Medicinrådet

Medicinrådets vurdering af olezarsen til behandling af familiært chylomikronæmisyndrom (FCS)

Tillægsbehandling til diæt hos voksne patienter med genetisk bekræftet familiært chylomikronæmisyndrom (FCS)



Version 1.0

Dokumentoplysninger	
Godkendt	25. november 2026
Ikrafttrædelsesdato	25. november 2026
Dokumentnummer	264371
Versionsnummer	1.0

Sagsoplysninger	
Lægemiddel	Olezarsen (Tryngolza®)
Indikation	Tryngolza® er indiceret som supplement til diæt hos voksne patienter til behandling af genetisk bekræftet familiært chylomikronæmisyndrom (FCS).
Lægemiddelfirma	Swedish Orphan Biovitrum AB (Sobi).
ATC-kode	C10AX

Sagsbehandling	
Proces	18-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	6. marts 2026
Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden	22. juli 2026
Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden	16. oktober 2026
Rådets anbefaling	25. november 2026
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	18 uger (90 arbejdsdage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende lipidforstyrrelser (dyslipidæmi)

©Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. november 2026

Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet olezarsen (Tryngolza®) som et supplement til diæt hos voksne patienter til behandling af genetisk bekræftet familiært chylomikronæmisyndrom (FCS).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Sobi.

Familiært chylomikronæmisyndrom (FCS)

FCS er en sjælden arvelig sygdom med en prævalens på ca. 1-2 tilfælde pr. 1.000.000 personer, karakteriseret ved svært forhøjet niveau af chylomikroner og fedtstoffet triglycerid (TG) i blodet, også kaldet hypertriglyceridæmi (HTG). Forhøjede TG-niveauer er forbundet med manifestationer, der påvirker fysiske, kognitive og følelsesmæssige aspekter af livet. Patienter med FCS mærker ikke direkte, at deres TG-niveauer er for høje, men kan opleve et bredt spektrum af uspecifikke symptomer, herunder tilbagevendende mavesmerter, kvalme, træthed, hjernetåge, forstørrelse af lever og milt (hepatosplenomegali), små gullige hudpapler forårsaget af meget høje TG-niveauer i blodet (eruptive xanthomer) samt mælkehvidt udseende af blodkar i nethinden (lipæmia retinalis). Personer med meget høje TG-niveauer har øget risiko for pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen). Akut pankreatitis (AP) kan være livstruende og medfører akutte indlæggelser, som i nogle tilfælde kan vare fra dage til flere uger. Gentagne episoder af AP kan udvikle sig til kronisk pankreatitis (CP) med irreversibel skade på pankreas. Den kroniske skade på pankreas kan medføre malabsorption, nedsat endokrin funktion og udvikling af pankreatogen diabetes (type 3c-diabetes). FCS er forbundet med en betydelig sygdomsbyrde og nedsat livskvalitet som følge af symptomer og behovet for en livslang, restriktivt fedtreduceret kost for at holde TG-niveauet nede. Den strenge fedtreducerede diæt kan påvirke livskvaliteten gennem en række sociale og psykologiske konsekvenser såsom angst relateret til mad, social isolation, vanskeligheder ved sociale arrangementer og belastning ved konstant kostkontrol. Yderligere kan bekymringer for at udvikle AP fylde meget og især hos dem, der har haft tidligere tilfælde af AP, da dette kan være særdeles smertefuldt. FCS debuterer ofte i barndommen eller tidlig voksenalder, men diagnosticeres for nogle patienter først senere i voksenlivet. Patientgruppen for olezarsen i Danmark vurderes at omfatte cirka [redacted] prævalente patienter og to yderligere nydiagnosticerede indenfor fem år.

Olezarsen

Olezarsen er en GalNAc-konjugeret apoC-III mRNA-hæmmer (antisense-oligonukleotid), der reducerer produktion af apoC-III i leveren. Ved at reducere produktionen af apoC-III øges omsætningen af chylomikroner og TG-rige lipoproteiner, hvilket sænker TG-niveauet. Olezarsen administreres som en subkutan injektion med præfyldt pen med 80 mg én gang månedligt med mulighed for pausering. Patienterne vil kunne selvadministrere behandlingen. Olezarsen (handelsnavn Tryngolza®) fik markedsføringstilladelse i EU d. 17. september 2025 til følgende indikation: *Tryngolza er indiceret som supplement til diæt hos voksne patienter til behandling af genetisk bekræftet familiært chylomikronæmisyndrom (FCS).*

Nuværende behandling i Danmark
Der findes aktuelt ingen godkendte farmakologiske behandlingsalternativer til patienter med FCS i Danmark. Den primære behandling består af en stærkt fedtreduceret diæt (20-25 g fedt/dag), samt standard lipidsænkende behandling med fibrater, statiner og omega-3-fedtsyrer. Hvorvidt disse præparater reducerer risikoen for AP hos personer med FCS er dog særdeles usikkert.

Effekt og sikkerhed
Vurderingen af olezarsen er baseret på en direkte sammenligning i det dobbeltblindede fase 3-studie Balance (n = 66), hvor to doser af olezarsen (50 mg og 80 mg) blev sammenlignet med placebo. Alle tre arme var i tillæg til fedtreduceret diæt. Efter 6 måneder var ændringen i TG-niveau fra baseline −32,0 % for olezarsen 80 mg-armen og +11,5 % for placeboarmen, svarende til en forskel på −43,5 %-point. Reduktionen i TG-niveau blev opretholdt efter 12 måneder, mens TG-niveauet i placebogruppen var steget yderligere. Patienterne havde dog fortsat meget svær HTG selv efter 12 måneders behandling med olezarsen (gennemsnitlig TG > 11,3 mmol/L). Ved uge 53 var der registreret én AP-episode (ud af 22 patienter) i olezarsen 80 mg-armen, én AP-episode (ud af 21 patienter) i olezarsen 50 mg-armen og 11 AP-episoder (hos 7 ud af 23 patienter) i placebogruppen.

De tilgængelige sikkerhedsdata giver ikke anledning til væsentlige sikkerhedsbekymringer ved behandling med olezarsen. Alvorlige uønskede hændelser, særligt pankreatitis og andre mave-tarm-relaterede hændelser, forekom hyppigst i placeboarmen, mens nedsat trombocyttal, smerter i ekstremiteter, visse abdominale symptomer og reaktioner på injektionsstedet forekom hyppigere ved behandling med olezarsen sammenlignet med placebo.

Resultaterne for helbredsrelateret livskvalitet var ikke entydige. Instrumentet PGIC viste en større andel patienter med oplevet forbedring med olezarsen 80 mg end med placebo efter 6 måneder, mens forskellen var mindre tydelig efter 12 måneder. Målt med instrumentet PROPr blev der ikke påvist forskelle mellem behandlingsgrupperne ved 6 eller 12 måneder.

