerhederne i analysen, er disse ikke genberegnet med de nye priser.

## 2. Resultater af omkostningseffektiviteten

Resultatafsnittet er baseret på hovedanalysen. Resultatafsnittet viser omkostningseffektiviteten af PCSK9-hæmmere, det vil sige, hvad koster det at forhindre ét event for en patient i behandling med PCSK9-hæmmere i forhold til standardbehandling.

For at kunne belyse omkostningseffektiviteten er det nødvendigt at kende de inkrementelle omkostninger pr. patient for behandling med PCSK9-hæmmere versus standardbehandling. Derudover er det nødvendigt at vide, hvor mange man skal behandle (NNT) for at undgå et kardiovaskulært event. Dette antal vil variere afhængigt af subpopulation, da risikoen for et event er forskelligt imellem subpopulationerne, ligesom de modellerede LDL-niveauer er forskellige mellem subpopulationerne.

Disse analyser er udført på 2 måder.

- 1) Som den gennemsnitlige NNT og inkrementelle omkostning for de nuværende LDL-opstartskriterier og for fagudvalgets forslag til LDL-opstartskriterier for hele subpopulationen. Dvs. her indgår alle patienter med LDL-niveau på grænseværdien for opstart og opefter. Den gennemsnitlige NNT og inkrementelle omkostning er her baseret på hele subpopulationens gennemsnitlige risiko for et kardiovaskulært event.
- 2) Som NNT og inkrementelle omkostning for de patienter, som yderligere kan opstarte PCSK9-behandling, hvis LDL-opstartskriteriet for den specifikke subgruppe sænkes, som fagudvalget foreslår.

Omkostningseffektiviteten for PCSK9-hæmmerne belyses for alle subpopulationer i modellen for de LDL-opstartskriterier, hhv. 1,8, 2,6 og 3,4 og 4,1 mmol/l for hver subpopulation, som er de kriterier, modellen kan vise.

For at kunne belyse omkostningseffektiviteten er det nødvendigt at kende de inkrementelle omkostninger pr. patient for behandling med PCSK9-hæmmere versus standardbehandling. Derudover er det nødvendigt at vide, hvor mange man skal behandle (NNT) for at undgå et event. Dette antal vil variere afhængig af subpopulation, da risikoen for et event er forskelligt imellem subpopulationerne.

I den anvendte sundhedsøkonomiske model, er der mulighed for at modellere omkostningseffektiviteten på flere måder bestemt af LDL-niveauet. Man kan beregne det ved de





gennemsnitlige inkrementelle omkostninger og NNT ved bestemte LDL-opstartskriterier,

Først præsenteres NNT, de inkrementelle omkostninger og omkostninger pr. undgået event, som beskrevet i punkt 1. Dernæst præsenteres de inkrementelle omkostninger pr. undgået event, som beskrevet i punkt 2.

## 2.1 Effektiviteten af den forebyggende behandling (numbers needed to treat)

### 2.1.1 Anvendelse af numbers needed to treat

NNT er det gennemsnitlige antal patienter, der skal behandles for at forhindre et CV-event. NNT er i denne sammenhæng vigtigt, da det anvendes til at udregne, hvad det koster at undgå et CV-event.

I denne afrapportering anvendes NNT til at udregne, hvad det i gennemsnit koster at forhindre et CV-event i en samlet population. Traditionelt afrapporteres NNT i afrundede tal, men det vil give misvisende resultater at anvende den afrundende NNT i denne analyse. Hvis NNT f.eks. er 1,09 vil den traditionelle metode betyde en afrunding til 2 patienter. Anvendes den afrundede NNT, vil det betyde meget afvigende resultater mellem meromkostninger pr. patient og meromkostninger pr. undgået CV-hændelse. Der anvendes derfor ikke-afrundet NNT. Formålet er ikke at belyse, hvor mange patienter der skal behandles, for at en enkelt patient (afrundet NNT) undgår et CV-event, men hvor mange der i gennemsnit skal behandles i en samlet population for at undgå ét event, og hvor meget det koster i gennemsnit på populationsbasis at undgå et CV-event.

### 2.1.2 Resultater for numbers needed to treat

Tabel 8 viser NNT, altså hvor mange patienter der i gennemsnit skal behandles for at undgå et event. Det event, der undgås, er et gennemsnitseven, hvor alle CV-events, der forekommer i den samlede subpopulation over en tidshorisont på 10 år, indgår i en vægтет omkostning. De events, der indgår, er beskrevet i afsnit 1.2.10. Fordelingen af de events, der forekommer, vil være forskellig på tværs af subpopulationerne.

NNT vil reflektere behandlingseffektiviteten ved følgende princip: højere risiko - højere gavn af behandling. Dette betyder, at patientpopulationer i meget høj risiko for CV-events får en lav NNT, og på samme måde vil et højere LDL-niveau øge risikoen for CV-events og dermed medføre en lavere NNT. Resultaterne for NNT er beregnet ud fra en tidshorisont på 10 år. Det ses af tabellen, at NNT varierer mellem 1-10 patienter, afhængig af subpopulation og baseline LDL-niveau.

Der er i analysen præsenteret NNT med to decimaler, da dette giver det mest korrekte estimat af omkostningseffektiviteten på populationsbasis.

**Tabel 8: NNT pr. subpopulation fordelt på LDL-niveauer, baseret på hovedanalysen**



Subpopulation	≥ 1,8	≥ 2,6	≥ 3,4	≥ 4,1
HeFH (sekundær forebyggelse)	2,77	2,19	1,58	1,33
AKS < 1 år	6,01	4,22	3,05	2,45
Iskæmisk apopleksi	9,49	6,98	5,32	4,29
AKS ≥ 12 måneder, uden risikofaktorer	7,23	5,07	3,68	2,84
AKS ≥ 12 måneder samt ≥ 1 risikofaktor	5,55	3,88	2,81	2,16
CHD uden AKS	10,74	7,61	5,57	4,34
PAD uden risikofaktorer	9,66	7,77	6,11	4,87
PAD samt ≥ 1 risikofaktor	7,28	5,83	4,55	3,6
HeFH (primær forebyggelse)	19,12	15,74	11,9	8,71
Polyvaskulær	6,05	4,31	3,04	2,48

## 2.2 Inkrementelle omkostninger pr. patient

Tabel 9 viser de inkrementelle omkostninger pr. patient for alle subpopulationer over en tidshorisont på 10 år. De inkrementelle omkostninger er forskellen i omkostninger mellem behandling med PCSK9-hæmmere og standardbehandling. De inkluderer:

- SAIP-prisen for lægemidlerne, dvs. prisen for den billigste PCSK9-hæmmer + standardbehandling versus prisen for standardbehandling. Standardbehandling består af optimeret statinbehandling i kombination med ezetimibe.
- Besparelsen ved at undgå CV-events. Besparelsen vil være forskellig mellem PCSK9-hæmmere og standardbehandling, da risikoreduktionen for CV-events er forskellig for de to behandlinger. Omkostningerne ved CV-events er baseret på hospitalisering og rehabilitering, som beskrevet i afsnit 1.3.2.

Det ses af Tabel 9, at de inkrementelle omkostninger pr. patient ligger mellem ca. [redacted] DKK og [redacted] DKK. F.eks. hvis man ønsker at behandle en patient, som har haft et AKS inden for 0-12 måneder, og opstartskriteriet er 2,6 mmol/l, så koster det [redacted] DKK mere at behandle denne patient med PCSK9-hæmmere i forhold til



standardbehandling over en periode på 10 år. Det ses også af tabellen, at det for hver subpopulation gælder, at omkostningerne for behandling med PCSK9-hæmmere bliver lavere, desto højere LDL-opstartskriteriet sættes. Dette reflekterer, at patienternes absolute risiko for hændelser stiger med LDL-niveauet, og dermed bliver det forbyggende potentiale for PCSK9-behandling større. De inkrementelle omkostninger pr. patient falder altså, når LDL-niveauet hæves, fordi der modregnes flere forhindrede CV-events i omkostningerne til PCSK9-hæmmere.

**Tabel 9: Inkrementelle omkostninger pr. patient for PCSK9-hæmmere + standardbehandling sammenlignet med standardbehandling, DKK, baseret på hovedanalysen**

Subpopulation	≥ 1,8	≥ 2,6	≥ 3,4	≥ 4,1
HeFH (sekundær forebyggelse)	██████	██████	██████	██████
AKS (0 til 12 måneder)	██████	██████	██████	██████
Iskæmisk apopleksi	██████	██████	██████	██████
AKS ≥ 12 måneder, uden risikofaktorer	██████	██████	██████	██████
AKS ≥ 12 måneder samt ≥ 1 risikofaktor	██████	██████	██████	██████
CHD uden AKS	██████	██████	██████	██████
PAD uden risikofaktorer	██████	██████	██████	██████
PAD samt ≥ 1 risikofaktor	██████	██████	██████	██████
HeFH (primær forebyggelse)	██████	██████	██████	██████
Polyvaskulær	██████	██████	██████	██████

### 2.3 Omkostninger pr. undgået hændelse ved anvendelse af PCSK9-hæmmere

PCSK9-hæmmeres omkostningseffektivitet er opgjort som omkostninger forbundet ved at undgå et event. Dette gøres ved at gange de inkrementelle omkostninger pr. patient på NNT for hver subpopulation. NNT og de inkrementelle omkostninger ses i hhv. Tabel 8 og Tabel 9.



Tabel 10 viser modellens resultater vedrørende omkostningseffektiviteten. Resultaterne er vist for samtlige subpopulationer, som modellen indeholder samt de mulige LDL-niveauer, som modellen kan modellere. Det ses af tabellen, at omkostningerne forbundet med at undgå et event er forskellig, afhængig af hvilken subpopulation patienten tilhører, hvilket skyldes, at risikoreduktionen ved behandling med PCSK9-hæmmere er forskellig subpopulationerne imellem. Derudover ses det af tabellen, at inden for hver subpopulation er varierende omkostninger ved at undgå et event bestemt af LDL-niveau. Det er for eksempel mere omkostningseffektivt at behandle med PCSK9-hæmmere ved et højt baseline LDL-niveau i forhold til et lavt, da der skal behandles færre patienter for at undgå et event jf. Tabel 8.

**Tabel 10: Omkostning pr. undgået event (den inkrementelle cost-effectiveness ratio), pr. subpopulation for de fire LDL-kriterier modellen kan vise. Omkostningerne er i DKK, baseret på hovedanalysen**

Subpopulation	≥ 1,8	≥ 2,6	≥ 3,4	≥ 4,1
HeFH (sekundær forebyggelse)	██████	██████	██████	██████
AKS (0 til 12 måneder)	██████	██████	██████	██████
Iskæmisk apopleksi	██████	██████	██████	██████
AKS ≥ 12 måneder, uden risikofaktorer	██████	██████	██████	██████
AKS ≥ 12 måneder samt ≥ 1 risikofaktor	██████	██████	██████	██████
CHD uden AKS	██████	██████	██████	██████
PAD uden risikofaktorer	██████	██████	██████	██████
PAD samt ≥ 1 risikofaktor	██████	██████	██████	██████
HeFH (primær forebyggelse)	██████	██████	██████	██████



Polyvaskulær sygdom



---

Tabel 11 viser, hvad omkostningseffektiviteten vil være for behandling af patienter i de forskellige subpopulationer med PCSK9-hæmmere appliceret på forskellige opstartskriterier. Tabellen viser, hvordan omkostningseffektiviteten varierer, alt efter om opstartskriterierne sænkes eller forbliver på nuværende niveau i de respektive subpopulationer.

Som nævnt tidligere er der ikke fuld overensstemmelse hverken mellem subpopulationerne i modellen og behandlingsvejledningen eller LDL-opstartsniveauerne. Tabellen viser dog den bedste adaptation af modellens resultater til subpopulationerne defineret af fagudvalget i deres udkast til en ny behandlingsvejledning. Det ses af tabellen, at der er stor forskel på omkostningseffektiviteten mellem de forskellige subpopulationer. Omkostningerne er lavest for at undgå et CV-event i HeFH-patienter i sekundær forebyggelse og højest for at undgå et CV-event hos en HeFH-patient i primær forebyggelse. Opgørelsen viser desuden, at sænkes opstartskriterierne, øges omkostningerne ved at forebygge et CV-event i subpopulationerne.

