

Omkostningseffektivitet i det danske sundhedsvæsen ved ezetimibe-koadministration med simvastatin

Professor Hans Keiding, overlæge Per Hildebrandt,
Associate Director Evo Alemão &
Associate Director Glenn M. Davies

Københavns Universitet, Økonomisk Institut,
Roskilde Sygehus, Medicinsk Afdeling,
Whitehouse Station, NJ, USA, Inc. Worldwide Outcomes
Research, Merck & Co, Outcomes Research, og
Blue Bell, PA, USA, CBARDS/Health Economics, Merck Research
Labs., Scientific Staff

Resume

Indledning: Formålet med denne analyse var at evaluere omkostningseffektiviteten af ezetimibe-koadministration sammenlignet med skift til højere dosis simvastatin eller til mere potent statin.

Materiale og metoder: Beregningen er baseret på en Markovmodel, hvor en patient, der ikke når det ønskede kolesterolmål ved simvastatinbehandling, enten behandles med ezetimibe-koadministration, med øget simvastatindosis eller med et mere potent statin. Der gennemføres beregning for i alt 72 forskellige patienttyper fulgt over det resterende livsløb.

Resultater: Ezetimibe-koadministration vil vurderet over hele livsløbet være noget dyrere end simvastatintitrering, men det skal ses i relation til den forbedrede overlevelse og forøgede livskvalitet. For typiske patienter vil behandlingen være forbundet med en omkostning på 50.000-100.000 kr. pr. vundet leveår, hvilket ikke kan anses for dyrt set i relation til andre interventioner, som vælges i sundhedsvæsenet. For visse patienttyper, der er i behandling med potent statin (atorvastatin), vil der endda kunne spares omkostninger, samtidig med at livsforventning og livskvalitet øges.

Diskussion: Undersøgelsens resultater tyder på, at ezetimibe-koadministration er omkostningseffektiv, her vist for en patienttype med en kolesterolværdi på 6,5 mmol/l, og resultatet er robust over for ganske betydelige ændringer af de benyttede skøn, hvorved der tages højde for usikkerhed i materiale og metode.

Hjertekarsygdomme (CHD), oftest på aterosklerotisk basis, er den hyppigste dødsårsag i verden og udgør i industrilandene over halvdelen af alle dødsfald [1]. Gennem de seneste 30 år er der dog sket fremskridt i forståelsen af aterosklerose samt i forebyggelse og behandling.

Blandt de kendte risikofaktorer for udvikling af aterosklerose er forhøjet lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol en af de vigtigste [2], og på basis af (ældre) dokumentation kan ca. 40% af alle kardiovaskulære dødsfald tilskrives forhøjet kolesterolindhold i blodet.

I mange store interventionsstudier har man påvist, at nedsættelse af LDL-kolesterol ved statinbehandling reducerer forekomsten af død og følgesygdomme væsentligt. I nyere, kliniske studier er det desuden blevet påvist, at en mere intensiv sænkning af kolesterolindholdet, endog til under det aktuelle anbefalede mål for LDL kolesterol på 2,5-3,0 mmol/l, signifikant nedsætter udvikling af åreforkalkning og nye koronare hændelser hos patienter med koronar hjertesygdom yderligere [3, 4]. Ud fra dette mener man nu, at »jo lavere, jo bedre«, hvad angår niveauet af LDL-kolesterol, og i nyere amerikanske retningslinjer anbefaler man dermed et endnu lavere LDL-kolesterol (< 1,8 mmol/l) som mål for patienter med høj risiko for CHD [5].

Den påviste effekt af kolesterolsænkende behandling har medført, at et stigende antal patienter, såvel med etableret CHD som med risikofaktorer, behandles for forhøjet kolesterol via ændringer i livsstil og eventuelt medicinering. Til trods for den overbevisende evidens af lipidsænkende behandling viser resultaterne af flere undersøgelser, at kun 25-40% af patienterne når det ønskede kolesterolniveau [6].