Samlet set er datagrundlaget begrænset af få patienter og en opfølgningstid på kun 53 uger, hvilket medfører usikkerhed om behandlingens langsigtede kliniske effekter, herunder risiko for AP og mortalitet.

Omkostningseffektivitet
Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse baseret på en Markov model til at estimere omkostningseffektiviteten af olezarsen i tillæg til diæt til behandling af voksne patienter med genetisk bekræftet FCS.

Balance-studiet anvendes til at estimere sygdomsforløbet relateret til TG-niveauer. Herudover anvendes ekstern litteratur til at modellere risikoen for komplikationer, herunder risikoen for at udvikle AP, CP og diabetes, som følge af forhøjede TG-niveauer.

Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) i de enkelte stadier modelleres med ekstern litteratur i form af et vignette-studie af Matza et al. [1].

Da der ikke foreligger data, som kan understøtte estimeringen af den langsigtede effekt af olezarsen eller SoC efter 12 måneder, vurderer Medicinrådet, at den langsigtede effekt er behæftet med betydelig usikkerhed. Medicinrådet opstiller derfor to scenarier for effekt efter 12 måneder:

- I scenarie 1 har Medicinrådet estimeret transitionssandsynlighederne efter 12 måneder ved at tage et gennemsnit af de observerede transitionsmatricer for TG-niveau for perioderne 0-3 måneder, 3-6 måneder og 6-12 måneder.
- I scenarie 2 anvender Medicinrådet ansøgers antagelse om, at patienterne forbliver i deres aktuelle helbredsstadie for TG-niveau efter 12 måneder.

Begge scenarier er behæftet med betydelig usikkerhed og vurderes ikke at afspejle et klinisk plausibelt sygdomsforløb ved FCS, idet sygdommen er karakteriseret ved fluktuerende TG-niveauer, og patienter sjældent opretholder lave TG-niveauer over længere perioder. På baggrund af det tilgængelige datagrundlag vurderes de dog at udgøre de eneste hensigtsmæssige fremskrivninger af effekten efter md. 12.

Resultatet af scenarie 1 viser, at de inkrementelle omkostninger mellem olezarsen og SoC er ca. [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 3,09 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A. Resultatet af scenarie 2 viser, at de inkrementelle omkostninger mellem olezarsen og SoC er ca. [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,88 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel B.

De inkrementelle omkostninger i begge scenarier er drevet af lægemiddelomkostningerne for olezarsen, som i scenarie 1 udgør et gennemsnitligt behandlingsforløb på ca. 17 år og i scenarie 2 ca. 15 år. QALY-gevinsten er drevet af, at patienternes tid til komplikationer, som eksempelvis akut og kronisk pankreatitis, udskydes som følge af lavere TG-niveauer ved behandling med olezarsen, da disse komplikationer har stor påvirkning på patienternes livskvalitet samtidig med, at de er forbundet med en øget dødelighed. QALY-gevinsten er lavere i scenarie 2, da patienterne i mindre grad end i scenarie 1 overgår til de laveste TG-kategorier og derfor opnår en mindre reduktion i risikoen for AP og CP. Dette medfører både færre vundne leveår som følge af AP- og CP-relateret dødelighed samt en mindre forbedring i livskvaliteten.

Resultatet i begge scenarier er forbundet med væsentlige usikkerheder vedr. det kliniske datagrundlag. Usikkerhederne vedr. datagrundlaget omfatter kort opfølgningstid samt et lavt antal patienter i det kliniske studie, hvilket medfører stor usikkerhed omkring transitionssandsynlighederne og derved estimeringen af den langsigtede effekt af olezarsen i den sundhedsøkonomiske model. Dertil er der usikkerhed forbundet med de anvendte nytteværdier og estimering af behandlingsfrafald. Usikkerhederne har kun været mulige at belyse delvist ved følsomhedsanalyser.

Resultaterne er meget følsomme overfor ændringer i årligt behandlingsfrafald, og sekundært overfor sandsynligheden for død som følge af AP samt nytteværdien for helbredsstadiet TG ≥ 2.000 med recidiverende AP. Nytteværdien for helbredsstadiet TG

≥2.000 med recidiverende AP har stor betydning for ICER-estimatet, da der er væsentlige forskelle mellem behandlingsarmene i den tid, patienterne opholder sig i stadiet.

Resultaterne er robuste overfor ændringer i nytteværdien forbundet med CP-helbredsstadiet, samt en opjustering af AP-risici.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse, scenarie 1, diskonterede tal

	Olezarsen	SoC	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	18,61	16,72	1,89
Totale QALY	**11,24**	**8,14**	**3,09**
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		**Beregnet med AIP: 13.708.722**	
		Beregnet med SAIP: [redacted]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		**Beregnet med AIP: 8.392.312**	
		Beregnet med SAIP: [redacted]	

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse, scenarie 2, diskonterede tal

	Olezarsen	SoC	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	17,19	16,71	0,48
Totale QALY	**9,01**	**8,13**	**0,88**
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		**Beregnet med AIP: 49.603.461**	
		Beregnet med SAIP: [redacted]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		**Beregnet med AIP: 27.096.567**	
		Beregnet med SAIP: [redacted]	

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af olezarsen vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5 i scenarie 1 og [redacted] i scenarie 2. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 63,8 mio. DKK i år 5 i scenarie 1 og 63,8 i scenarie 2.

Indholdsfortegnelse

1. Baggrund 13
1.1 Om vurderingen 13
1.2 Familiært chylomikronæmisyndrom (FCS) 13
1.3 Olezarsen 14
1.4 Nuværende behandling 15

2. Sundhedsøkonomisk model 16
2.1 Analysetype 16
2.2 Modeltype og modelstruktur 16
2.3 Grundantagelser 18

3. Effekt og sikkerhed 18
3.1 Litteratursøgning 18
3.1 Kliniske studier 19
3.1.1 Balance-studiet 21
3.2 Population, intervention, komparator og effektmål 22
3.2.1 Population 23
3.2.2 Intervention 27
3.2.3 Komparator 28
3.2.4 Effektmål 28
3.2.5 Analysemetode 29
3.3 Sammenligning af effekt 29
3.3.1 Oversigt over effektestimater 29
3.3.2 Ændring i fastende TG-niveau fra baseline 30
3.3.3 Ændring i apoC-III-niveauer fra baseline 33
3.3.4 Uafhængigt vurderet AP event rate 33
3.4 Sammenligning af sikkerhed 35
3.5 Helbredsrelateret livskvalitet 40
3.5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL 40
3.5.1.1 Eksterne kilder 41
3.5.1.2 PGIC 41
3.5.1.2.1 Instrument og studiedesign 41
3.5.1.2.2 Dataindsamling 42
3.5.1.2.3 Resultater PGIC 42
3.5.1.3 PROMIS 29+2 Profile v.2.1 (PROPr) 43
3.5.1.3.1 Instrument og studiedesign 43
3.5.1.3.2 Dataindsamling 44
3.5.1.3.3 Resultater 44
3.5.2 Nytteværdier 46
3.5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier 46
3.5.2.2 Beregning af nytteværdier 47
3.5.2.3 Resultater for nytteværdier 48