Da modellen ikke rapporterer omkostningseffektiviteten ved 3,0 mmol/l (men kun 1,8, 2,6, 3,4 samt 4,1), har sekretariatet beregnet omkostningerne pr. undgået event i forhold til det LDL-opstartskriterie, der er tættest på i modellen.

For alle subpopulationer, hvor fagudvalget foreslår opstartskriteriet sænket fra 3,0 mmol/l, er omkostningerne pr. undgået event beregnet ud fra LDL-opstartskriteriet på 3,4, da dette kommer tættest på. Dette betyder, at omkostninger pr. undgået CV-event for 3,0 mmol/l er underestimeret (det er reelt dyrere, end det fremgår af tabellen), og det reelle tal vil være et sted mellem de to opstartskriterier på hhv. 2,6 og 3,4 (fremhævet).

For alle subpopulationer, hvor fagudvalget foreslår kriteriet sænket fra 3,5 til 3,0 mmol/l, er omkostningerne pr. undgået event beregnet for et LDL-opstartskriterie på 3,4 mmol/l, mens der for 3,0 mmol/l er anvendt 2,6 mmol/l. Det betyder, at omkostninger pr. undgået CV-event for 3,0 mmol/l er en overestimering (det er reelt billigere, end det fremgår af tabellen), og det reelle tal vil derfor være et sted mellem de to opstartskriterier på hhv. 2,6 og 3,4 mmol/l (fremhævet).

For opstartskriterier på 3,5 mmol/l er der anvendt 3,4 mmol/l, og for 4,0 mmol/l er der anvendt 4,1 mmol/l fra modellen. Dette giver ikke anledning til væsentlig overestimering.



**Tabel 11: Omkostninger pr. undgået event i de respektive subpopulationer for de nuværende opstartskriterier og de reviderede opstartskriterier, baseret på hovedanalysen**

Speciale	Sygdom/subgruppe	RADS-behandlingsvejledningen	Omkostninger pr. undgået event [DKK]	Fagudvalgets udkast til behandlingsvejledning	Omkostninger pr. undgået event [DKK]
HeFH	HeFH sekundær profylakse	3,0 mmol/l	■	2,6 mmol/l	■
	HeFH primær profylakse < 2 risikofaktorer*^	4,0 mmol/l	■	4,0 mmol/l	■
	HeFH primær profylakse ≥ 2 risikofaktorer*^†	3,5 mmol/l	■	3,5 mmol/l	■
Kardiologisk	AKS < 1 år	3,0 mmol/l	■	2,6 mmol/l	■
	Tidligere AKS samt ≥ 1 risikofaktor*	3,0 mmol/l	■	2,6 mmol/l	■
	Tidligere AKS uden risikofaktorer*	3,0 mmol/l	■	3,0 mmol/l	■
	Stabil iskæmisk hjertesygdom/ stabil angina pectoris	3,5 mmol/l	■	3,0 mmol/l	■
	PAD samt ≥ 1 risikofaktor*	3,5 mmol/l	■	2,6 mmol/l	■
	PAD uden risikofaktorer*	Ikke kandidater**	-	3,0 mmol/l	■
	Polyvaskulær sygdom	3,0 mmol/L	■	2,6 mmol/l	■
Endokrinologisk	Diabetes med mikro-/makroalbuminuri	3,5 mmol/l	■	3,0 mmol/l	■
Neurologisk	Iskæmisk apopleksi/ TCI på aterosklerotisk basis	Ikke kandidater**	-	2,6 mmol/l	■



Ikke-kardioembolisk iskæmisk apopleksi/TCl samt  $\geq 1$  risikofaktor\* og /eller asymptomatisk betydelig arterosklerose og/eller stenoser i de præ- eller intracerebrale kar.

3,5 mmol/l

3,0 mmol/l

\* Se udkastet til en behandlingsvejledning for nærmere uddybning af risikofaktorer. \*\*PAD patienter og iskæmisk apopleksipatienter var kun kandidater i RADS-vejledningen, såfremt de havde diabetes.

^: Selvom LDL-opstartskriterierne ikke ændres i nuværende behandlingsvejledning i forhold til, hvad fagudvalget har foreslået i den nye behandlingsvejledning, så er prisen alligevel en anden. Dette skyldes, at der anvendes en anden vægtet gennemsnitspris pr. patient ved de to scenarier.

†: omkostningseffektiviteten er sandsynligvis underestimeret for denne gruppe, da det ikke har været muligt at modellere mere end én risikofaktor på gruppen, det er forventeligt, at omkostningseffektiviteten vil stige, jo flere risikofaktorer en patient har.

## 2.4 De inkrementelle omkostninger pr. undgået hændelse for de subpopulationer, hvor opstartskriterierne ønskes sænket

Ovenstående tabel 11 viser omkostninger pr. undgået hændelse for både de nuværende og sænkede LDL-opstartskriterier, som inkluderer de gennemsnitlige omkostninger og NNT for samtlige patienter over det pågældende LDL-niveau. I dette afsnit vil de gennemsnitlige omkostninger og NNT blive udregnet for den lille gruppe af patienter, som yderligere kan opstarte behandling, hvis LDL-opstartskriteriet sænkes.

I nedstående tabel 12 er NNT og inkrementelle omkostninger belyst for de subpopulationer, fagudvalget ønsker opstartskriterierne sænket for. For hver subpopulation præsenteres NNT og inkrementelle omkostninger for de LDL-grænser, som afspejler øverste og nedreste LDL-niveau i fagudvalgets forslag til opstartskriterier.

Beregningerne af omkostninger pr. undgået hændelse udregnes ved at gange NNT og inkrementelle omkostninger sammen for både nedre LDL-grænse og øvre LDL-grænse.

**Tabel 12 Omkostninger pr. undgået hændelse for subpopulationerne, som fagudvalget ønsker LDL-opstartskriterierne sænket for. Omkostninger pr. undgået hændelse er præsenteret i et interval.**

Subpopulation	Nedre LDL-grænse		Øvre LDL-grænse		Omkostninger pr. undgået hændelse
	NNT	Inkrementelle omkostninger	NNT	Inkrementelle omkostninger	
HeFH sekundær profylakse (2,6-2,9 mmol/l)	5,56	■	4,75	■	■



AKS < 1 år (2,6-2,9 mmol/l)	7,09	██████	6,01	██████	████████████████
Tidligere AKS samt ≥ 1 risikofaktor (2,6-2,9 mmol/l)	6,2	██████	5,26	██████	████████████████
Stabil iskæmisk hjertesygdom/ stabil angina pectoris (3,0-3,4 mmol/l)	9,69	██████	7,97	██████	████████████████
PAD samt ≥ 1 risikofaktor (2,6-3,4 mmol/l)	9,3	██████	6,36	██████	████████████████
Polyvaskulær sygdom (2,6-2,9mmol/l)	6,72	██████	5,74	██████	████████████████
Diabetes med mikro-/makroalbuminuri (3,0-3,4 mmol/l)	6,51	██████	5,32	██████	████████████████
Ikke-kardioembolisk iskæmisk apopleksi/TCI samt ≥ 1 risikofaktor og /eller asymptomatisk betydelig arterosklerose og/eller stenoser i de præ- eller intracerebrale kar. (3,0-3,4 mmol/l)	8,65	██████	7,28	██████	████████████████

Det ses af tabel 12, at omkostningerne pr. undgået hændelse er højere for den nedre LDL-grænse og lavere for den øvre LDL-grænse. Dette er udtryk for, at jo højere LDL-niveau desto større absolut risiko er der for et kardiovaskulært event.

Sammenlignet med omkostningerne pr. undgået hændelse ved fagudvalgets forslag til opstartskriterier i tabel 11, så er disse inkrementelle omkostningerne pr. undgået hændelse i tabel 12 højere. Dette skyldes, at omkostningerne i tabel 11 også inkluderer de patienter, der har et langt højere LDL-niveau end de nuværende opstartskriterier.

## 2.5 Resultaterne af følsomhedsanalyserne

For resultater af Medicinrådets sekretariats følsomhedsanalyser, se bilag 6.1 og 6.2. Resultaterne diskuteres i diskussionsafsnit 4.2.





## 3. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år præsenteres baseret på, hvorvidt alirocumab og evolocumab bliver anbefalet som standardbehandling til en bredere population end på nuværende tidspunkt. Man ser derfor på to scenarier:

- Alirocumab og evolocumab bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til en bredere population end på nuværende tidspunkt på baggrund af fagudvalgets forslag til ændrede opstartskriterier.
- Alirocumab og evolocumab bliver ikke anbefalet som standardbehandling til en bredere population end på nuværende tidspunkt.

De inkrementelle budgetkonsekvenser bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 3.1 Antagelser om patienter og markedsandel

#### 3.1.1 Patientpopulationer

Budgetkonsekvensanalysen inkluderer de inkrementelle omkostninger, som fremgår i Tabel 9, dog uden at de er diskonteret. De inkrementelle omkostninger er opgjort over en tidshorisont på fem år. Medicinrådet har estimeret budgetkonsekvenserne for hver subpopulation, baseret på forskellige LDL-opstartskriterier. Der er specificeret følgende LDL-opstartskriterier i budgetkonsekvenserne:

- Nuværende LDL-opstartskriterier
- Fagudvalgets forslag til LDL-opstartskriterier.

For at mindske kompleksiteten af budgetkonsekvensanalysen er der foretaget justeringer i forhold til omkostningsanalysen:

- Omkostninger til PCSK9-behandlingen og sparede hospitalsomkostninger pga. undgåede CV-events er omregnet til en gennemsnitlig årlig omkostning, som anvendes over en 5-årig tidshorisont.
- Ved beregningen af budgetkonsekvenserne er der anvendt meromkostninger pr. patient ved et opstartskriterie på  $\geq 2,6$  mmol/l for alle subpopulationer, bortset fra primær HeFH, hvor der anvendes  $\geq 3,4$  mmol/l, som kommer tættest på de nuværende og foreslåede opstartskriterier. Det forventes at have en minimal indflydelse, at LDL-opstartskriterierne i modellen ikke stemmer 100 % overens med de nuværende og de foreslåede, da meromkostningerne er begrænsede ved at ændre LDL-niveau i den specifikke subpopulation.
- Budgetkonsekvenserne tager udgangspunkt i de to scenarier, hvor nuværende LDL-opstartskriterier bibeholdes (RADS-vejledningen), og hvor fagudvalgets forslag til nye LDL-opstartskriterier godkendes af Rådet, og deraf også disse to forskellige vægtede gennemsnitspriser.



Der er et overlap mellem subpopulationerne, da patienterne kan være i mere end en subpopulation ad gangen, og derfor kan det være vanskeligt at estimere de korrekte budgetkonsekvenser. Der er dog gjort forsøg på at reducere overlap mellem subpopulationer ved at ekskludere patienter, der forventes at optræde flere steder. Der vil blive præsenteret budgetomkostninger for følgende subpopulationer:

- HeFH primær forebyggelse
- HeFH sekundær forebyggelse
- AKS (patienter med AKS-historie)
- Polyvaskulær sygdom
- Type 2-diabetes med mikro-/makroalbuminuri
- Iskæmisk apopleksi eller TCI.

Der er antaget, at 17 % af patienterne i ovenstående subpopulationerne har diabetes (dog 100 % i primær HeFH), hvilket betyder, at størstedelen af diabetespatienterne er medregnet i disse populationer. I subpopulationen "Type 2-diabetes med mikro/makroalbuminuri" indgår derfor kun de diabetespatienter, der ikke har manifest kardiovaskulær sygdom.

Som det fremgår af ovenstående liste over subpopulationerne, der indgår i budgetkonsekvenser, så er der ikke estimeret budgetomkostninger for alle subpopulationer, som er defineret i udkastet til Medicinrådets behandlingsvejledning. Det skyldes, at bestemte subpopulationer hverken aktuelt eller fremadrettet forventes at blive behandlet med PCSK9-hæmmere. Dette omfatter følgende to subpopulationer:

- Subpopulationen med stabil hjertekarsygdom, dvs. patienter, der har stabil angina pectoris eller stabile patienter, der tidligere har haft et MI (> 1 år siden). Det antages, at disse patienter ikke kommer i PCSK9-behandling, da de altovervejende behandles i primærsektoren. De ses således ikke af en specialist og får derfor ikke adgang til PCSK9-behandling. Jf. kardiologerne er der i dag ingen henvisning af patienter til PCSK9-behandling fra primærsektoren.
- Subpopulationen med PAD-patienter. Det er kun patienterne med kritisk PAD, der ses af karkirurger, og de kan ikke udskrive PCSK9-hæmmere. Ikke kritisk PAD behandles i primærsektoren, hvorfor de ikke ses af specialister og ikke bliver kandidater til PCSK9-hæmmere. PAD-patienterne vil først blive set af en kardiolog, når de får polyvaskulær sygdom, dvs. PAD og apopleksi eller AKS (2. event). PAD-patienter er derfor indregnet i budgetkonsekvenserne under de polyvaskulære patienter.