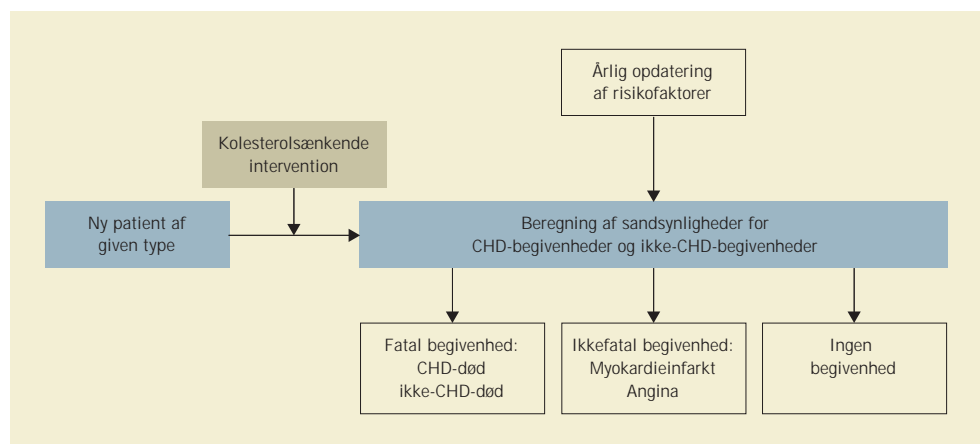
Overholdelse af retningslinjerne er væsentlig ud fra såvel kliniske som økonomiske synspunkter. De økonomiske konsekvenser af CHD er store, specielt når der medregnes produktionstab pga. for tidlig død eller sygdom samt omkostninger til pleje af hjertepatienter uden for det formelle system. Således blev det påvist i en engelsk opgørelse fra 1999, at omkostningerne til CHD for det britiske samfund var 10-11 mia. euro, hvoraf omkostninger til hospital og medicin tegnede sig for 25%, mens produktivitetstab udgjorde 41%, og pleje uden for det formelle system udgjorde 34% [7, 8].

Sænkning af kolesterolniveauet i blodet reducerer omkostningerne ved CHD både i interventionsstudier og i klinisk praksis. I tre langtidsinterventionsstudier, 4S, LIPID og CARE blev der påvist væsentlige reduktioner i forbrug af anvendte resurser og omkostninger til pleje. 4S-undersøgelsen viste således en reduktion på 34% i antal indlæggelsesdage for patienter, der blev behandlet med simvastatin, sammenlignet med indlæggelsesdage for patienter, der fik placebo [9]. I REALITY-undersøgelsen i Sverige [8] påviste man en 40% reduktion af de samlede diskonterede omkostninger til hjertepatienter, der opnåede det ønskede behandlingsmål for kolesterol, sammenlignet med patienter, der ikke opnåede dette mål i løbet af en observationsperiode på 1-3 år, kontrolleret for alder, køn, tidligere koronare hændelser og diabetes.

Ezetimibe er en ny type lipidreducerende lægemiddel, som

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Figur 1. Skematisk oversigt over beregningsgangen i modellen. CHD = hjerte-kar-sygdom



signifikant reducerer LDL (ca. 23%) og total kolesterol (ca. 18%). Denne LDL-reducerende effekt ses såvel ved kombinationsbehandling med statiner som i monoterapi. Generelt er ezetimibe veltilt i disse studier.

Ezetimibes position i den lipidreducerende behandling er som tillæg til statin, hvor patienten ikke har opnået sufficente LDL-kolesterol-værdier ved monoterapi med statin, samt som monoterapi hos patienter, som ikke tåler statinbehandling. Der er for tiden fire studier i gang, der sigter mod at vise effekten af ezetimibe til forebyggelse af komplikationer i forbindelse med aterosklerose.