3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed 51

4. Fremskrivning af patientbevægelser 52
4.1 Anvendelse af eksterne kilder 52
4.1.1 CALIBER-studiet 52
4.1.2 Yadav *et. al.* 52
4.1.3 Nøjgaard *et. al.* 53
4.1.4 Javed *et al.* 53
4.2 Behandlingsvarighed 53
4.2.1 Behandlingsstop 54
4.3 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder 55
4.3.1 Triglycerid-niveauer 55
4.3.2 Akut pankreatitis 60
4.3.3 Diabetes 62
4.3.4 Kronisk pankreatitis 63
4.3.5 Dødelighed 64
4.4 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser 65

5. Omkostninger 72
5.1 Lægemiddelomkostninger 72
5.1.1 Lægemiddelomkostninger til intervention og komparator 72
5.1.2 Administrationsomkostninger til intervention og komparator 72
5.1.3 Lægemiddel- og administrationsomkostninger til efterfølgende behandling 72
5.2 Hospitalsomkostninger 72
5.2.1 Omkostninger til sygdomshåndtering 72
5.2.2 Omkostninger til behandlingsmonitorering 74
5.2.3 Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser 74
5.3 Patientomkostninger 74
5.4 Øvrige omkostninger 75

6. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse 76

7. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse 77
7.1 Resultat af Medicinrådets analyse 77
7.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser 81

8. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse 86

9. Budgetkonsekvenser 89
9.1 Estimat af patientantal og patientoptag 89
9.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen 89

10. Referencer 91

11. Sammensætning af fagudvalg 94

12. Versionslog 95

13. Bilag 96

13.1 Baselinekarakteristika for alle tre behandlingsarme i Balance-studiet 96

13.2 Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier for PROMIS 29+2 98

13.3 Beregning af transitionssandsynligheder 98

Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarhed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 94.

Begreber og forkortelser

AE/AEs:	*Adverse events* (uønskede hændelser)
AIP:	Apotekernes indkøbspris
AP:	Akut pankreatitis
ApoC-III:	Apolipoprotein CIII
CP:	Kronisk pankreatitis
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency)*
EPAR:	*European Public Assessment Report*
FAS:	*Full Analysis Set*
FCS:	Familiært chylomikronæmisyndrom
HR:	Hazard ratio
HTG:	Hypertriglyceridæmi
ICER:	*Incremental Cost Effectiveness Ratio*
ITT:	*Intention-to-treat*
LPL:	Lipoprotein lipase
OR:	Odds ratio
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (*Population, Intervention, Comparator and Outcome)*
PPS:	*Per protocol set*
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie *(Randomised Controlled Trial)*
RR:	Relativ risiko
SAE/SAEs:	*Serious adverse events* (alvorlige uønskede hændelser)
SAS:	*Safety analysis set*
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris

SMD: *Standardized Mean Difference*

SmPC: *Summary of product characteristics* (produktresumé)

SoC: *Standard of care* (standardbehandling)

TG: Triglycerid

TTO: *Time trade off*

1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet olezarsen til behandling af patienter med familiært chylomikronæmisyndrom.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Swedish Orphan Biovitrum AB (Sobi).

Sobi fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 17. september 2025.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende lipidforstyrrelser (dyslipidæmi) og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Familiært chylomikronæmisyndrom (FCS)

Familiært chylomikronæmisyndrom (FCS) er en sjælden arvelig sygdom med en prævalens på ca. 1-2 tilfælde pr. 1.000.000 personer [2] [3]. FCS er karakteriseret ved vedvarende og svært forhøjet niveau af fedtstoffer (chylomikroner og triglycerid (TG)) i blodet, også kaldet hypertriglyceridæmi (HTG). FCS debuterer oftest i barndommen eller tidlig voksenalder [4].

Tilstanden skyldes i 60-80 % af tilfældene genvarianter i genet for lipoproteinlipase (LPL) [5], eller i andre gener med betydning for normal LPL-funktion. LPL er et nøgleenzym i nedbrydningen og fjernelse fedtstoffer, som chylomikroner og TG fra tarmen til kroppens væv. Ved nedsat eller ingen LPL-aktivitet ophober fedtstofferne sig derfor i blodet. Resultatet er svær HTG og vedvarende chylomikronæmi, hvor store mængder chylomikroner bliver i blodbanen selv efter længerevarende faste.

Ved HTG er niveauet af TG typisk >10 mmol/L (885 mg/dL), mod normale niveauer <1,7 mmol/L (<150 mg/dL) [2,3,6]. Patienter med FCS har typisk HTG med TG >10 mmol/L (885 mg/dL) og TG kan være mangefold højere end dette. Forhøjede TG-niveauer er forbundet med manifestationer der påvirker fysiske, kognitive og følelsesmæssige aspekter af livet. Patienter med FCS mærker ikke direkte, at deres TG-niveauer er for høje, men kan opleve et bredt spektrum af uspecifikke symptomer, herunder tilbagevendende mavesmerter, kvalme, træthed, hjernetåge, forstørrelse af lever og milt (hepatosplenomegali), små gullige hudpapler forårsaget af meget høje TG-niveauer i blodet (eruptive xanthomer), samt mælkehvidt udseende af blodkar i nethinden (lipæmia retinalis).

Pankreatitis
Personer med meget høje TG-niveauer har generelt øget risiko for pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen)[7]. Da FCS er karakteriseret ved livslang, vedvarende og

ekstreme HTG-niveauer, medfører dette en markant øget risiko for pankreatitis i patientpopulationen. Akut pankreatitis (AP) kan være livstruende og medfører akutte indlæggelser. Indlæggelserne kan i nogle tilfælde vare fra dage til flere uger. Den præcise mekanisme, hvorved pankreas (bugspytkirtlen) er særlig sårbar over for konsekvenserne af vedvarende hyperchylomikronæmi, og hvordan dette fører til pankreatitis, er endnu ikke fuldt klarlagt.