Selvom budgetkonsekvenserne estimeres hen over 5 år, vil de kun være retvisende de første 1,5 år. Dette skyldes, at udbuddet kun løber i 1,5 år (med start fra 1/2-2021). Amgros forventer, at der efter 1,5 år vil komme yderligere konkurrence fra en ny PCSK9-hæmmer, og ønsker derfor at lave et nyt udbud på dette tidspunkt. Dermed er det forventeligt, at budgetomkostningerne fra år 2-5 vil være overestimeret. Det er således kun relevant at kigge på de første 2 år i budgetkonsekvenserne.



### 3.1.2 Markedsandel

For alle patientpopulationer gælder det, at der er væsentlige behandlingsbarrierer for PCSK9-behandling til trods for, at patienterne, jf. udkast til behandlingsvejledning, er kandidater til behandlingen. Behandlingsbarriererne gør sig gældende i form af sektorovergange, behandlingspraksis og organisering af de behandlende afdelinger, og hvem der forestår behandlingen på afdelingen. Da problemstillingerne er forskellige fra patientpopulation til patientpopulation, beskrives de særskilt som indledning til budgetkonsekvenserne for hver subpopulation. Behandlingsbarriererne betyder, at det er et meget urealistisk scenarie, at alle patienter, der er kandidater til behandlingen, også vil blive tilbudt behandlingen. Sekretariatets estimering af patientantal har taget udgangspunkt i nuværende klinisk praksis, viden om nuværende markedsoptag for PCSK9-hæmmerne (inkl. bidrag fra markedsføringsindehaverne)[14] samt inddragelse af viden fra fagudvalgsmedlemmerne samt en ekstern specialist vedrørende HeFH-subpopulationen. Følgende specialister har sekretariatet gjort brug af:

- Juliane Theilade (kardiolog, fagudvalgsformand frem til 31/8 2020)
- Lia Bang (kardiolog, fagudvalgsmedlem)
- Esben Søndergaard (endokrinolog, fagudvalgsmedlem)
- Sidsel Gaarn Hastrup (neurolog, fagudvalgsmedlem)
- Henning Bundgaard (professor, overlæge, Hjertemedicinsk Klinik, Rigshospitalet).

Hvor der i budgetkonsekvensanalysen præsenteres den totale patientandel og andel patienter, der falder inden for de forskellige LDL-opstartskriterier, skal det bemærkes, at der i markedsoptaget er indbygget en antagelse om, at en andel af disse patienter ved optimering af den nuværende kolesterolsænkende behandling i form af højdosis statin samt ezetimibe (standardbehandling) vil komme til at falde under de respektive LDL-opstartskriterier. Alle ovenstående overvejelser er samlet medtaget, når det er estimeret, hvad markedsoptaget bliver over de kommende fem år og bidrager til betydelig usikkerhed i budgetkonsekvensanalysen.

## 3.2 Forklaring af, hvordan budgetkonsekvenserne præsenteres

Budgetkonsekvenserne følger for hver subgruppe en opdeling i to dele:

I første del estimeres i en tabel antal patienter i den pågældende subgruppe; dette for at få et indtryk af, hvilke behandlingsbarrierer der findes i subgrupperne. I tabellen for hver subpopulation præsenteres også estimater for andelen af patienter, der falder inden for de to LDL-opstartskriterier (listet i afsnit 3.1.1). Derudover vil det af denne tabel fremgå, hvor mange patienter som på nuværende tidspunkt er i behandling med PCSK9-hæmmere.

I anden del vil der for hver subpopulation fremgå en tabel for budgetkonsekvenserne ved at sænke det specifikke opstartskriterie til fagudvalgets forslag samt ved at bibeholde gældende opstartskriterie. Budgetkonsekvensanalysen angiver for hvert år i fem år, hvad det



forventede markedsoptag er inden for hvert LDL-opstartskriterie i den specifikke subgruppe. Markedsoptaget præsenteres i procent. Ved at gange markedsoptaget med det totale antal patienter inden for de forskellige LDL-opstartskriterier (præsenteret i første del af budgetkonsekvenserne) kan antal patienter udregnes pr. år. Antallet af patienter vil angive, hvor mange patienter der under det pågældende LDL-niveau, og i det pågældende år, forventes at blive behandlet med PCSK9-hæmmere.

### 3.3 HeFH-subpopulationen (både primær og sekundær)

I Tabel 13 ses estimering af nuværende patientantal i HeFH-subpopulationen dækkende både primær forebyggelse og patienter i sekundær forebyggelse. I Danmark bliver kun 10 % af patienterne med HeFH diagnosticeret, mens denne andel udgør hhv. 40 og 70 % i Norge og Holland. Hvis diagnosticeringen forbedres, er der derfor en betydelig ubehandlet reserve og mulighed for tilvækst i denne patientpopulation. Der foregår i regionalt regi et projekt med at forbedre diagnostikken, hvor ambitionen i Danmark over de næste 10 år er at diagnosticere alle HeFH-patienter. Målet er således at opspore 1/10 af patienterne pr. år, hvilket vil betyde, at der kan ske en 5-dobling af patientgrundlaget over de næste 5 år. Derudover betyder den nye indsats med tidlig diagnostik, at der forventes en markant ændring ift. fordelingen af de forebyggende indsatser. Hvis patienterne opspores og diagnosticeres tidligt, vil behandlingen således flyttes fra overvejende sekundær forebyggelse til primær forebyggelse. Implementeringen af de initiativer, der skal muliggøre den forbedrede diagnostik forventes at blive igangsat pr. 1. juli 2020. Der er oprettet en RKKP-database, hvor der er fastsat mål om diagnosticering af 2.400 patienter pr. år.[15] HeFH-patientgruppen har indtil nu været den højest prioriterede subpopulation til PCSK9-behandling, og markedsoptaget har været højt sammenlignet med de øvrige subpopulationer. Behandlingsbarriererne vurderes lave, mens der måske kan forekomme kapacitetsproblemer ved et stærkt øget optag af patienter over de næste år.

**Tabel 13: Estimering af nuværende patientantal samt markedsandel i HeFH-subpopulationen**

Element	Andel	Antal patienter	Kilde
<b>Nuværende patientgrundlag</b>			
HeFH-prævalens (estimeret)*	100 %	25.000	DCS FH holdningspapir [16]
Nuværende andel diagnosticerede patienter*	10 %	2.500	Specialistestimat
<b>Primær HeFH, nuværende patientgrundlag</b>			
Primær forebyggelse – Nuværende andel diagnosticerede patienter*	20 %	500	Specialistestimat



HeFH-patienter med LDL-niveau $\geq 3,5$ mmol/l	50 %	250	ODESSEY FH 1 og 2 [17], specialistestimat
Nuværende markedsandel	63 %	157	Estimat baseret på markedsanalyse [14]
<b>Sekundær HeFH, nuværende patientgrundlag</b>			
Sekundær forebyggelse –	80 %	2.000	Specialistestimat
Nuværende andel diagnosticerede patienter*			
HeFH-patienter med LDL-niveau $\geq 3,0$ mmol/l	70 %	1400	ODESSEY FH 1 og 2 [17], specialistestimat
Nuværende markedsandel	45 %	630	Estimat baseret på markedsanalyse [14]

\*Der antages at være ca. 25.000 danskere med HeFH, men det er kun 10 %, der er diagnosticerede. Det antages, at 20 % er i primær forebyggelse, og 80 % er i sekundær forebyggelse i dag, men fordelingen forventes at blive omvendt fremadrettet.

Af Tabel 13 ses det, at 20 % af de 2.500 diagnosticerede patienter i dag antages at være primære HeFH-patienter, mens de øvrige 80 % antages at være sekundære HeFH-patienter. For de primære HeFH-patienter, som er diagnosticeret (500 patienter), vil 50 % have et LDL  $\geq 3,5$  mmol/l. Det er dog kun 157 patienter, som i dag rent faktisk er i behandling med PCSK9-hæmmere. Den samme tendens gør sig gældende for HeFH-patienter i sekundær forebyggelse. Selvom 1.400 patienter reelt kunne blive tilbudt behandling med PCSK9-hæmmere ved det gældende LDL-opstartskriterie, er det kun 630 patienter, som rent faktisk får behandlingen.

### 3.3.1 Estimering af patientantal og markedsandel i HeFH, primær forebyggelse

For at fremskrive antallet af HeFH-patienter i primær forebyggende behandling og estimere budgetomkostningerne ved forskellige LDL-opstartskriterier anvendes nedenstående fordeling af patienter i Tabel 14.

De nuværende opstartskriterier for HeFH-patienter i primær forebyggelse er hhv.  $\geq 3,5$  mmol/l ved  $\geq 2$  risikofaktorer samt  $\geq 4$  mmol/l ved  $< 2$  risikofaktorer. Fagudvalget har i udkastet til den nye behandlingsvejledning fastholdt opstartskriterierne.

**Tabel 14: Estimering af fremadrettet patientantal i primær HeFH-subpopulation og fordeling pr. LDL-niveau**

Element	Andel	Antal patienter	Kilde
<b>Diagnostisk patientgrundlag</b>			
HeFH-prævalens (estimeret)	100 %	25.000	DCS FH holdningspar[16]



Nuværende andel diagnosticerede patienter	10 %	2.500	Specialistestimat
Andel diagnosticerede patienter pr. år fremadrettet	NA	2400	Specialistestimat
<b>Primær HeFH, fremadrettet årligt patientgrundlag</b>			
Primær forebyggelse –	80 %	1920	Specialistestimat
Nuværende andel diagnosticerede patienter*			
LDL-niveau $\geq 4,0$ mmol/l*	30 %	576	ODYSSEY FH1 & FH2 [17], specialistestimat
Andel med $\geq 1$ risikofaktorer ved $4,0$ mmol/L <sup>1</sup>	90 %	518	Specialistestimat
LDL-niveau $\geq 3,5$ mmol/L**	50 %	960	ODYSSEY FH1 & FH2 [17], specialistestimat
Andel med $\geq 2$ risikofaktorer og med LDL-C = $3,5-4,0$ mmol/L***	60 %	230	Specialistestimat
Samlet årlig patientpopulation ved nuværende opstartskriterier $3,5-4,0$ mmol/l	NA	748	Specialistestimat

\*  $\geq 4$  mmol/l ved  $\geq 1$  risikofaktorer (nuværende opstartskriterie).

\*\*  $\geq 3,5$  mmol/l ved  $\geq 2$  risikofaktorer (nuværende opstartskriterie).

\*\*\* Af de 960, der er kandidater ved  $\geq 3,5$  mmol/L, fratrækkes gruppen på 576, der er  $\geq 4,0$  mmol/L, ellers vil de patienter, der er  $\geq 4,0$  mmol/L, tælle dobbelt i patientgrundlaget.

<sup>1</sup> Hvor der er behov for at gøre mere end én antagelse for at estimere antallet af patienter, der er kandidater til behandlingen, da tager %-estimatet udgangspunkt i det ovenstående tal. I dette tilfælde tager de 90 % med  $\geq 1$  risikofaktorer udgangspunkt i de 576 patienter, der har et LDL-C  $\geq 4,0$  mmol/l. Samme princip er anvendt i alle beregninger.

### 3.3.2 Budgetkonsekvensanalyse for HeFH-patienter, primær forebyggelse

Tabel 15 viser budgetkonsekvensanalysen, som angiver, hvad budgetomkostninger til PCSK9-hæmmerne vil være over fem år. Det ses af tabellen, hvad budgetudviklingen vil være, hvis det nuværende opstartskriterie på hhv.  $\geq 3,5$  mmol/l ved  $\geq 2$  risikofaktorer samt  $\geq 4$  mmol/l ved  $< 2$  risikofaktorer fastholdes. Selvom opstartskriterierne fastholdes, vil budgetomkostningerne alligevel falde i denne patientpopulation, da den vægtede gennemsnitspris pr. patient ved at anbefale fagudvalgets forslag til opstartskriterier vil falde, hvis opstartskriterierne sænkes i de øvrige subgrupper, og flere dermed kommer i behandling. Derfor vises også de inkrementelle budgetomkostninger ved at godkende fagudvalgets forslag til opstartskriterier.