Materiale og metoder

Da behandlingen af patienter, der ikke når de anbefalede mål ved sædvanlig behandling, herunder behandling med ezetimibe, er af forholdsvis ny dato, har man nok videnskabelig dokumentation for sænkning af kolesterolniveau, men ikke undersøgelser, som følger patienter, der er blevet behandlet med de nyere lægemidler, over en længere periode. En analyse af disse lægemidlers betydning i behandlingen må derfor baseres på behandlinger, hvor der fremskrives med data hentet fra de eksisterende kilder. Der er dermed tale om en analyse, som på den ene side er baseret på randomiserede, kliniske undersøgelser, men på den anden side er hypotetisk i den forstand, at man ikke direkte har observeret lægemidlets langtidsvirkning på forekomsten af CHD, kun dets kolesterolsænkende virkning, som så kombineres med den efterhånden meget veldokumenterede viden om betydningen af kolesterolniveau for forekomst og forløb af CHD.

Den anvendte model er en beslutningsmodel, hvis udvikling og validering er beskrevet i [10]. Der benyttes en Markov-model til at følge en hypotetisk patient over livsforløbet. I en Markov-model arbejdes der med et antal tilstande (sygdomme i forskellig sværhedsgrad og død), og patienten vil fra en periode til næste bevæge sig fra en given tilstand til en anden med angivne sandsynligheder. Man får derved mulighed for at opsummere de omkostninger, som patienten giver anledning til, når disse omkostninger kendes for hver af model-

lens tilstande, ligesom man kan beregne de samlede antal (kvalitetsjusterede) leveår opnået i et sådant patientforløb.

For at en sådan model kan bruges, er det væsentligt, at de sandsynligheder, der styrer patientens vej fra en tilstand til den næste ved hvert periodeskift, de såkaldte overgangssandsynligheder, er så realistiske som muligt. I den foreliggende model er sandsynlighederne for en CHD-begivenhed (fatal såvel som ikkefatal) hentet fra Copenhagen Risk Score [11]. Disse sandsynligheder afhænger af alder og køn, forekomst af diabetes, rygerstatus og kolesterolniveau og derfor opdateres de efter hver periode, idet den hypotetiske patients alder ændres i hvert af modellens beregningstrin. Der benyttes forskellige funktionsammenhænge (risikoligninger) til beskrivelse af risikoen for CHD betinget af alder, køn osv., afhængigt af om patienten tidligere har været udsat for en CHD-begivenhed eller ej. En simplificeret oversigt over det typiske beregningstrin i modellen er givet i **Figur 1**.

De omkostninger, der er udløst i modellens tilstande, er i basisberegningen 33.393 kr. for myokardieinfarkt og 20.784 kr. for angina, baseret på behandlingsomkostninger ved sygehusbehandling med tillæg for omkostninger til lægebehandling og undersøgelse, vurderet på baggrund af danske diagnoserelateret grupperings-takster såvel som andre takster. Der er benyttet medicinpriser fra juli 2006. Der er ikke medtaget produktionsgevinst, idet undersøgelsen er gennemført ud fra sundhedsvæsenets synsvinkel. Estimer for ændring i kolesterolniveau ved såvel ezetimibe som titrering med atorvastatin og simvastatin er hentet fra kliniske studier. Der henvises til oversigten over datakilder givet i [10]. Effektmålene i kvalitetsjusterede leveår (QALY), der tilordnes hver af modellens tilstande, er ligeledes hentet fra litteraturen [12]. Der er således ikke benyttet særlige danske vurderinger af livskvalitet ved forskellige typer af CHD, sådanne foreligger endnu ikke, hvad der kan ses som en svaghed. Beregningerne er dog ret robuste over for de anvendte QALY-skøn. Analysen strækker sig over patienternes resterende livsforløb (op til en alder af 99 år), og ved opgørelsen af samlede omkostninger såvel som samlet effekt over livsforløbet er der benyttet en diskonteringsrate på 2%.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Gennemføres analysen ved to forskellige interventioner, som påvirker overgangssandsynlighederne gennem forskellig indvirkning på kolesterolniveauet, kan man herefter finde forskellen mellem såvel omkostning som effekt i de to interventioner, og forholdet mellem disse to størrelser er den såkaldte inkrementelle omkostningseffektivitetsrate (ICER).