En komplikation til AP er nekrotiserende pancreatitis, hvor dele af pankreasvævet går til grunde. Tilstanden er alvorlig med behov for intensiv behandling og risiko for dødeligt forløb, men med rette behandling kan skaderne være reversible. Gentagne episoder af AP kan udvikle sig til kronisk pankreatitis (CP) med irreversibel skade på pankreas. CP kan medføre vedvarende og for nogle, kroniske abdominale smerter. CP er en af de sværeste smertetilstande at behandle, og patienter kan have svært ved at passe deres arbejde, da de ofte indlægges og har mange smerter. Ved CP kan patienten udvikle pseudocyster, som er væskefyldte ansamlinger omkring pankreas opstået som følge af vedvarende inflammation og vævsskade på organet. Derudover kan patienten udvikle pankreasinsufficiens og dermed have behov for pankreasenzymtilskud for at sikre en tilstrækkelig absorption af næringsstoffer fra kosten. Den kroniske skade på pankreas kan også medføre nedsat endokrin funktion og udvikling af pankreatogen diabetes (type 3c-diabetes), som skyldes tab af insulinproducerende celler i pankreas.

Prognosen for patienter der får AP, er i høj grad bestemt af risikoen for tilbagevendende AP og CP samt de langsigtede komplikationer heraf. Et dansk prospektivt observationsstudie med mere end 300 HTG-patienter med og op til 31 års opfølgning viste, at 24 % af patienter der oplevede AP, udviklede CP. Disse patienter havde en 2,7 gange højere mortalitet end patienter uden progression til CP, og en ca. 5,3-6,5 gange højere mortalitet end baggrundsbefolkningen [8]. Risikoen for AP er særligt høj hos gravide kvinder med FCS, da de fysiologiske stigninger i TG-niveauerne under graviditet og amning forstærker den eksisterende svære HTG.

Samlet set medfører FCS en betydelig sygdomsbyrde og nedsat livskvalitet som følge af symptomer (herunder betydelige smerter), tilbagevendende hospitalsindlæggelser, risikoen for pankreatitis og behovet for livslange kostrestriktioner for at holde TG-niveauet nede. Den strenge fedtreducerede diæt er det der fylder mest for patienterne, da det medfører en række sociale og psykologiske konsekvenser som fx angst relateret til mad (og deraf, for nogle patienter en spiseforstyrrelse), social isolation, vanskeligheder ved sociale arrangementer (fx café/restaurantbesøg) og belastning ved konstant kostkontrol. Yderligere fylder bekymringer og angst for at udvikle AP, og især risikoen for nye tilfælde af AP hos personer som tidligere har haft dette.

1.3 Olezarsen

Olezarsen er et GalNAc-konjugeret antisense-oligonukleotid, der optages i leverceller og binder apoC-III messenger-RNA (mRNA). Herved reduceres leverens produktion af apoC-III, som normalt hæmmer nedbrydning og clearance af TG-rige lipoproteiner. Reduktion i apoC-III fører hermed til øget nedbrydning og omsætning af TG-rige lipoproteiner, hvilket resulterer i lavere TG og chylomikroner i plasma.

Olezarsen (handelsnavn Tryngolza®) fik markedsføringstilladelse i EU d. 17. september 2025 til følgende indikation: *Tryngolza er indiceret som supplement til diæt hos voksne patienter til behandling af genetisk bekræftet familiært chylomikronæmisyndrom (FCS).* Olezarsen har derudover status som *orphan drug* i det europæiske lægemiddel agentur (EMA) og er en videreudvikling af lægemidlet volanesorsen, som har markedsføringstilladelse i EMA, men ikke tilgængeligt i Danmark [9,10].

Olezarsen administreres som subkutan injektion hver 4. uge med præfyldt pen. I forbindelse med markedsføringstilladelsen ansøgte virksomheden om godkendelse af to doser af olezarsen; 50 mg og 80 mg. På baggrund af den samlede vurdering af effekt og sikkerhed godkendte EMA alene 80 mg-dosis, som dermed er den anbefalede og markedsførte dosis. Patienter der bliver sat i behandling med olezarsen, vil kunne selvadministrere efter en kort oplæring.

Den kliniske dokumentation for olezarsen til behandling af FCS er baseret på Balance-studiet, hvor olezarsen blev sammenlignet med placebo som tillæg til standardbehandling (SoC) hos patienter med genetisk verificeret FCS. SoC omfattede en stærkt fedtreduceret diæt, lipidsænkende behandling med fibrat, statiner og omega-3 fedtsyrer, samt anbefalede livsstilsændringer.

1.4 Nuværende behandling

Patienter med vedvarende TG-niveauer >10 mmol/L henvises til specialister i lipidforstyrrelser. Den primære behandling består grundlæggende af en livslang, stærkt fedtreduceret diæt (≤20-25 g fedt dagligt) samt livsstilsrestriktioner (alkoholafholdenhed og fysisk aktivitet) med henblik på at reducere TG-niveauet og forebygge pankreatitis. Lipidsænkende medikamenter som fibrater, statiner og omega-3 fedtsyrer (alm. fiskeolie) som normalt kan anvendes til patienter med HTG, har generelt meget begrænset effekt på FCS-patienter og der foreligger sparsom viden om, hvorvidt disse præparater sænker risikoen for pankreatitis i denne patientgruppe [11].

I dansk klinisk praksis er der stort fokus på kostvejledning igennem kliniske diætister, hvor patienterne typisk følges hyppigt i den første tid efter henvisning til specialistbehandling. Den restriktive diæt har i sig selv som oftest en positiv effekt og medfører et lavere TG-niveau, men kun hvis diæten følges konstant. Patienterne bliver efter første henvisning til klinisk diætist fulgt hver 14. dag i starten, derefter hver 3.-4. uge, hvorefter besøgene skæres ned til hver 3. til 6. måned.

Kostrestriktionerne skal følges konstant og hele livet. Den meget fedtfattige diæt kan medføre utilstrækkeligt optagelse af fedtopløselige vitaminer og dermed risiko for mangeltilstande, som bl.a. kan påvirke knoglesundhed, syn og blodets koagulation. Patienterne skal derfor monitoreres og tilbydes relevant tilskud efter behov. Den livslange kostrestriktion kan være vanskelig at opretholde i praksis og er forbundet med en væsentlig byrde i patientens liv.

Da der tidligere ikke har været en effektiv medicinsk behandling af HTG målrettet personer med FCS, er genetisk udredning af svær HTG blevet benyttet i varierende grad. Derfor kan der i princippet være et mørketal af patienter, men da FCS er en meget

sjælden sygdom forventes det at være lavt. Kommer der en målrettet behandling, som fx olezarsen, specifikt til FCS-patienterne, er det forventningen, at man vil begynde at genteste flere patienter, hvor der kan være mistanke om FCS (se afsnit 3.2.1 for forventet patientoptag).

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med olezarsen + SoC sammenlignet med SoC.

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype
Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype.