**Tabel 15: Primær forebyggelse hos HeFH-patienter. Tabellen viser markedsandel, patientantal samt budgetomkostninger, hvis opstartskriterierne bibeholdes, samt hvis fagudvalgets opstartskriterier accepteres**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Nuværende forslag <math>\geq 4</math> og <math>\geq 3,5</math> mmol/L</b>					
Markedsoptag	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Patientantal PCSK9	681	1205	1729	2254	2778
Udvikling af budgetomkostninger til PCSK9-hæmmere	■	■	■	■	■
[Mio. DKK]					
<b>Fagudvalgets forslag <math>\geq 4</math> og <math>\geq 3,5</math> mmol/L (ingen ændring ift. nuværende)</b>					
Markedsoptag	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Patientantal PCSK9	681	1205	1729	2254	2778
Inkrementel budgetomkostning fra nuværende kriterier til fagudvalgets forslag til sænkning af LDL-opstartskriterierne [Mio. DKK]*	■	■	■	■	■

\*Pga. det mængdebaserede udbud bliver den gennemsnitlige pris pr. pen lavere, selvom opstartskriteriet fastholdes, hvis opstartskriterierne sænkes i de andre subpopulationer, og der dermed kommer flere patienter i behandling.

Af Tabel 15 ses det, at ved fastholdelse af nuværende kriterier forventes der i år 1 en udgift på ■ DKK, mens udgiften er ■ DKK i år 5. Den store stigning hænger sammen med forventningen om implementering af en ny strategi for opsporing og diagnosticering, der er beskrevet i ovenstående. Betinget af, om Rådet godkender samtlige af fagudvalgets forslag til LDL-opstartskriterier, vil prisen også falde for primær HeFH, til trods for, at fagudvalget ikke ønsker at sænke disse opstartskriterier. Det er dog minimalt, hvor meget mere budgetomkostningerne falder, i år 1 vil omkostningerne kun falde med ■ DKK.

### 3.3.3 Estimering af patientantal og markedsandel i HeFH, sekundær forebyggelse

I nedenstående Tabel 15 vil patientantal, markedsandel og budgetkonsekvenser for patienter med HeFH i sekundær forebyggelse blive præsenteret. På nuværende tidspunkt antages det, at 80 % af de diagnosticerede HeFH-patienter tidligere har haft et CV-event og derfor er kandidater til sekundær forebyggelse, jf. Tabel 13. I nedenstående Tabel 16 angives det fremadrettede patientoptag for sekundær HeFH, hvilket ændres fra nuværende 80 % til 20 % fremadrettet. Dette skyldes tiltagene i forhold til opsporing af HeFH-patienter, hvormed det er forventeligt, at langt flere primære HeFH-patienter diagnosticeres, og



dermed vil der være relativt færre sekundære HeFH-patienter. I Tabel 16 fremgår det ligeledes, hvordan de fremadrettede 20 % diagnosticerede sekundære HeFH-patienter fordeles sig inden for de forskellige LDL-opstartskriterier.

**Tabel 16: Estimering af fremadrettet patientantal i HeFH-subpopulationen og fordeling pr. LDL-niveau**

Element	Andel	Antal patienter	Kilde
<b>Diagnostisk patientgrundlag</b>			
HeFH-prævalens (estimeret)	100 %	25.000	DCS FH holdningspapir[16]
Nuværende andel diagnosticerede patienter	10 %	2.500	Specialistestimat
Andel diagnosticerede patienter pr. år fremadrettet	NA	2.400	Specialistestimat
<b>Sekundær HeFH, fremadrettet årligt patientgrundlag</b>			
Andel fremadrettet i sekundær forebyggelse	20 %	480	Specialistestimat
LDL-niveau $\geq$ 4,0 mmol/l	30 %	144	ODYSSEY FH1 & FH2[17], specialistestimat
LDL-niveau $\geq$ 3,5 mmol/l	50 %	240	ODYSSEY FH1 & FH2[17], specialistestimat
LDL-niveau $\geq$ 3,0 mmol/l (nuværende kriterier)	70 %	336	ODYSSEY FH1 & FH2[17], specialistestimat
LDL-niveau $\geq$ 2,6 mmol/l (fagudvalgets kriterier)	85 %	408	ODYSSEY FH1 & FH2[17], specialistestimat

### 3.3.4 Budgetkonsekvensanalyse for HeFH patienter, sekundær forebyggelse

Tabel 17 viser budgetkonsekvensanalysen. Det ses af tabellen, hvad budgetudviklingen vil være, hvis det nuværende opstartskriterie på 3,0 mmol/l fastholdes, mens der for de ændrede opstartskriterier på 2,6 mmol/l (fagudvalgets forslag) er vist de inkrementelle budgetomkostninger. Patientantallet er udregnet på baggrund af det fremtidige antal patienter, der antages at blive diagnosticeret til sekundære HeFH-patienter (20 %). Af disse antages et markedsopslag på 70 % pr. år, hvilket er forventeligt i forhold til de nye tiltag angående opsporing. Af patientantallet i Tabel 17 indgår også de nuværende patienter i behandling. Det bemærkes, at der er en ekstra patienttilvækst fra det nuværende patientantal på 630 til 1.299 patienter i år 1 i forhold til tilvæksten de øvrige år. Det skyldes, at det antages, at der i år 1, udover de nydiagnosticerede patienter, også tilskrives en





”restgruppe” på 360 af de nuværende diagnosticerede patienter, der også kommer i behandling inden for det første år grundet et højere antaget markedsoptag (70 % fremadrettet mod 45 % nuværende). Patientantallet er yderligere akkumulerende over de fem år.

**Tabel 17: Sekundær forebyggelse hos HeFH-patienter. Viser markedsandel, patientantal samt budgetomkostninger, hvis opstartskriteriet ændres til fagudvalgets forslag på  $\geq 2,6$  mmol/l, samt såfremt kriteriet fastholdes**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>LDL <math>\geq 2,6</math> mmol/l (fagudvalgets forslag)</b>					
Markedsoptag	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Patientantal PCSK9	1.266	1.551	1.837	2.122	2.408
Inkrementel budgetomkostning fra 3,0 til 2,6 mmol/l	■	■	■	■	■
[Mio. DKK]					
<b>LDL <math>\geq 3,0</math> mmol/l (nuværende kriterie)</b>					
Markedsoptag	70 %	70 %	70 %	70 %	70 %
Patientantal PCSK9	1.215	1.450	1.686	1.921	2.156
Udvikling af budgetomkostninger til PCSK9-hæmmere	■	■	■	■	■
[Mio. DKK]					

Budgetkonsekvensanalysen viser en større udgift til behandling af HeFH-patienter i sekundær forebyggelse i forhold til patienter i primær forebyggelse i det første år, hvorefter dette vender. Dette hænger sammen med den beskrevne strategi for opsporing og diagnosticering, der forventes at vende behandlingen fra sekundær til primær forebyggelse for HeFH-patienter. Hvis nuværende kriterier fastholdes, stiger udgiften fra ■ DKK i år 1 til ■ DKK i år 5. Hvis Rådet accepterer fagudvalgets forslag til et lavere opstartskriterie ( $\geq 2,6$  mmol/l), vil udgiften i år 1 skulle tillægges ■ DKK, mens udgiften i år 5 vil skulle tillægges ■ DKK.

## 3.4 AKS-subpopulationen

### 3.4.1 Estimering af patientantal og markedsandel

AKS-patienter har få barrierer for PCSK9-behandling, da de behandles på kardiologiske afdelinger. Dog har disse patienter ikke været prioriteret til PCSK9-behandling, der fortrinsvis har været reserveret til de polyvaskulære- og HeFH-patienter. Dette forventes at forsatte. For AKS-patienter gælder det, at en stor andel umiddelbart efter behandling af



deres AKS bliver sendt til primærsektoren uden anden rehabilitering og ser derfor ikke en specialist. Denne andel kan derfor ikke få PCSK9-behandling. Den andel, der kan få PCSK9-behandling, er således de patienter, der indgår i rehabiliteringsforløb på en kardiologisk afdeling med henblik på optimering af deres kolesterolsænkende behandling. Optimering af behandling vil tage op til ca. et år, hvorefter PCSK9-hæmmere kan blive relevant, hvis de trods optimeret standardbehandling ikke er i mål i forhold til LDL-niveau. For patienter med deres første AKS forventes der at være et betydeligt potentiale for optimering af standard kolesterolsænkende behandling i form af højdosis statin og ezetimib, hvilket vil bringe mange i mål.

I Tabel 18 er der vist udregninger for at sandsynliggøre det årlige patientgrundlag med AKS-patienter samt andelen, der falder inden for de forskellige LDL-opstartskriterier på hhv.  $\geq 3,0$  og  $\geq 2,6$ .

**Tabel 18: Estimering af nuværende patientantal samt markedsandel i AKS-subpopulationen**

Element	Andel	Antal patienter	Kilde
Incidens	100 %	16.305	Hjertetal.dk 2015[18]
Andel i rehabilitering	45 %	7.337	Dansk Hjerterehabiliteringsdatabase[19]
Andel, som fortsat er i rehabilitering $\geq 1$ år	57 %	4.182	Dansk Hjerterehabiliteringsdatabase[19]
Andel AKS patienter med LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l (nuværende markedsandel)	17 %	711	Markedsanalyse[14]
Andel AKS patienter med LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l	25 %	1.046	Antagelse
Nuværende i behandling med PCSK9-hæmmere		117	Estimat baseret på det totale antal patienter i behandling med PCSK9-hæmmere[14]

Af Tabel 18 fremgår det desuden, at selvom lægerne på nuværende tidspunkt, med et opstartskriterie på  $\geq 3,0$  mmol/l, kunne behandle 711 patienter pr. år, så er der kun 117 nuværende patienter i behandling med PCSK9-hæmmere. Den nuværende reelle markedsandel udgør altså kun ca. 3 % af den årlige andel af patienter, der falder inden for opstartskriteriet og dette til trods for, at behandlingen med PCSK9-hæmmere har været tilgængelig i tre år.

### 3.4.2 Budgetkonsekvensanalyse

Tabel 19 viser budgetkonsekvensanalysen. Det ses af tabellen, hvad budgetudviklingen vil være, hvis det nuværende opstartskriterie på 3,0 mmol/l fastholdes, mens der for de ændrede opstartskriterier på 2,6 mmol/l (fagudvalgets forslag) er vist de inkrementelle



budgetomkostninger. I tabellen fremgår desuden det procentvise markedsoptag inden for hvert LDL-opstartskriterie.

**Tabel 19: AKS-patienter. Viser markedsandel, patientantal samt budgetomkostninger, hvis opstartskriteriet ændres til  $\geq 2,6$  mmol/l, samt hvis kriteriet fastholdes ( $\geq 3,0$  mmol/l)**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>LDL <math>\geq 2,6</math> mmol/l (fagudvalgets forslag)</b>					
Markedsoptag	13 %	14 %	16 %	18 %	20 %
Patientantal PCSK9	248	399	570	760	971
Inkrementel budgetomkostning fra 3,0 til 2,6 mmol/l	■	■	■	■	■
[Mio. DKK]					
<b>LDL <math>\geq 3,0</math> mmol/l (nuværende kriterie)</b>					
Markedsoptag	13%	14 %	16 %	18 %	20 %
Patientantal PCSK9	206	309	425	555	698
Udvikling af budgetomkostninger til PCSK9-hæmmere	■	■	■	■	■
[Mio. DKK]					

Hvis opstartskriteriet for behandling med PCSK9-hæmmere fastholdes, ses det af Tabel 19, at der under alle omstændigheder vil være en stigning i budgetomkostningerne over fem år, hvilket skyldes et forventet øget markedsoptag, hvor man i år 1 skal betale ■■■■■ DKK for at behandle 206 patienter med PCSK9-hæmmere, mens man i år 5 skal betale ■■■■■ DKK for at behandle 698 patienter med PCSK9-hæmmere. De inkrementelle budgetomkostninger ved at sænke opstartskriteriet resulterer i en stigning i budgetomkostninger. Hvis opstartskriteriet sænkes til fagudvalgets forslag på  $\geq 2,6$  mmol/l, ses det af tabellen, at man i år 1 skal betale ■■■■■ DKK mere end de i forvejen ■■■■■ DKK, som man forventer i år 1 ved fastholdelse af kriteriet. Ligeledes skal man i år 5 tillægge yderligere ■■■■■ DKK til de i forvejen forventelige ■■■■■ DKK, som forventes ved fastholdelse af kriteriet.