Der er i analysen arbejdet med tre forskellige sammenligninger, nemlig basisberegningen, alternativ beregning 1 og alternativ beregning 2.

Basisberegningen

Ezetimibe-koadministration for patienter, der ikke er tilfredsstillende behandlet, defineret ved at totalkolesterol (TC) overstiger 4,5 mmol/l med simvastatin 40 mg versus titrering til simvastatin 80 mg for 16,2% af de patienter, som ikke er behandlet tilfredsstillende (TC > 4,5 mmol/l) med simvastatin 40 mg. Andelen af patienter, der titreres til simvastatin 80 mg, er baseret på resultater fra REALITY-studiet [8]. Der er desuden gennemført to alternative beregninger.

Alternativ beregning 1

Ezetimibe-koadministration for patienter, der ikke er tilfredsstillende behandlet (TC > 4,5 mmol/l) med simvastatin 40 mg og ikke tåler simvastatin 80 mg, versus skift til atorvastatin 40 mg for patienter, som ikke er tilfredsstillende behandlet (TC > 4,5 mmol/l) med simvastatin 40 mg og ikke tåler simvastatin 80 mg.

Alternativ beregning 2

Ezetimibe-koadministration for patienter der ikke er tilfredsstillende behandlet (TC > 4,5 mmol/l) med simvastatin 40 mg og ikke tåler simvastatin 80 mg versus skift til rosuvastatin 20 mg for patienter, som ikke er tilfredsstillende behandlet (TC > 4,5 mmol/l) med simvastatin 40 mg og ikke tåler simvastatin 80 mg. Den første af de tre sammenligninger forekommer mest relevant, da det svarer til det hyppigst set scenario i nuværende klinisk praksis. I sammenligningerne to og tre, hvor der i alternativet til ezetimibe-koadministration skiftes til et mere potent statin, betragtes to sådanne statintyper.

Tillæg af en syrehæmmer til den eksisterende statinterapi er også en relevant mulighed for sammenligning med koadministreret ezetimibe. Der er imidlertid ikke gennemført en formel omkostningseffektivitetsanalyse for denne sammenligningsbehandling, da den kun sjældent anvendes i Danmark, bl.a. pga. bivirkninger. Behandlingsresultaterne afhænger ganske meget af de underliggende risikofaktorer (forekomst af diagnosticeret CHD eller diabetes, alder, køn, rygerstatus og kolesterolniveau ved start), således at beregningerne gennemføres for i alt 72 forskellige patienttyper.

Resultater

Der arbejdes i den foreliggende analyse med resultater i form af procentvis målopfyldelse efter et år og med nytte- eller

præferencebaserede mål. **Tablet 1** opsummerer den estimerede andel af patienter, som når det anbefalede kolesterolmål på 4,5 mmol/l afhængigt af det initiale kolesterolniveau for forskellige behandlingsalternativer i basisberegningen (og de to alternative basisberegninger).

En præsentation af resultaterne af de forskellige modelkørsler (basisberegning såvel som de to alternative beregninger, opdelt på 72 patienttyper) bliver i sagens natur ret uoverskuelig, og i det følgende vil der derfor kun blive angivet udvalgte hovedresultater. I **Tablet 2** er der vist såvel ændring i omkostning og effekt som omkostningseffektivitet (forholdet mellem de to foregående) for en udvalgt patienttype (mand, 65 år, kolesterolniveau 6,5 mmol/l). Det ses af tabellen, at der i de betragtede tilfælde nok er tale om øgede omkostninger ved en kombinationsbehandling med ezetimibe, men at der også er ganske betydelige gevinster i form af forlænget liv og højere livskvalitet i de vundne leveår.