2.2 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en Markov-model bestående af 12 helbredsstadier defineret ved kombinationen af patientens TG-niveau og historik med AP. TG-niveauet inddeles i fire kategorier (<500 mg/dL, 500-880 mg/dL, 880-2.000 mg/dL og ≥2.000 mg/dL), mens AP-historikken inddeles i tre kategorier (ingen tidligere AP, én tidligere AP og recidiverende AP (Rec AP)). Derudover indeholder modellen et helbredsstadie for CP samt et dødsstadie:

- TGs<500 AP naïve
- TGs 500<880 AP naïve
- TGs 880<2,000 AP naïve
- TGs≥2.000 AP naïve
- TGs<500 1 AP
- TGs 500<880 1 AP
- TGs 880<2.000 1 AP
- TGs≥2.000 1 AP
- TGs<500 Rec AP
- TGs 500<880 Rec AP
- TGs 880<2,000 Rec AP
- TGs≥2,000 Rec AP
- CP
- Død

Modelstrukturen er illustreret i Figur 1.

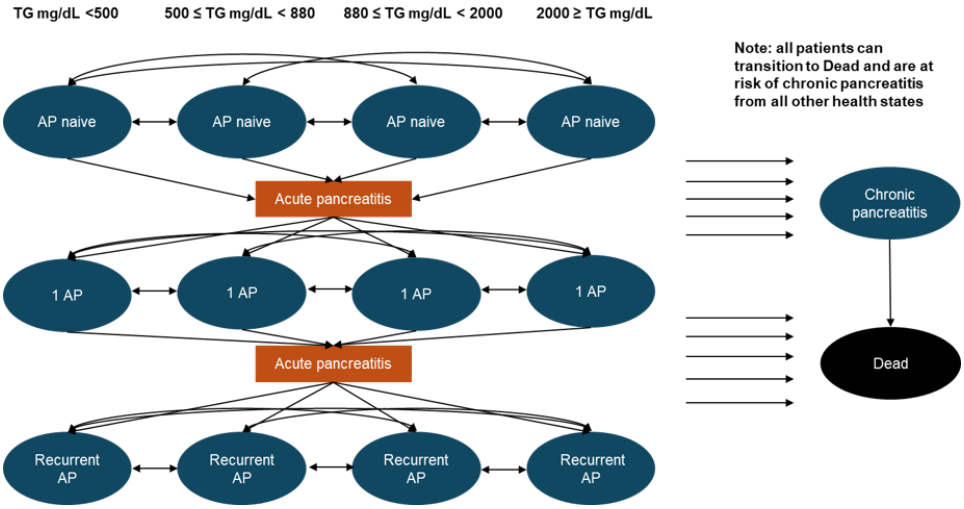
I Markov-modellen starter patienterne i et helbredsstadie svarende til fordelingen af TG-niveau og AP-historik ved baseline i Balance-studiet. I løbet af modellen kan patienterne bevæge sig mellem TG-stadierne, udvikle AP, udvikle CP eller dø. Risikoen for AP afhænger af både TG-niveau og AP-historik, således at højere TG-niveauer og tidligere AP-hændelser er forbundet med en højere risiko for nye AP-hændelser. AP-hændelser kan medføre øget risiko for gentagne hændelser med AP, udvikling af CP eller død.

CP modelleres som et helbredsstadie, hvor patienterne ikke kan vende tilbage til de øvrige helbredsstadier efter udvikling af CP, men kun dø.

Diabetes modelleres ikke som et selvstændigt helbredsstadie, men som en komorbiditet, hvor forekomsten afhænger af patientens TG-niveau og AP-historik.

Dødelighed i modellen omfatter både baggrundsdødelighed samt overdødelighed relateret til akut og kronisk pankreatitis.

Analysens datagrundlag er baseret på patienter med FCS fra Balance-studiet. Fra studiet anvendes data for TG-niveauer og AP-risiko for recidiverende AP. Dette suppleres af en lang række eksterne kilder, herunder bl.a. CALIBER-studiet. Se afsnit 4 for yderligere beskrivelse af anvendelsen af eksterne kilder og de anvendte transitionssandsynligheder.



Figur 1. Markov model

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinrådet vurderer, at Markov-modellens helbredsstadier er klinisk relevante og afspejler centrale prognostiske faktorer for patienter med FCS. Ved at kombinere TG-niveau og AP-historik tager modelstrukturen højde for, at både niveauet af triglycerider og tidligere AP-hændelser påvirker risikoen for efterfølgende komplikationer, herunder

AP, CP og død. Medicinrådet vurderer på den baggrund, at modelstrukturen overordnet vil være i stand til at afspejle et sygdomsforløb for en gennemsnitlig patient med FCS.

2.3 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv.

I analysen inkluderes omkostninger til lægemidler, sygdomshåndtering, behandlingsmonitorering, samt omkostninger til uønskede hændelser og patienternes tidsforbrug og transport. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 45 år, og den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er 55 år. Ansøger anvender en cykluslængde på 3 måneder, og der anvendes halvcyklus-korrektion. Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 %, jf. Medicinrådets metodevejledning. Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 3.5.2) og justering for baggrundsdødelighed (se afsnit 4) i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser
Medicinrådet vurderer, at ansøgers grundantagelser kan danne grundlag for vurderingen. Medicinrådet vurderer dog, at patienter i dansk klinisk praksis generelt er yngre end i Balance-studiet, hvorfor startalderen ændres til 30 år. Som beskrevet i afsnit 3.2.1 vurderer Medicinrådet, at patienterne i dansk klinisk praksis i gennemsnit er omkring 30 år ved behandlingsopstart. Medicinrådet ændrer derfor startalderen i modellen fra 45 år til 30 år. Effektestimater for TG-niveauer, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, er fortsat baseret på studiedata fra balance-studiet, hvor patienterne i gennemsnit var 45 år ved studiestart. Medicinrådet forventer, at den højere alder i det kliniske studie potentielt kan påvirke overførbarheden af effektdata fra balance-studiet til dansk klinisk praksis, og denne usikkerhed vil fortsat være til stede i den sundhedsøkonomiske analyse efter ændring af startalderen. Ligeså vil en lavere alder kunne påvirke hhv. behandlingsvarighed, monitoreringsbehov mv. Medicinrådet tilpasser ydermere tidshorisonten til 70 år, så modellen fortsat afspejler et livslangt sygdomsforløb.

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Da den kliniske vurdering udelukkende er baseret på head-to-head studiet Balance, har ansøger ikke udført en systematisk litteratursøgning.

3.1 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 1. Oversigt over kliniske studier anvendt i Medicinrådets vurdering af effekt og sikkerhed af olezarsen som tillægsbehandling til SoC (fedtreduceret diæt og livsstil).