## 3.5 Polyvaskulær sygdom, subpopulationen

### 3.5.1 Estimering af patientantal og markedsandel

Polyvaskulære patienter har forskelligartede barrierer for PCSK9-behandling afhængigt af, hvilket tidligere CV-event de har haft, og hvilket der udgør deres andet CV-event. De patienter, der bliver polyvaskulære, som følge af at deres andet event er en iskæmisk apopleksi eller at de udvikler kritisk PAD, har større barrierer ift. at komme i PCSK9-behandling. Dette skyldes, at det i meget høj grad vil afhænge af den enkelte karkirurg eller neurologers interesse og viden om kolesterolsænkende behandling.

Neurologer kan udskrive PCSK9-hæmmere men har aktuelt ingen rehabilitering og ringe fokus på kolesterolsænkende behandling. Karkirurger, der behandler kritisk PAD, kan ikke udskrive PCSK9-hæmmere. Både karkirurger og neurologer henviser i dag i meget ringe grad patienterne til en lipidklinik med henblik på optimering og PCSK9-behandling.

Patienter, der bliver polyvaskulære som følge af et AKS-event, vil have lavere barrierer for behandling end de øvrige polyvaskulære patienter, da de behandles på kardiologisk afdeling. For AKS-patienter sker rehabiliteringen for 45 %. Denne andel antages at være 30 % for de polyvaskulære pga. de ovenstående barrierer.

I Tabel 20 er der vist udregninger for at sandsynliggøre det årlige patientgrundlag for polyvaskulære patienter samt andelen, der falder inden for LDL-opstartskriterierne på hhv. 3,0 og 2,6 mmol/l.

**Tabel 20: Estimeringen af subpopulationen polyvaskulære**

Element	Andel	Antal patienter	Kilde
Incidens	NA	18.564	Hjertetal.dk 2015[18]
1-års overlevelse	82 %	15.175	Hjertetal.dk 2015[18]
Andel med IHS*+stroke og IHS*+PAD	30 %	4.553	Antagelse
Andel i rehabilitering	30 %	1.366	Specialistestimat
Andel som fortsat er i rehabilitering $\geq$ 1 år	57 %	779	Specialistestimat
Andel polyvaskulære patienter med LDL-C $\geq$ 3,0 mmol/l	17 %	132	Antaget samme fordeling som AKS
Andel polyvaskulære patienter med LDL-C $\geq$ 2,6 mmol/l	25 %	195	Antaget samme fordeling som AKS
Nuværende patienter i behandling med PCSK9-hæmmere		205	Estimat baseret på nuværende totale antal patienter i behandling med PCSK9-hæmmere[14]

\*IHS = iskæmisk hjertekarsygdom, dvs. tidligere AKS-event.



Af Tabel 20 fremgår det, at der ved det nuværende opstartskriterie på  $\geq 3,0$  mmol/l kan behandles 132 nye patienter årligt, og det nuværende patientgrundlag er ca. 205 patienter i behandling med PCSK9-hæmmere. Der synes således at have været en høj grad af fokus på disse patienter fremfor AKS-patienterne. Dette kan skyldes, at de polyvaskulære patienter har en højere absolut risiko for fremtidige CV-events, end AKS-patienter har. Det estimerede markedsoptag er derfor også væsentligt højere end for AKS-patienterne.

### 3.5.2 Budgetkonsekvensanalyse

Tabel 21 viser budgetkonsekvensanalysen. Det ses af tabellen, hvad budgetudviklingen vil være, hvis det nuværende opstartskriterie på 3,0 mmol/l fastholdes, mens der for de ændrede opstartskriterier på 2,6 mmol/l (fagudvalgets forslag) er vist de inkrementelle budgetomkostninger. I tabellen fremgår desuden det procentvise markedsoptag inden for hvert LDL-opstartskriterie.

**Tabel 21: Polyvaskulære patienter. Tabellen viser markedsandel, patientantal samt budgetomkostninger, hvis opstartskriteriet ændres til  $\geq 2,6$  mmol/l, og hvis kriteriet fastholdes (dvs. nuværende 3,0 mmol/l)**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>LDL <math>\geq 2,6</math> mmol/l (fagudvalgets forslag)</b>					
Markedsandel	15 %	20 %	25 %	30 %	35 %
Patientantal PCSK9	234	273	322	380	448
Inkrementel budgetomkostning fra 3,0 til 2,6 mmol/l	■	■	■	■	■
[Mio. DKK]					
<b>LDL <math>\geq 3,0</math> mmol/l (nuværende kriterie)</b>					
Markedsandel	15 %	20 %	25 %	30 %	35 %
Patientantal PCSK9	225	251	284	324	370
Budgetudvikling for PCSK9-hæmmere	■	■	■	■	■
[Mio. DKK]					

Hvis opstartskriteriet for behandling med PCSK9-hæmmere fastholdes, ses det af Tabel 21, at der under alle omstændigheder vil være en stigning i budgetomkostningerne, hvilket skyldes et forventet øget markedsoptag, hvor man i år 1 skal betale ■ DKK for at behandle 225 patienter med PCSK9-hæmmere, mens man i år 5 skal betale ■ DKK for at behandle 370 patienter med PCSK9-hæmmere. De inkrementelle budgetomkostninger ved at sænke opstartskriteriet til fagudvalgets forslag resulterer i en stigning i budgetomkostninger. Her skal man i år 1 betale ■ DKK mere end de i forvejen ■ DKK, som man forventer i år 1 ved fastholdelse af kriteriet. Ligeledes skal man i år 5 tillægge yderligere ■ DKK til de i forvejen forventelige ■ DKK, som forventes ved fastholdelse af kriteriet i år 5.



## 3.6 Diabetes-subpopulationen

### 3.6.1 Estimering af patientantal og markedsandel

Andelen af diabetes type 1-patienter, der ses af en specialist, er høj (op mod 90 %), hvorimod størstedelen af type 2-patienter går i primærsektoren. Det vil kun være type 2-patienter, som behandles af endokrinologer på ambulatorier eller patienter, som henvises til lipidklinikker, som har mulighed for at komme i behandling med PCSK9-hæmmere.

De nuværende retningslinjer inden for diabetes anbefaler, at patienterne får en moderat potent statin (f.eks. simvastatin 40 mg), men at dosis øges, hvis behandlingsmålet ikke nås.

Til trods for, at den nuværende RADS-behandlingsvejledning tillader behandling af diabetespatienter uden manifest kardiovaskulær sygdom med PCSK9-hæmmere, er der kun ganske få af disse patienter, der i dag behandles med PCSK9-hæmmere. Det kan skyldes, at kun diabetespatienter med manifesterende kardiologiske problemstillinger bliver henvist til en lipidklinik med henblik på optimering af kolesterolsænkende behandling.

Størstedelen af de diabetespatienter, der i dag bliver behandlet med PCSK9-hæmmere, vil falde under de øvrige subpopulationer, da de udover at være diabetespatienter f.eks. også er AKS- eller HeFH-patienter.

Da diabetespatienter uden kardiovaskulær sygdom (primær forebyggelse) er nævnt i behandlingsvejledningen som diabetespatienter med mikro-/makroalbuminuri, vil der blive tilføjet en budgetkonsekvensanalyse baseret på diabetespatienter uden kardiovaskulær sygdom. Her antages det, at diabetespatienters kardiovaskulære risiko svarer til subpopulationen "AKS  $\geq$  1 år" i modellen. Dette er baseret på et klinisk studie[20], der viser, at risikoen for kardiovaskulære hændelser er den samme for hhv. en patient med tidligere MI og en patient med type 2-diabetes uden tidligere CV-events. Det skal bemærkes, at dette ikke er gældende for diabetes type 1-patienter, der ofte diagnosticeres meget unge og har en lav absolut risiko for kardiovaskulære hændelser. En klinisk ekspert fra fagudvalget har vurderet, at der vil forekomme et stigende forbrug af PCSK9-hæmmere til diabetespatienter uden kardiovaskulær sygdom, så markedsoptaget forventes at udgøre 60 % efter de næste fem år.

I Tabel 22 vises estimering af patientantal for type 2-diabetes.

**Tabel 22: Type 2-diabetes: Estimering af nuværende patientantal samt markedsandel**

Element	Andel	Antal patienter	Kilde
Incidens	100 %	14.175	Diabetesforeningen[21]
Prævalens	100 %	234.675	Diabetesforeningen[21]
Set af specialist	15 %	35.201	Specialistestimat



Følges regelmæssigt af specialist	40 %	14.178	Specialistestimat
Patienter i optimeret statinbehandling	25 %	3.545	Specialistestimat
Patienter med mikro/makroalbuminuri	50 %	1.772	Specialistestimat
Andel med LDL $\geq$ 3,5	5 %	88	Specialistestimat
Nuværende markedsandel ved LDL $\geq$ 3,5	20 %	18	Estimat baseret på markedsanalyse[14]

For at fremskrive antallet af patienter og estimere budgetomkostninger ved forskellige LDL-opstartskriterier anvendes nedenstående fordeling af patienter pr. LDL-niveau, jf. Tabel 23 inden for hvert LDL-opstartskriterie.

**Tabel 23: Estimering af andel type 2-diabetes-patienter med mikro-/makroalbuminuri, der er kandidater til PCSK9-behandling ved LDL-niveauerne 3,0 og 3,5 mmol/l**

LDL-niveau	Andel	Antal patienter	Kilde
LDL-niveau $\geq$ 3,5 mmol/l	5 %	88	Specialistestimat
LDL-niveau $\geq$ 3 mmol/l	10 %	177	Dansk Diabetes Database (3,1 mmol/l)[22]

### 3.6.2 Budgetkonsekvensanalyse

Tabel 24 viser budgetkonsekvensanalysen. Det ses af tabellen, hvad budgetudviklingen vil være, hvis det nuværende opstartskriterie på 3,5 mmol/L fastholdes, og de inkrementelle budgetomkostninger sænkes til fagudvalgets forslag på 3,0 mmol/l. I tabellen fremgår desuden det procentvise markedsoptag.

**Tabel 24: Diabetespatienter. Viser markedsandel, patientantal samt budgetomkostninger, med samme opstartskriterie som nuværende behandlingsvejledning på  $\geq$  3,5 mmol/l og hvis patienter behandles ved  $\geq$  3 mmol/l**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>LDL <math>\geq</math> 3,0 mmol/l (fagudvalgets forslag)</b>					
Markedsoptag	30 %	38 %	46 %	54 %	62 %
Patientantal PCSK9	56	72	87	102	117
Inkrementel budgetomkostning fra 3,5 til 3,0 mmol/l	■	■	■	■	■
[Mio. DKK]					



LDL $\geq$ 3,5 mmol/l (nuværende kriterie)					
Markedsandel	30 %	38 %	46 %	54 %	62 %
Patientantal PCSK9	28	36	43	51	58
Budgetudvikling for PCSK9-hæmmere	■	■	■	■	■
[Mio. DKK]					

Hvis opstartskriteriet for behandling med PCSK9-hæmmere fastholdes (3,5 mmol/l), ses det af tabel 24 at der under alle omstændigheder vil være en stigning i budgetomkostningerne over de fem år, hvilket skyldes et forventet øget markedsoptag. Her skal man i år 1 betale ■ DKK for at behandle 28 patienter med PCSK9-hæmmere, mens man i år 5 skal betale ■ DKK for at behandle 58 patienter med PCSK9-hæmmere. De inkrementelle budgetomkostninger ved at sænke opstartskriteriet til 3,0 mmol/l resulterer i, at man i år 1 skal betale ■ mere end de i forvejen ■ DKK, som man forventer i år 1 ved fastholdelse af kriteriet, stigningen skyldes et øget patientoptag ved 3,0 mmol/l.