Diskussion

Den foreliggende analyse af omkostningseffektiviteten ved ezetimibe-koadministration har delvis hypotetisk karakter i den forstand, at den ikke er baseret på patienter, der er fulgt over en længere periode, med registrering af de tilfælde af CHD, som disse patienter får over livsløbet. I stedet er der taget udgangspunkt i medicinens virkning på kolesterolniveau, hvor konkrete patientdata ligger til grund for de benyttede talværdier, kombineret med anden evidensbaseret viden om sammenhæng mellem kolesterol og sandsynligheden for et tilfælde af CHD. Denne kombination af patientdata med andre data hentet fra litteraturen vil i almindelighed være en nødvendighed, når man skal undersøge langtidsvirkninger af ny medicin. Det vil simpelthen være for længe, inden der foreligger undersøgelser, hvor patienter følges så længe, at der kan samles relevante data for omkostningssiden, der har at gøre med sundhedsvæsenets omkostninger ved behandling af CHD over en årrække.

Der er i det foregående redegjort for, hvorledes det i den anvendte beregningsmodel er forsøgt at inddrage alle relevante aspekter af behandlingen, således at der arbejdes med et stort antal (72) forskellige typer af patienter. Det betyder, at der ikke kommer et enkelt, men 72 forskellige resultater ud af analysen, hvad der dog på den anden side kan bidrage til at

Tablet 1. Andel af patienter, som når det anbefalede kolesterolmål på 4,5 mmol/l afhængigt af det initiale kolesterolniveau for forskellige behandlingsalternativer. Markov-simulering baseret på data angivet i [10].

Udgangspunkt (totalkolesterol i mmol/l)	Ezetimibe-koadministration til simvastatin 40 mg, %	Simvastatin-titrering (16,2%) til 80 mg, %	Skift til atorvastatin 40 mg eller rosuvastatin 20 mg, %
5,5	42,1	1,57	5,65
6,5	7,02	0,00	0,00
7,5	0,88	0,00	0,00

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 2. Omkostningseffektivitet af ezetimibe-koadministration, udvalgte patienttyper: øgede omkostninger og vundne kvalitetsjusterede leveår (QALY) pr. patient samt den inkrementelle omkostningseffektivitetsrate (ICER). Markov-simulering baseret på data angivet i [10].

Behandlingsalternativer	1) Patienttype	2) Øgede omkostninger, kr.	3) Øget effekt, QALY pr. 1.000 patienter	ICER 2):3) kr./QALY
Ezetimibe-koadministration med simvastatin 40 mg vs. titrering til simvastatin 80 mg	Mand, 65 år, 6,5 mmol/l, CHD og diabetes	41.041	752	54.600
	Mand, 65 år, 6,5 mmol/l, CHD	49.801	444	112.200
	Mand, 65 år, 6,5 mmol/l, diabetes	46.133	643	71.700
	Kvinde, 65 år, 6,5 mmol/l, CHD og diabetes	54.179	535	101.300
	Kvinde, 65 år, 6,5 mmol/l, CHD	61.694	274	225.100
	Kvinde, 65 år, 6,5 mmol/l, diabetes	59.791	380	157.300
Ezetimibe-koadministration med simvastatin 40 mg vs. skift til atorvastatin 40 mg	Mand, 65 år, 6,5 mmol/l, CHD og diabetes	-1.444	549	OB
	Kvinde, 65 år, 6,5 mmol/l, CHD og diabetes	438	391	1.100
Ezetimibe-koadministration med simvastatin 40 mg vs. skift til rosuvastatin 20 mg	Mand, 65 år, 6,5 mmol/l, CHD og diabetes	501	549	900
	Kvinde, 65 år, 6,5 mmol/l, CHD og diabetes	2.847	391	7.300

CHD = hjerte-kar-sygdom, OB = omkostningsbesparende

identificere patienttyper med særlig stor omkostningseffektivitet i behandlingen.