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
Balance ISIS 678354-CS3/ [NCT04568434] [10,12]	Voksne ≥ 18 år med fastende TG ≥ 880 mg/dL (~10 mmol/L) og genetisk bekræftet FCS.	Olezarsen 50 mg (sc) + SoC, n = 21 Olezarsen 80 mg (sc) + SoC, n = 22	Placebo + SoC, n = 23	**Primært effektmål:** Procentvis ændring i fastende TG fra baseline til måned 6 (olezarsen vs. placebo) **Sekundære endepunkter (14 endepunkter for olezarsen 80 mg)** • Procentvis ændring i fastende TG fra baseline til 12 måneder • Procentvis ændring i fastende apoC-III fra baseline til 6 og 12 måneder • Procentvis ændring i fastende apo-48 fra baseline til 6 og 12 måneder • Procentvis ændring i fastende non-HDL-C fra baseline til 6 og 12 måneder • Andel af patienter der opnår et fald i TG-niveau ≥ 40 % fra baseline til 6 måneder • Andel af patienter der opnår et fald i TG-niveau ≥70 % fra baseline til 6 måneder • Andel af patienter der opnår fastende TG-niveau ≤ 880 mg/dL fra baseline til 6 måneder • Andel af patienter der opnår fastende TG-niveau ≤ 500 mg/dL fra baseline til 6 måneder • Uafhængigt vurderet AP rate fra uge 1 til uge 53, rapporteret som LSM event-rate	• Ændring i fastende TG-niveauer (anvendes til at estimere patienternes fordeling mellem modellens helbredstilstande) • Historik med AP for helbredsstadier recidiverende AP Sikkerhedsdata (behandlingsophør og uønskede hændelser indgår i modelleringen af behandlingen omkostninger og konsekvenser)

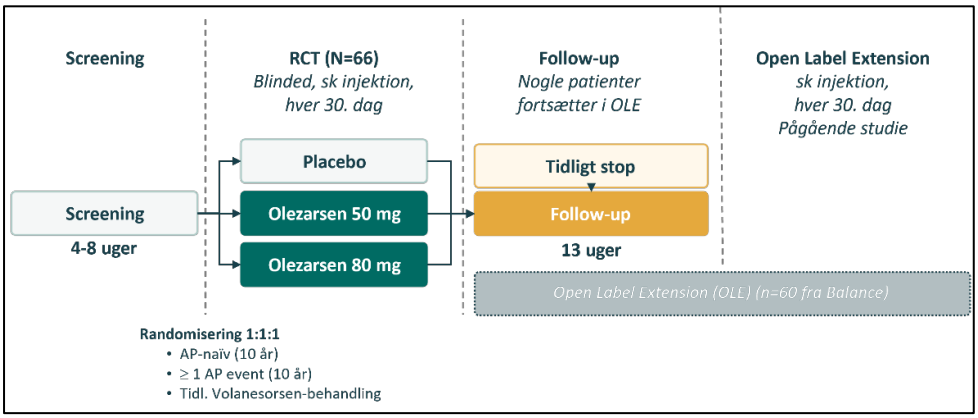
Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
				• Uafhængigt vurderet AP rate fra uge 1 til uge 53 for patienter med tidligere pankreatitis ≤10 år før screening • Uafhængigt vurderet AP rate fra uge 13 til uge 53 for patienter med tidligere pankreatitis ≤10 år før screening • Uafhængigt vurderet AP rate fra uge 1- 53 for patienter med ≥ 2 AP-hændelser ≤ 5 år før inklusion • Uafhængigt vurderet AP rate fra uge 13 til uge 53 for patienter med ≥ 2 AP-episoder ≤ 5 år før inklusion **Sikkerhed (olezarsen 50 og 80 mg)** • AE/SAE: Fra informeret samtykke til 13 uger efter behandlingsophør (behandlingsophør = 1 doseringsinterval efter sidste dosis). **Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)** • PROMIS 29+2 ved 6 og 12 måned • PGIC ved 6. og 12. måned	

Forkortelser: SC, subkutan; SoC, standard of care, (svært fedtreduceret (20-25 g/dag) diæt); FCS, Familiært chylomikronæmi syndrom; TG, ; AP, ; M, ; U.

Der pågår et åbent forlængelsesstudie (OLE, NCT05130450; ISIS 678354-CS13), hvor patienter fra Balance-studiet følges med henblik på at undersøge langtidseffekt og sikkerhed ved behandling med olezarsen. Studiet forventes afsluttet i første kvartal af 2028.

3.1.1 Balance-studiet

Balance (NCT04568434) er et fase 3, randomiseret, multicenter, dobbeltblindet og placebokontrolleret studie gennemført i 11 lande i Nordamerika og Europa. Studieforløbet varede fra 2020 til 2023 og designet ses af Figur 2.



Figur 2. Balance-studiet

AP: Akut pankreatitis; RCT: Randomised controlled trial; OLE: Open label extension; sk: subkutan

Inklusionskriterierne var: Voksne patienter (≥ 18 år) med genetisk verificeret FCS, faste-TG ≥ 880 mg/dL (≥ 10 mmol/L) ved screening; tidligere pankreatitis inden for de seneste 10 år var tilladt og udgjorde størstedelen af studiepopulationen (max 20 % af populationen måtte være AP-naive), samt villighed til at følge en stærkt fedtreduceret diæt (≤ 20 g fedt dagligt) under studiet. Stabil behandling med TG-sænkende lægemidler (fx fibrater, omega-3-fedtsyrer og statiner) var tilladt.

144 patienter med mistanke om, eller genetisk verificeret, FCS gennemgik en screeningsperiode på 4-8 uger [10]. Alle patienter gennemgik en 2-ugers kvalifikationsperiode til vurdering af studieegnethed. Patienter, som ikke allerede var på en stabil fedtreduceret diæt (≤ 20 g fedt dagligt), gennemgik forud for kvalifikationsperioden en mindst 2-ugers diætstabiliseringsperiode. Alkohol blev frarådet under studiet. Diætadhærens blev understøttet gennem gentagen alkohol- og kostvejledning ca. hver 4.-8. uge under studiet og i opfølgningsperioden ([10] appendix A), samt en daglig patientrapporteret kostdagbog, hvor faste og fedtindtag blev registreret ([10] afsnit 5.1).

I alt blev 66 patienter randomiseret 1:1:1 til placebo (n = 23), olezarsen 50 mg (n = 21) eller olezarsen 80 mg (n = 22), som tillæg til standardbehandling med fedtreduceret diæt. Denne population hedder FAS (Full Analysis Set). Randomiseringen blev stratificeret efter antal tidligere episoder med AP og/eller tidligere behandling med volanesorsen.

Patienterne modtog behandling i form af subkutan injektion én gang månedligt (hver 4. uge) i 53 uger, hvorefter egnede patienter kunne fortsætte i ekstensionsstudiet (OLE, NCT05130450), mens øvrige patienter blev fulgt yderligere 13 ugers opfølgningsperiode efter afsluttet behandling (til uge 66).