### 3.7 Iskæmisk apopleksi-subpopulationen

Patienter med iskæmisk apopleksi samt TCI-patienter kommer aktuelt ikke i behandling med PCSK9-hæmmere, da neurologer ikke har rehabilitering og ringe fokus på kolesterolsænkende behandling. Derudover tillader den nuværende RADS-behandlingsvejledning ikke at behandle iskæmisk apopleksi samt TCI-patienter uden andre risikofaktorer, herunder diabetes og polyvaskulær sygdom. For de neurologiske patienter med risikofaktorer er det nuværende opstartskriterie 3,5 mmol/l. Patienter med apopleksi og iskæmisk hjertesygdom (polyvaskulære patienter) eller diabetes *kan* henvises til kardiologer men bliver det kun i ringe omfang.

Størstedelen af patienter med apopleksi/TCI udskrives hurtigst muligt til opfølgning hos egen læge. Det betyder, at de ikke er i ambulant kontrol hos en specialist og derfor ikke bliver kandidater til PCSK9-behandling. Den nuværende behandlingsstruktur tillader derfor kun i ringe grad, at patienter med iskæmisk apopleksi samt TCI-patienter kommer i behandling. Hvis fagudvalgets forslag til opstartskriterier accepteres, vil apopleksi/TCI uden yderligere risikofaktorer blive kandidater til PCSK9-hæmmerne, og dermed vil der være mulighed for, at neurologerne henviser disse patienter til lipidklinikkerne. Derfor vurderes markedsoptaget også at være relativt lavt for disse patienter, da behandlingen i høj grad vil afhænge af den enkelte neurologs kendskab til lipidsænkende behandling og mulighed for henvisning til lipidklinikkerne.

De opstartskriterier, der er foreslået af fagudvalget, baserer sig på en todeling af iskæmiske apopleksi- samt TCI-patienter:





1. De hændelser, der ætiologisk vurderes at have udgangspunkt i *storkarsyge*, er højrisikopatienter, og fagudvalget foreslår et opstartskriterie på 2,6 mmol/l.
2. De hændelser, der ætiologisk vurderes at have udgangspunkt i *småkarsyge*, er i lavere risiko end patienter med storkarsyge. Her foreslår fagudvalget derfor et opstartskriterie på 3,0 mmol/l. Det nuværende opstartskriterie er 3,5 mmol/l, hvis de har yderligere risikofaktorer.

### 3.7.1 Estimering af patientantal og markedsandel for patienter med høj risiko (storkarsyge)

I Tabel 25 vises de antagelser, der ligger til grund for estimering af patientantal for iskæmisk apopleksi og TCI-patienter på basis af storkarsyge.

**Tabel 25: Estimering af nuværende patientantal samt markedsandel for iskæmisk apopleksi og TCI-patienter på basis af storkarsyge, opstartskriterie  $\geq 2,6$  mmol/l**

Element	Andel	Antal patienter	Kilde
Prævalens apopleksi	100 %	90.000	Hjernesagen.dk[23]
Incidens apopleksi	100 %	11.885	Dansk Apopleksiregister, Årsrapport 2018[24]
Andel med iskæmisk apopleksi	85 %	10.051	Hjernesagen.dk[23]
Incidens TCI	100 %	3.961	Dansk Apopleksiregister, Årsrapport 2018[24]
Andel, hvor IS/TCI vurderes på aterosklerotisk basis med storkarsygdom	25 %	3.503	Specialistestimat
Andel, som er i live efter 1 år	70 %	2.452	Hjernesagen.dk [23], specialist estimat
Andel <b>uden</b> polyvaskulær sygdom	70 %	1.716	Specialistestimat
Henvist til lipidklinik	30 %	515	Specialistestimat
Fortsat i rehabilitering $\geq 1$ år	57 %	294	Antaget samme andel som AKS
Andel IS-patienter med LDL $\geq 3,0$ mmol/l	17 %	50	Antaget samme andel som AKS
Andel IS-patienter med LDL $\geq 2,6$ mmol/l	25 %	74	Antaget samme andel som AKS
Antal patienter, som på nuværende tidspunkt er i behandling med PCSK9-hæmmere*	0 %	0	Estimat baseret på alle nuværende patienter i behandling med PCSK9-hæmmere[14]



\*De nuværende kriterier tillader ikke behandling af patienter med iskæmisk apopleksi, med mindre de har polyvaskulær sygdom eller diabetes. Disse patienter er medregnet under hhv. diabetes- eller polyvaskulære patienter.

### 3.7.2 Budgetkonsekvensanalyse for patienter med høj risiko (storkarsyge)

Med udgangspunkt i ovenstående tabels estimer af patientantal samt antagelser for markedsoptag pr. år i de næste fem år, kan patientantallet udregnes pr. år for de tre LDL-niveauer, se Tabel 26. Da subpopulationen ikke indgår i RADS-behandlingsvejledningen, er der på nuværende tidspunkt intet gældende opstartskriterie. De inkrementelle omkostninger tager udgangspunkt i et opstartskriterie på 3,0 mmol/l.

**Tabel 26: Iskæmisk apopleksi- og TCI-patienter med høj risiko (storkarsyge). Tabellen viser markedsandel, patientantal samt budgetomkostninger ved fagudvalgets forslag til opstartskriterie (2,6 mmol/l)**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>LDL <math>\geq</math> 2,6 mmol/l (fagudvalgets forslag)</b>					
Markedsoptag	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %
Patientantal PCSK9	7	22	44	73	110
Budgetudvikling for PCSK9-hæmmere	■	■	■	■	■
[Mio. DKK]					

Da denne patientpopulation på nuværende tidspunkt ikke behandles med PCSK9-hæmmere eller nævnes i den nuværende RADS-behandlingsvejledning, vil der ikke være nogen budgetudvikling, med mindre Rådet godkender fagudvalgets udkast til en ny behandlingsvejledning.

### 3.7.3 Estimering af patientantal og markedsandel for patienter med lav risiko (småkarsyge)

I Tabel 27 ses de antagelser, der ligger til grund for estimering af patientantal for iskæmisk apopleksi og TCI-patienter på basis af småkarsyge. For iskæmisk apopleksi/TCI-patienter med risikofaktorer på basis af småkarsyge er nuværende opstartskriterie 3,5 mmol/l. Der er ikke muligt at identificere patientantal inden for dette opstartskriterie, hvorfor 3,0 mmol/l anvendes i stedet.

**Tabel 27: Estimering af nuværende patientantal samt markedsandel for iskæmisk apopleksi og TCI-patienter på basis af småkarsyge, opstartskriterie  $\geq$  3,0 mmol/l**

Element	Andel	Antal patienter	Kilde
Prævalens	100 %	90.000	Hjernesagen.dk [23]



Incidens	100 %	11.885	Dansk Apopleksiregister, Årsrapport 2018[24]
Andel med iskæmisk apopleksi	85 %	10.051	Hjernesagen.dk [23]
Incidens TCI	100 %	3.961	Dansk Apopleksiregister, Årsrapport 2018 [24]
Andel, hvor IS/TCI vurderes på aterosklerotisk basis med småkarsyge	35 %	4.904	Specialistestimat
Andel, som er i live efter 1 år	70 %	3.433	Hjernesagen.dk[23], specialistestimat
Andel <b>uden</b> polyvaskulær sygdom	70 %	2.403	Specialistestimat
Henvist til lipidklinik	30 %	721	Specialistestimat
Fortsat i rehabilitering ≥ 1 år	57 %	411	Antaget samme andel som AKS
Andel IS-patienter med LDL-C ≥ 3,0 mmol/l	17 %	70	Antaget samme andel som AKS
Antal patienter, som på nuværende tidspunkt er i behandling med PCSK9-hæmmere*	0 %	0	Estimat baseret på alle nuværende patienter i behandling med PCSK9-hæmmere.[14]

\*De nuværende kriterier tillader ikke behandling af patienter med iskæmisk apopleksi, medmindre de har polyvaskulær sygdom eller diabetes. Disse patienter er medregnet under hhv. diabetes- eller polyvaskulære patienter.

### 3.7.4 Budgetkonsekvensanalyse for patienter med lav risiko (småkarsyge)

Tabel 28 viser budgetkonsekvensanalysen. Det ses af tabellen, hvad budgetudviklingen vil være, hvis Medicinrådet accepterer fagudvalgets forslag til et opstartskriterie på 3,0 mmol/l. Ligeledes fremgår det af tabellen, hvad det procentvise markedsoptag inden for LDL-opstartskriteriet er, og deraf hvor mange som forventes at opstarte PCSK9-behandling for hvert år i fem år.

**Tabel 28: Iskæmisk apopleksi- og TCI-patienter med høj risiko (småkarsyge). Tabellen viser markedsandel, patientantal samt budgetomkostninger, hvis fagudvalgets forslag til opstartskriterie (3,0 mmol/l) godkendes**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>LDL ≥ 3,0 mmol/l (fagudvalgets forslag)</b>					
Markedsoptag	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %
Patientantal PCSK9	7	21	42	70	105



Budget udvikling for  
PCSK9-hæmmere



[Mio. DKK]

Budgetudviklingen ved et opstartskriterie på 3,0 mmol/l ses at stige gradvist over de fem år, i takt med at markedsoptaget forventes øget, hvis Rådet accepterer fagudvalgets forslag. I år 1 vil budgetudviklingen være [redacted] DKK for at behandle 7 patienter, mens det i år 5 vil koste [redacted] DKK at behandle 105 patienter med PCSK9-hæmmere.

### 3.8 Opsummering af budgetkonsekvenser

Da ovenstående budgetkonsekvenser er opdelt i subpopulationer, vil de samlede budgetkonsekvenser for samtlige subpopulationer præsenteres i nedenstående. De samlede budgetkonsekvenser ses i Tabel 29 for en samlet 5-årig periode samt i år 1 og i år 5. Medicinrådets sekretariatet har opstillet to scenarier for de samlede budgetkonsekvenser.

**Tabel 29: Samlede budgetkonsekvenser**

Scenarie	Samlede budgetkonsekvenser i samtlige 5 år (mio. DKK)	Budgetkonsekvenser i år 1 (mio. DKK)	Budgetkonsekvenser i år 5 (mio. DKK)
Fastholdelse af nuværende kriterier	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Fagudvalgets forslag til opstartskriterier	[redacted]	[redacted]	[redacted]

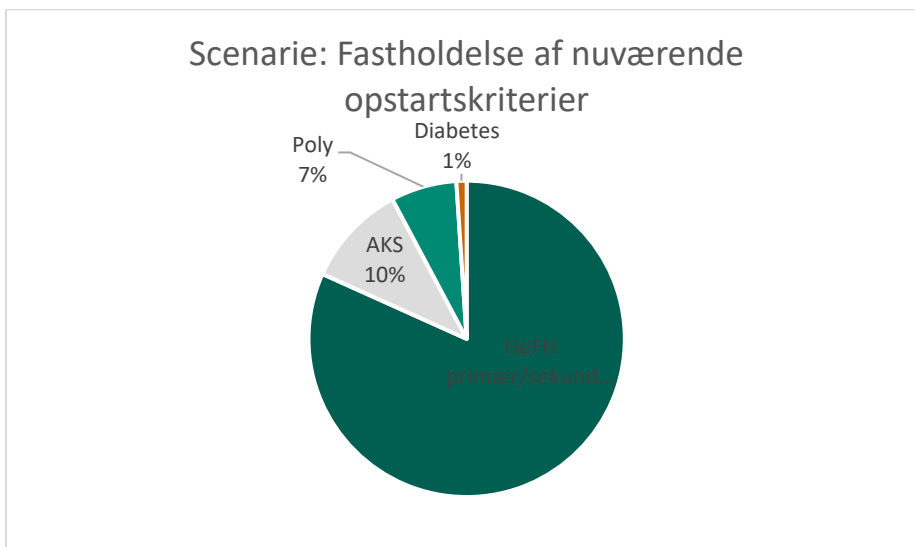
Af ovenstående ses det, at fastholdelse af de nuværende kriterier medfører en budgetkonsekvens over de næste 5 år på [redacted] DKK og på [redacted] DKK ved sænkning af opstartskriterier til fagudvalgets forslag.

Årsagen til, at fastholdelse af de nuværende kriterier leder til høje budgetstigninger, er, at størstedelen af patienterne falder inden for de nuværende opstartskriterier. Disse opstartskriterier er kun i ringe grad blevet fulgt indtil nu, men fagudvalget forventer, at en ny behandlingsvejledning fra Medicinrådet i langt højere grad vil blive implementeret, og dermed at langt flere patienter starter behandling. Herudover hænger de høje forventede budgetstigninger i særdeleshed sammen med, at der forventes en ekstraordinær tilvækst af patienter med familiær hyperkolesterolemie i de kommende år grundet øget opsporing og diagnosticering (se afsnit 3.3), og størstedelen af disse patienter vil kunne startes op under de nuværende opstartskriterier.