På grund af analysens særlige karakter, hvor patientdata kun benyttes til en del af beregningerne, vil der ikke kunne gives skøn over statistisk usikkerhed i resultaterne. Det er derfor så meget mere vigtigt, at den usikkerhed, der nødvendigvis er knyttet til sådanne beregninger, inddrages gennem følsomhedsanalyser. Der er gennemført sådanne følsomhedsanalyser for de fleste af de variable, hvor skønnet må formodes at påvirke beregningsresultaterne, således for den medicinske dels vedkommende f.eks. titreringsandelen, varighed af behandling (livslangt i analysen, men her forsøgt reduceret til fem eller ti år), rygerandel i højere aldersgrupper, og andelen af patienter, som afbryder behandlingen efter et år (sat til 0 i analysen, men forsøgt ændret til 20%), og for den økonomiske del f.eks. prisen på statiner og diskonteringsrentesatsen samt QALY-vægtene. Det viser sig, at selv om resultaterne påvirkes, er størrelsesordenen af de fundne omkostningseffektivitetsbrøker såvel som strukturen af resultaterne opdelt på patienttyper ikke markant ændrede. Således ændres ICER fra 112.200 kr. til 137.100 kr. (for den relevante patienttype) ved en ændring af diskonteringsrenten fra 2% til 5%, og til 116.200 kr. ved en reduktion af omkostningerne ved CHD-hændelser med 20%. De opnåede resultater er således temmelig robuste.

Resultaterne i de to tabeller viser, at behandlingen med ezetimibe som tilskud til statinbehandling er omkostningseffektiv i den forstand, at der for de oftest forekommende patienttyper ofres i størrelsesordenen 50.000 kr. og 100.000 kr. pr. QALY. Der findes ikke noget nøjagtigt tal for, hvor stor omkostningseffektivitetsbrøken må være, før en behandling anses for at være for dyr, men som tommelfingerregel kan bruges, at interventioner, der koster mindre end 300.000 kr. pr. vundet QALY, anses for at være rimelige. I vort tilfælde er vi bekvemt på den rigtige side af denne grænse, noget, der ikke rykkes ved af følsomhedsanalyserne, som endda viser, at der ved sammenligning med anden behandling undertiden kan være tale om, at ezetimibe-koadministration er både

bedre og billigere. Vi har således at gøre med en behandling, som er særdeles omkostningseffektiv.

Korrespondance: *Hans Keiding*, Økonomisk Institut, Københavns Universitet, Studiestræde 6, DK-1455 København K. E-mail: hans.keiding@pop.oko.ku.dk

Antaget: 5. oktober 2007

Interessekonflikter: Forfatterne *Hans Keiding* og *Per Hildebrandt* har modtaget honorar af MSD Danmark for udarbejdelse af manuskriptet. Forfatterne *Evo Alemao* og *Glenn M. Davies* har fast ansættelsesforhold i virksomheder tilknyttet Merck, Sharp og Dohme

Litteratur

- World Health Report 2003: reducing risks, promoting healthy life. Genève: WHO, 2003.
- Stamler J, Daviglus ML, Garside DB et al. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA* 2000;284:311-8.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- Thomsen T, Christensen B, Hildebrandt P et al. Kliniske retningslinier for forebyggelse af kardiovaskulær sygdom i Danmark. København: Cardiologisk Forum, 2004.
- Grundey SM, Cleeman JI, Merz CNB et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
- Van Ganse E, LaForest L, Alemao E et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: The Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) Study. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1389-99.
- Liu JLY, Maniadakis N, Gray A, Rayner M. The economic burden of coronary heart disease in the UK. *Heart* 2002;88:597-603.
- Carlsson Å, Borgström F, Stålhammar J et al. Costs of care for patients treated with lipid-lowering drugs. *Pharmacoeconomics* 2004;22(suppl 3):25-35.
- Gotto AM Jr, Boccuzzi SJ, Cook JR et al. Effect of lovastatin on cardiovascular resource utilization and costs in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *AFCAPS/TexCAPS Research Group. Am J Cardiol* 2000;86:1176-81.
- Cook JR, Yin D, Alemao D et al. Development and validation of a model to project the long-term benefit and cost of alternative lipid-lowering strategies in patients with hypercholesterolaemia. *Pharmacoeconomics* 2004;22(suppl 3):37-48.
- Thomsen TF, McGee D, Davidsen M et al. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol* 2002;31:817-82.
- Tengs TO, Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Med Care* 2000;38:583-637.