Effekten blev vurderet på baggrund af reduktion i TG-koncentrationen over 6 og 12 måneder med olezarsen-behandling ift. placebo, samt antal patienter der i studieperioden oplevede episoder med AP. Episoder med AP blev vurderet af en uafhængig, blindet vurderingskomité i henhold til Atlanta-klassifikationen (et internationalt anerkendt klassifikationssystem til AP), for at sikre ensartet klassifikation og minimere risikoen for bias [13]. En række sekundære effektmål blev ligeledes målt med henblik på at monitorere lipidomsætningen ved behandlingen (Tabel 1).

I alt gennemførte 60 ud af 66 randomiserede patienter (91 %) behandlingsperioden på 53 uger. Blandt de seks patienter, der udgik af studiet, afbrød én patient behandlingen i placeboarmen efter investigators vurdering, to patienter (én i olezarsen 50 mg-armen og to i olezarsen 80 mg-armen) trak samtykket tilbage, og tre patienter afbrød behandlingen på grund af uønskede hændelser (én i olezarsen 50 mg-armen og to i olezarsen 80 mg-armen).

3.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Balance: Voksne patienter (≥ 18 år) med genetisk bekræftet FCS og hypertriglycerianæmi ≥ 880 mg/dL (~10 mmol/L)	Overordnet set stemmer populationen overens med forventet i dansk klinisk praksis.	Voksne patienter med genetisk verificeret FCS.
Intervention	Olezarsen 50 mg eller 80 mg subkutan administration hver 4. uge + standardbehandling*.	Markedsføringstilladelsen gælder kun 80 mg og kun denne dosis intervention svarer til forventet dansk klinisk praksis.	Olezarsen 80 mg administreret én gang om måneden + standardbehandling
Komparator	Placebo + standardbehandling*.	standardbehandling med vejledning om fedtreduceret diæt og alkoholafholdenhed er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. I dansk praksis vejleder man dog til 20-25 g fedt/dag.	Standardbehandling
Effektmål	Ændring i koncentrationen af	Effektmålene er klinisk relevante	Reduktion i TG-niveauer, AP-historik for patienter med recidiverende AP

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	fastende TG (fra baseline til 6 mdr.). Antal hændelser af AP. HrQoL vurderet ved (PROMIS 29+2, PGIC). PROs (kostdagbog, FCS symptomer og impact, FCS smerte-symptomer, PROMIS smerte, PROMIS cognition, PGIG)		

* standardbehandling er defineret som fedtreduceret diæt ≤ 20 g total fedt per dag og alkohol afholdenhed samt evt lipidsænkende behandling. I Balance-studiet var standardbehandlingen med lipidregulerende medicin tilladt og inkluderede statiner, omega-3 fedtsyre samt fibrater, samt ezetimibe (kolesterolabsorptions-hæmmer) og Evolocumab (PCSK9-hæmmer).

3.2.1 Population

Baselinekarakteristika for patienterne i olezarsen 80 mg-armen og placebo-armen fra Balance-studiet er opsummeret i tabellen nedenfor (Tabel 3).

Tabel 3. Baseline karakteristika for patienter inkluderet og randomiseret i Balance-studiet (FAS).

	Olezarsen, 80 mg (n = 22)	Placebo (n = 23)
Alder, år	47,7 ± 13,3	44,0 ± 14,7
Køn, kvinder, n (%)	11 (50)	12 (52)
Race og etnisk gruppe, n (%)		
Hvid	17 (77)	22 (96)
Hispanic/latinamerikansk	1 (5)	3 (13)
Asiatisk	3 (14)	0
Hawaiianer/stillehavsøboer	0	0
Anden	2 (9)	1 (4)
Vægt, kg	68,4 ± 16,7	67,8 ± 16,1
BMI, kg/m²	25,1 ± 6,0	24,2 ± 4,1
Tidligere AP, n (%)	17 (77)	15 (65)

	Olezarsen, 80 mg (n = 22)	Placebo (n = 23)
Gns. antal AP-episoder (10 år) §	4,8 ± 7,5	6,6 ± 16,5
T1DM eller T2DM, n (%)	7 (32)	6 (26)
Genetisk verificeret LPL-deficiens	17 (77 %)	19 (83 %)
Homozygot	10 (45,5 %)	16 (69,6 %)
Hemizygot	1 (4,5 %)	0
Sammensat heterozygot	5 (22,7 %)	5 (21,7 %)
Dobbelt heterozygot	1 (4,5 %)	0
Hypertension, n (%)	4 (18)	6 (26)
Tobaksbruger, n (%)	2 (9)	0
Aktuel trombocytopeni, n (%)¶	2 (9)	4 (17)
Laboratoriemålinger (mg/dL)		
Triglycerider (TG)		
Gennemsnit	2613 ± 1499	2596 ± 1256
Median (interval)	2086 (683-6898)	2493 (334-5436)
Apolipoprotein C-3	27.5 ± 11.6	27.7 ± 11.7
Total kolesterol	277.4 ± 99.3	286.0 ± 113.9
LDL kolesterol	22.8 ± 14.1	16.7 ± 8.4
HDL kolesterol	14.5 ± 4.5	14.7 ± 3.8
Total apolipoprotein B	58.4 ± 17.2	59.7 ± 18.9
Apolipoprotein B-48	11.6 ± 8.1	14.2 ± 14.2
Chylomikron TG	2477 ± 2123	2269 ± 1237
Chylomikron-C plus VLDL kolesterol **	245.7 ± 110.9	255.3 ± 114.4
Non-HDL kolesterol	262.9 ± 100.4	271.3 ± 113.3
Tidligere volanesorsen, n (%)	8 (36)	10 (43)

	Olezarsen, 80 mg (n = 22)	Placebo (n = 23)
Statiner	5 (23)	7 (30)
Omega-3 fedtsyrer	12 (55)	7 (30)
Fibrat	11 (50)	11 (48)
Andet lipidsænkende lægemiddel	**3 (14)**	**3 (13)**
Ezetimibe	2 (9,1)	0
Evolocumab (PCSK-9)	1 (4,5)	3 (13,0)

§ Antallet af tidligere episoder af pankreatitis blev indhentet fra patientjournalerne. Én patient i placebogruppen havde tidligere haft 79 episoder med AP. Udelades denne patient, var det gennemsnitlige antal episoder med AP indenfor de foregående 10 år i placebogruppen 3,3 ± 4,9.

¶ Trombocytopæni blev defineret som et trombocyttal på under 140.000 pr. mm^3 blod.

** Denne variabel måler den samlede mængde kolesterol, som transporteres i chylomikroner i VLDL-partikler, dvs. de TG-rige lipoproteiner i blodet.

Studiepopulationen i Balance bestod primært af kaukasiere med normalt BMI og høj sygdomsbyrde, karakteriseret ved svær HTG (gennemsnitligt TG-niveau 2.613 mg/dL (29,5 mmol/L) i olezarsen 80 mg-armen og 2.596 mg/dL (29,3 mmol/L) i placeboarmen), samt høj frekvens af tidligere AP hos 77 % af patienterne i olezarsen 80 mg-armen og 65 % i placeboarmen.