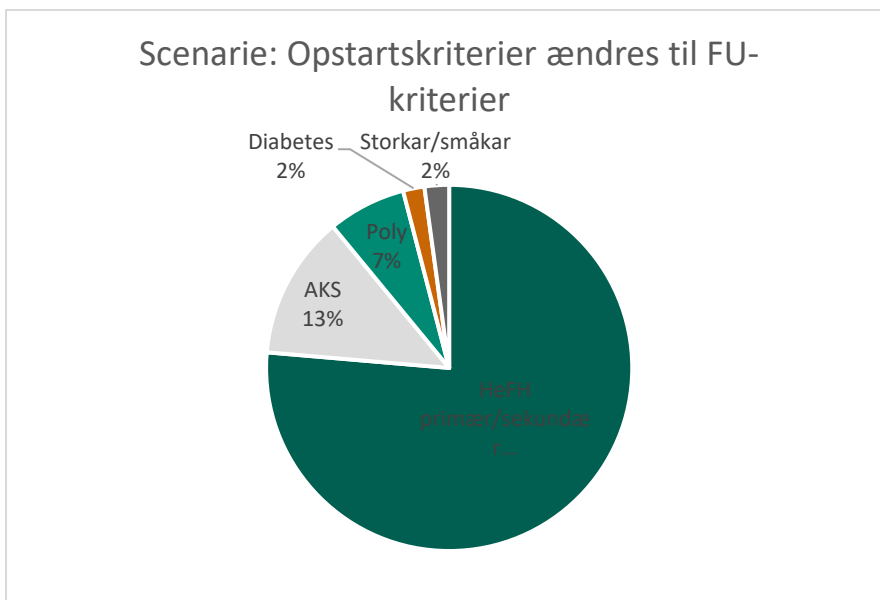


Af nedenstående Figur 2 og Figur 3 ses en visuel præsentation af, hvor stor en andel de forskellige subpopulationer udgør i de samlede budgetkonsekvenser. Figur 2 illustrerer det scenarie, hvor nuværende LDL-opstartskriterier fastholdes, mens Figur 3 illustrerer det scenarie, hvor fagudvalgets forslag til LDL-opstartskriterier accepteres. Det ses af begge figurer, at HeFH-populationen udgør langt størstedelen af budgetomkostningerne.

**Figur 2. Procentandel, som de forskellige subpopulationer udgør, hvis de nuværende LDL-opstartskriterier fastholdes. Den samlede budgetomkostning over 5 år er totalt 381,1 mio.**



**Figur 3. Procentandel, som de forskellige subpopulationer udgør, hvis fagudvalgets forslag til LDL-opstartskriterier accepteres. Den samlede budgetomkostning over 5 år er totalt 419,5 mio.**





## 4. Diskussion

### 4.1 Omkostningsanalyse

#### 4.1.1 Meromkostninger

I omkostningsanalysen ses der en mindre forskel på de inkrementelle omkostninger pr. patient imellem hvert opstartskriterie samt mellem subpopulationer med de samme opstartskriterier. Forskellen er maksimalt 55 % mellem subpopulationer med samme LDL-opstartskriterie. Tilsvarende er den maksimale stigning i meromkostningerne pr. patient ca. 20 % ved at gå fra 4,1 til 1,8 mmol/l i samme subpopulation, men for de fleste subpopulationer indebærer det kun en 5-10 % stigning. Udviklingen i meromkostninger er dog en ringe indikator for omkostningseffektiviteten. Til gengæld ses det, at omkostningseffektiviteten, opgjort ved omkostninger pr. undgået event, øges med over 100 % ved samme sænkning af opstartskriteriet. Det skyldes, at de inkrementelle omkostninger næsten udelukkende er drevet af lægemiddelomkostningerne for PCSK9-hæmmerne, at der kun undgås få events, og disse events ikke er særligt dyre at behandle, samt at besparelsen for de undgåede events skal fordeles på mange patienter. Meromkostninger vil derfor ikke variere betydeligt til trods for, at behandlingseffektiviteten forringes væsentligt. I den kommende diskussion vil fokus derfor ikke være på meromkostningerne pr. patient men i stedet på behandlingseffektiviteten udtrykt ved NNT samt omkostningseffektiviteten udtrykt som omkostninger pr. undgået event. Der er næsten et proportionalt forhold mellem ændringer i NNT og ændringer i omkostningseffektiviteten.

#### 4.1.2 Behandlingseffektivitet og omkostningseffektivitet

I hovedanalysen i afsnit 2.1 ses behandlingseffektivitet udtrykt ved NNT at variere med en faktor 2-3 i de individuelle subpopulationer ved at gå fra et LDL-opstartskriterie på 4,1 til 1,8 mmol/l, dvs. at 2-3 gange så mange patienter skal behandles ved et opstartskriterie på 1,8 end ved 4,1, for at én patient ekstra får gavn af behandling (undgår et CV-event). Tilsvarende er der mellem subpopulationerne med samme LDL-opstartskriterie en betydelig forskel i behandlingseffektivitet på op til faktor 5.

Forringelse af behandlingseffektivitet medfører en næsten tilsvarende forringelse af omkostningseffektiviteten, der dog forringes relativt mere. Det skyldes, at der i omkostningseffektiviteten udover omkostninger til behandling med PCSK9-hæmmere for de yderligere patienter, som sættes i behandling, når LDL-opstartskriteriet sænkes, indgår tabet af behandlingseffekt (som følge af lavere LDL-niveau), hvor der undgås færre events. Meromkostninger pr. patient bliver dermed større ved de lavere LDL-kriterier, hvilket betyder, at omkostninger pr. undgået event stiger ca. 2-3 gange afhængigt af subpopulationen, når man går fra 4,1 til 1,8 mmol/l.

Der ses betydelige forskelle mellem omkostninger pr. undgået event mellem subpopulationerne både ved at anvende de nuværende opstartskriterier samt fagudvalgets forslag til reviderede opstartskriterier. For de nuværende opstartskriterier varierer omkostninger pr. undgået event mellem ca. [REDACTED] DKK for en HeFH-patient i sekundær forebyggelse og



ca. [REDACTED] DKK for en HeFH-patient i primær forebyggelse med  $\geq 2$  risikofaktorer. Forskellen i omkostninger pr. undgået event varierer mellem [REDACTED] DKK og ca. [REDACTED] DKK ved de reviderede opstartskriterier for hhv. HeFH-patienter i sekundær og primær forebyggelse, hvor altså laveste og højeste omkostninger ses.

Accepteres LDL-opstartskriterierne foreslået af fagudvalget, vil der være en meget forskellig omkostningseffektivitet for de forskellige subpopulationer. I praksis betyder det, at man for en HeFH-patient i primær forebyggelse med  $\geq 2$  risikofaktorer vil betale [REDACTED] DKK for at undgå et CV-event, mens man for HeFH i sekundær forebyggelse kun vil betale [REDACTED] DKK.

De patienter, der er mest omkostningseffektive at behandle, er:

- HeFH-patienter i sekundær forebyggelse
- Polyvaskulære patienter
- AKS-patienter.

De patienter, der er mindst omkostningseffektivt at behandle, er:

- Patienter med iskæmisk apopleksi
- Patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom/ stabil angina pectoris
- HeFH-patienter med  $\geq 2$  risikofaktorer i primær profylakse.

## 4.2 Parametriske usikkerheder

Da resultaterne er bygget på en kompleks model med mange antagelser, forekommer der store usikkerheder i hovedanalysen. Betydningen af de største usikkerheder er forsøgt belyst ved følsomhedsanalyser, se bilag 6.1 og 6.2.

### 4.2.1 Usikkerhed om baseline-LDL-niveau

I afsnit 6.1 præsenteres en følsomhedsanalyse ved et 20 % lavere baseline-LDL-niveau. Dette gøres ud fra antagelsen om, at LDL-niveauet forventes at være lavere i den danske population i forhold til populationen, der indgår i hovedanalysen. Det skyldes, at modellens baseline-LDL er fastlagt på baggrund af THIN-databasen, hvor der indgår patienter, der ikke er i optimeret kolesterolsænkende behandling. Det har en negativ indflydelse på behandlingseffektiviteten (NNT) at sænke baseline-LDL-niveauet, fordi det reducerer risici for events, og derfor stiger omkostningerne for at undgå et CV-event betydeligt. Omkostninger pr. undgået CV-event stiger derfor med over 50 % i flere af subpopulationerne, hvis baseline-LDL sænkes med 20 %.

### 4.2.2 Valg af metode til beregning af reduktion af CV-events

Det har væsentlig betydning, hvilken metode der anvendes til at beregne behandlingseffekten af PCSK9-hæmmere på CV-events. Dette er belyst ved følsomhedsanalyser i afsnit 6.2. Anvendes de direkte HR-værdier fra CVOT-studiet (metode 1, uden justering af LDL-



niveau) i stedet for metoden anvendt i hovedanalysen, metode 2, skal der behandles flere patienter for at undgå et event (NNT-øgning på 1-3 patienter afhængigt af subpopulation). Dette resultat betyder, at omkostninger pr. undgået CV-event øges med mellem 10-25 % afhængigt af subpopulationen. Der ses især en stor forskel mellem omkostninger pr. undgået mellem metode 1 og metoden anvendt i hovedanalysen for subpopulationen HeFH i primær forebyggelse, sekundær forebyggelse samt PAD-patienter (ca. 25 % øgning).

For metode 3 (CTT-metaanalyse, som baseres på risikoreduktioner fra statinstudier) ses der kun en mindre forbedring i NNT og omkostningseffektivitet sammenlignet med hovedanalysen. Dog ændres omkostningseffektiviteten for IS-patienter betydeligt, og omkostninger pr. undgået event for IS-patienter bliver reduceret med 25-37 % afhængigt af LDL-niveauet. Dette skyldes en antaget større risikoreduktion for IS-subpopulationen i metode 3 i forhold til hovedanalysen.

### 4.3 Overensstemmelse mellem subpopulationer defineret i hovedanalysen og subpopulationerne i behandlingsvejledningen

Der er i analysen ikke mulighed for at undersøge alle specifikke subpopulationer defineret i behandlingsvejledningen. Patientpopulationerne i modellen tager som nævnt tidligere udgangspunkt i subpopulationer, som er defineret i THIN-databasen.

Behandlingsvejledningen præsenterer en mere detaljeret opdeling i patientpopulationer bl.a. med opdeling efter antal risikofaktorer. F.eks. er populationen for HeFH primær forebyggelse i behandlingsvejledningen opdelt efter, om patienten har mere eller mindre end to risikofaktorer og deraf forskellige opstartskriterier. I modellen skelnes der ikke til antallet af risikofaktorer. Modellens subpopulationer er derfor forsøgt matchet bedst muligt med subpopulationerne i udkastet til den nye behandlingsvejledning. Eftersom modellen ikke kan matche populationerne i behandlingsvejledningen 100 %, giver det en usikkerhed i resultaterne. Til trods for denne usikkerhed vurderes det at være den bedst mulige approksimation. Fagudvalgets formand er enig i, at de patientkarakteristika, som modellen trækker fra THIN-databasen, også er repræsentative for den danske population. Det er derfor vurderet, at resultatet i stor udstrækning afspejler dansk klinisk praksis.

### 4.4 Usikkerheder om budgetkonsekvenser

Der er lavet mange antagelser omkring det forventede forbrug af PCSK9-hæmmere baseret på antallet af patienter, som sættes i behandling. Estimerne for antallet af patienter i hver subpopulation er trukket fra forskellige databaser og opgørelser. Dette er et problem i og med, at en patient godt kan have flere diagnoser og derfor være placeret i flere af subpopulationerne, defineret i udkastet til behandlingsvejledningen. Estimerne





er også baseret på Sanofis market research[14], dialog med kliniske eksperter og en forventning om et øget forbrug efter en godkendelse af Medicinrådets behandlingsvejledning, uanset om opstartskriterierne sænkes eller ej.

Usikkerheden i estimeringen af patientantallet hænger desuden sammen med dansk klinisk praksis og kapaciteten på lipidklinikker. I dag behandles mange af patienterne i subpopulationerne, særligt inden for stabil angina, PAD-patienter, stabile patienter med tidligere MI og type 2-diabetes, hos deres praktiserende læge og vil derfor ikke kunne få ordineret PCSK9-hæmmere. Hvis der fremadrettet sker en større henvisning til lipidklinikkerne, udvides kapaciteten på disse, eller hvis endokrinologerne får større fokus på at ordinere PCSK9-hæmmere, kan patientantallet stige betragteligt med store konsekvenser for budgetomkostningerne til følge.

## 4.5 Konklusion

Behandling med PCSK9-hæmmere er for samtlige subpopulationer forbundet med meromkostninger. Meromkostningerne varierer meget på baggrund af subpopulation samt LDL-opstartskriterie. Resultater af denne analyse viser, at nogle subpopulationer kan behandles effektivt med relativt lave omkostninger pr. undgået CV-event, mens andre subpopulationer er meget omkostningstunge.

Det kan overvejes, hvorvidt de opstartskriterier, der er foreslået af fagudvalget, er den bedst mulige anvendelse af budgetrammen, da nogle patientpopulationer er meget omkostningstunge. Det er tydeligt, at de patientpopulationer, der er i højeste risiko for at opleve et CV-event, også er dem, som har mest gavn af PCSK9-hæmmere.

Der er usikkerheder forbundet med estimaterne for omkostninger pr. undgået event. Disse beregninger er særligt følsomme overfor patienternes baseline-LDL-niveau samt for patienternes gennemsnitsalder. Den største usikkerhed er den danske populations baseline-LDL-niveau før opstart af PCSK9-hæmmere. Dette skyldes, at der anvendes LDL-baselineværdier fra et engelsk register, hvor alle patienter indgår, uanset om de er i optimeret kolesterolsænkende behandling. Antages det, at baseline-LDL-niveauet er 20 % lavere end i hovedanalysen, vil omkostningerne pr. undgået event stige med op til 65 %.



## 5. Referencer

1. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. PCSK9-hæmmere til hyperlipidæmi. 2020.
2. Sundbøll J, Larsen AP, Veres K, Adelborg K, Sørensen HT. Cardiovascular event rates and trajectories of LDL-cholesterol levels and lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: A population-based cohort study. *Thromb Res* [internet]. 2019;183:124–30. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.09.034>
3. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* [internet]. 2018;379(22):2097–107. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801174>
4. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581–90.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–81.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88.
7. Krogh HW, Mundal L, Holven KB, Retterstøl K. Patients with familial hypercholesterolaemia are characterized by presence of cardiovascular disease at the time of death. *Eur Heart J*. 2016;37(17):1398–405.
8. Smolina K, Wright FL, Rayner M GM. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:532–40.
9. Mohrschladt M., Westendorp RG., Gevers Leuven J., Smelt AH. Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* [internet]. 2004 [citeret 25. juni 2018];172(2):329–35. Tilgængelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915003004854?via%3Dihub>
10. Rasmussen. SR. Hjerterehabilitering i Danmark. [www.dsi.dk](http://www.dsi.dk). 2011.
11. Gæde P, Johansen P, Tikkanen CK, Pollock RF, Hunt B MS. Management of Patients with Type 2 Diabetes with Once-Weekly Semaglutide Versus Dulaglutide, Exenatide ER, Liraglutide and Lixisenatide: A Cost-Effectiveness Analysis in the Danish Setting. *Diabetes Ther*. 2019;
12. Jennum P, Iversen HK, Ibsen R KJ. Cost of stroke: A controlled national study evaluating societal effects on patients and their partners. *BMC Health Serv Res*. 2015;15(1).
13. 2019 ESC/EAS Guidelines for Management of Dyslipidemias. *Eur Hear J* [internet]. 2019 [citeret 2. marts 2020]; Tilgængelig fra: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)
14. Sanofi. Cost- and budget impact analysis for alirocumab ( Praluent<sup>®</sup> ) for dyslipidemia Technical document - Application to Medicinrådet. 2019.
15. Databasen for Familiær Hyperkolesterolemia ( DFH ) Danish Familial Hypercholesterolemia



- registry Dokumentalistrapport September 2019. 2019;(September):1–53.
16. DCS. Dansk Cardiologisk Selskab. Behandlingsvejledning. 2018;(2):1–7. Tilgængelig fra: <https://www.cardio.dk/nbv>
  17. Kastelein JJP, Ginsberg HN, Langslet G, Kees Hovingh G, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH i and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015;36(43):2996–3003.
  18. HjerteTal.dk - Hjerteforeningen [internet]. [citeret 1. marts 2020]. Tilgængelig fra: <https://hjerteforeningen.dk/alt-om-dit-hjerte/hjertetal/hjertetaldk/>
  19. Dansk Hjerterehabileringsdatabase, Årsrapport 2017. [internet]. Rkkp.Dk. 2018. Tilgængelig fra: <http://www.rkkp.dk/om-rkkp/de-kliniske-kvalitetsdatabaser/hjerterehabilering/>
  20. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [internet]. 1998 [citeret 4. marts 2020];339(4):229–34. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199807233390404>
  21. Diabetesforeningen. Diabetes i Danmark - Hvor mange har diabetes? [internet]. 2019 [citeret 1. marts 2020]. Tilgængelig fra: <https://diabetes.dk/presse/diabetes-i-tal/diabetes-i-danmark.aspx>
  22. Dansk Diabetes Database, Årsrapport 2017 [internet]. 2016 [citeret 1. marts 2020]. Tilgængelig fra: [www.rkkp.dk](http://www.rkkp.dk)
  23. Hjernesagen.dk. Hjernesker | Se facts her [internet]. [citeret 1. marts 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.hjernesagen.dk/om-hjernesker/facts-om-hjernesker>
  24. Dansk Apopleksiregister, Årsrapport 2018. 2018.



## 6. Bilag

### 6.1 Følsomhedsanalyse med lavere baseline LDL-niveau

Det er på baggrund af dialog med fagudvalgsformanden vurderet, at baseline LDL-niveauerne er lavere i den danske population end antaget i modellens hovedanalyse. Baseline-LDL-niveauet er derfor justeret 20 % lavere i en følsomhedsanalyse.

NNT og omkostninger pr. sparet event for alle subpopulationer er præsenteret i Tabel 30 og Tabel 31 for den billigste PCSK9-hæmmer.

**Tabel 30: NNT pr. subpopulation fordelt på LDL-opstartskriterier med 20 % lavere baseline LDL**

Subpopulation	≥ 1,8		≥ 2,6		≥ 3,4		≥ 4,1	
	A	B	A	B	A	B	A	B
HeFH (sekundær forebyggelse)	2,77	3,95	2,19	3,19	1,58	2,38	1,33	2,05
AKS (0 til 12 måneder)	6,01	8,37	4,22	6,07	3,05	4,56	2,45	3,76
Iskæmisk apopleksi	9,49	12,62	6,98	9,49	5,32	7,4	4,29	6,1
AKS ≥ 12 måneder	7,23	9,98	5,07	7,23	3,68	5,43	2,84	4,33
CHD uden AKS	10,74	14,73	7,61	10,74	5,57	8,13	4,34	6,52
PAD	9,66	13,05	7,77	10,69	6,11	8,61	4,87	7,04
HeFH (primær forebyggelse)	20,29	29,66	16,78	25,04	12,8	19,71	9,46	9,46
Polyvaskulær	6,05	8,25	4,31	6,05	3,04	4,43	2,48	3,7

A: angiver hovedanalysens resultater, B: angiver følsomhedsanalysens resultater.



Tabel 31: Omkostning pr. undgået event ved 20 % lavere baseline LDL pr. subgruppe, DKK (hele tusinde)

Subpopulation	≥ 1,8		≥ 2,6		≥ 3,4		≥ 4,1	
	A	B	A	B	A	B	A	B
HeFH (sekundær forebyggelse)	■	■	■	■	■	■	■	■
AKS (0 til 12 måneder)	■	■	■	■	■	■	■	■
Iskæmisk apopleksi	■	■	■	■	■	■	■	■
AKS ≥ 12 måneder	■	■	■	■	■	■	■	■
CHD uden AKS	■	■	■	■	■	■	■	■
PAD	■	■	■	■	■	■	■	■
HeFH (primær forebyggelse)	■	■	■	■	■	■	■	■
Polyvaskulær	■	■	■	■	■	■	■	■

A: angiver hovedanalysens resultater, B: angiver følsomhedsanalysens resultater.

Analysen er gennemført på baggrund af priser gældende frem til den 1. februar 2021.

## 6.2 Følsomhedsanalyse for metoder til risikoreduktion

### 6.2.1 Følsomhedsanalyse af metode 1 og 3 i forhold til hovedanalysen

Ved anvendelse af metode 2 til at beregne risikoreduktionen i hovedanalysen tages der hensyn til, at effekten af PCSK9-hæmmere ikke er ens over tid. Der tages ligeledes hensyn til baseline-LDL ved, at effekten af PCSK9-hæmmerne (HR) er normaliseret pr. 1 mmol/l. For at undersøge usikkerheden omkring metodevalg til beregning af risikoreduktion for



CV-events vises følsomhedsanalyser for hhv. metode 1 (direkte HR-værdier for CVOT) og metode 3 (CTT-metaanalyse for statiner), se Tabel 32 og Tabel 33. Der er vist NNT og omkostning pr. undgået event pr. subpopulation for hvert LDL-opstartskriterie i modellen hhv. 1,8,  $\geq 2,6$ ,  $\geq 3,4$  og  $\geq 4,1$  mmol/l LDL-C.

**Tabel 32: NNT pr. subpopulation fordelt på LDL-kolesterolniveauer for metode 1, 2 og 3. Metode 2 er Medicinrådets hovedanalyse**

Subpopulation, per LDL-C-niveau	$\geq 1,8$			$\geq 2,6$			$\geq 3,4$			$\geq 4,1$		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
HeFH (sekundær forebyggelse)	3,5	<b>2,77</b>	2,61	2,6	<b>2,19</b>	2,05	2,12	<b>1,58</b>	1,47	1,89	<b>1,33</b>	1,24
AKS (0 til 12 måneder)	5,73	<b>6,01</b>	5,22	3,8	<b>4,22</b>	3,61	3,13	<b>3,05</b>	2,58	2,71	<b>2,45</b>	2,06
Iskæmisk apopleksi	7,0	<b>9,49</b>	7,37	4,74	<b>6,98</b>	5,21	4,09	<b>5,32</b>	3,83	3,59	<b>4,29</b>	3,0
AKS $\geq$ 12 måneder	6,51	<b>7,23</b>	6,87	4,41	<b>5,07</b>	4,73	3,65	<b>3,68</b>	3,38	3,08	<b>2,84</b>	2,57
CHD uden AKS	9,54	<b>10,74</b>	9,99	6,46	<b>7,61</b>	6,92	5,4	<b>5,57</b>	4,97	4,59	<b>4,34</b>	3,81



PAD	9,02	<b>9,66</b>	9,2	6,28	<b>7,77</b>	7,23	5,51	<b>6,11</b>	5,52	4,81	<b>4,87</b>	4,29
HeFH (primær forebyggelse)	23,93	<b>20,29</b>	19,88	17,95	<b>16,78</b>	16,34	14,99	<b>12,8</b>	12,36	12,07	<b>9,46</b>	9,07
Polyvalskulær	5,18	<b>6,05</b>	5,48	3,54	<b>4,31</b>	3,82	2,92	<b>3,04</b>	2,64	2,57	<b>2,48</b>	2,13

Der er beregnet på omkostninger pr. undgået event ved at gange de inkrementelle omkostninger på NNT. Se Tabel 33.

**Tabel 33: Omkostninger (tusinde DKK) pr. sparet event, pr. subpopulation og LDL-opstartskriterie, metode 1, 2 og 3. Metode 2 er Medicinrådets hovedanalyse.**

Subpopulation, pr. LDL-C-niveau	≥ 1,8			≥ 2,6			≥ 3,4			≥ 4,1		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
HeFH sekundær	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
AKS (0 til 12 måneder)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Iskæmisk apleksi	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
AKS ≥ 12 måneder	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



CHD uden AKS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PAD	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
HeFH primær	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Polyvaskulær	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Analysen er gennemført på baggrund af priser gældende frem til den 1. februar 2021.



**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)