De gennemsnitlige niveauer af TG og apoC-III var sammenlignelige på tværs af behandlingsgrupperne ved baseline. Samlet havde 39 % af patienterne tidligere modtaget lægemidlet volanesorsen, som er en tidligere generation af apoC-III-hæmmer udviklet til behandling af FCS. Volanesorsen og olezarsen har samme overordnede virkningsmekanisme, men olezarsen er modificeret så den har målrettet optagelse i leveren. Tidligere eksponering for volanesorsen er relevant ved fortolkningen af resultaterne, da en del af studiepopulationen dermed tidligere havde modtaget behandling rettet mod samme biologiske mål. Da olezarsen er en GalNAc-konjugeret version af lægemidlet volanesorsen, kunne tidligere eksponering for samme underliggende antisense-molekyle potentielt påvirke immunogenicitet, og herigennem også sikkerhed og behandlingseffekt.

Idet diæt og kostvaner kan variere mellem geografiske regioner, er studiepopulationens geografiske fordeling angivet i Tabel 4. Der er mindre forskelle i den geografiske fordeling mellem placebo- og 80 mg-studiearmen, primært drevet af en større andel patienter fra Canada i placeboarmen.

Tabel 4. Geografisk tilhørsforhold for patienter inkluderet i Balance-studiet (FAS).

Land, n (%)	Olezarsen, 80 mg (n = 22)	Placebo (n = 23)
Canada	1 (4,5 %)	5 (21,7 %)
Frankrig	2 (9.1 %)	1 (4,3 %)
Italien	3 (13,6 %)	3 (13 %)
Holland	2 (9.1 %)	1 (4,3 %)
Norge	1 (4,5 %)	0
Portugal	1 (4.5 %)	1 (4,3 %)
Slovenien	2 (9,1 %)	1 (4,3 %)
Spanien	2(9,1 %)	3 (13 %)
Sverige	0	1 (4,3 %)
Storbritannien	1 (4,5%)	0
USA	7 (31,8 %)	7 (30,4%)

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at der i Balance-studiet er mindre forskelle mellem behandlingsarmene ved baseline. Der ses ingen væsentlige forskelle i baselinekarakteristika. De observerede relative forskelle for enkelte parametre er generelt baseret på få patienter og er derfor for usikre til at der kan drages meningsfulde konklusioner.

Sygdomsbyrden ved baseline var høj i alle grupper, hvilket afspejler den højrisikopopulation, som studiet var designet til at undersøge. Samlet vurderes grupperne at være sammenlignelige ved baseline, om end der observeres enkelte ubalancer, hvilket muligvis kan forklares med lave patientantal

Medicinrådet vurderer, at den danske population forventes at være omkring 30 år ved behandlingsopstart og dermed lidt yngre end studiepopulationen. Det vurderes også, at studiepopulationen har højere TG-niveauer (og højt antal AP-episoder) end hvad der ses hos danske patienter. Dette skyldes formentligt, at behandlingen af personer med FCS er centraliseret til lipidklinikker, og hvor de fleste har adgang til specialiserede kliniske diætister. Det vurderes derfor, at studiepopulationen repræsenterer patienter med højere sygdomsbyrde end den forventede danske patientpopulation.

Ansøger angiver at der forventes at være ca. [redacted] voksne patienter med FCS i Danmark der er kandidater til behandling med olezarsen. Idet ansøger forventer et gradvist markedsandelsoptag, indfases behandlingen over tid med først [redacted] og stigende til [redacted] i år 5 (Se Tabel 5)**.** Dette begrundes med, at implementeringen af en ny behandling forventes at tage tid, idet relevante patienter først skal identificeres, klinikerne skal opnå erfaring med behandlingen, og lokale behandlingsforløb samt administrative processer skal etableres.

Medicinrådet vurderer, at det forventede patientantal er mellem 6-10 patienter med genetisk bekræftet FCS i Danmark, hvoraf [redacted] vil være over 18 år og kandidater til olezarsen-behandling. Det forventes at yderligere 2 patienter vil blive diagnosticeret indenfor 5 år.

Der forventes at behandling med olezarsen vil være livslang.

Tabel 5. Forventet antal patienter og patientoptag ved gradvis implementering af olezarsen

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Forventet antal patienter	[redacted]	0,5	0,5	0,5	0,5
Patientoptag	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

3.2.2 Intervention

Olezarsen administreres som subkutan injektion hver 4. uge med præfyldt pen. Behandlingen i det kliniske studie blev givet i tillæg til baggrundsbehandling (anbefaling om fedtfattig diæt, alkoholafholdenhed, fysisk aktivitet og evt. lipidsænkende lægemidler) (Tabel 3).

I produktresuméet (SmPC) fremgår det, at seponering bør overvejes, hvis patienten ikke har haft effekt indenfor 6 måneder.

Medicinrådets vurdering af intervention
Medicinrådet accepterer ansøgers valg af intervention i tillæg til standardbehandling med kost- og livstilsændringer. Den relevante dosis tilgængelig for danske patienter vil være den markedsførte 80 mg.

Patienter med FCS må ifølge indikationen kun tilbydes behandling med olezarsen, hvis sygdommen er bekræftet ved genetisk test og patienten har modtaget vejledning ved en specialiseret klinisk diætist. Forud for behandling vil patienterne typisk være i et forløb hvor forhøjede TG-niveauer konstateres ved egen læge, eller patienten har oplevet deres første AP-episode, hvorefter de henvises til specialistenhed. Dernæst vil man forsøge at sænke patientens TG-niveauer vha. kostvejledning hos klinisk diætist samt standard lipidsænkende behandling med statiner, fibrater og fiskeolie. Forbliver TG-niveauer svært forhøjede på trods af kostomlægning, er det forventningen at man vil indføre gentest af patienten som ny standard. Hovedparten af de patienter, hvor FCS bekræftes genetisk forventes at blive sat i behandling med olezarsen. Det forventes at patienter der modtager olezarsen-behandling stadig vil følges hos klinisk diætist og på lipidklinikker, og

at patienten stadig vil have behov for at følge en streng fedtreduceret diæt med max 20g. fedt om dagen (svarende til ca. 2,5 spsk. spiseolie). Den kostrelaterede sygdomsburde må derfor forventes fortsat at være til stede under behandling med olezarsen.

3.2.3 Komparator

I Balance-studiet er komparator placebo i tillæg til den nuværende standardbehandling (SoC) med fedtfattig diæt og livsstilsændringer (samt evt. lipidsænkende behandling).

Medicinrådets vurdering af komparator
I dansk klinisk praksis anbefales, at personer med vedvarende TG-niveau > 8mmol/L, hvor sekundær årsag er udelukket, at blive henvist til af de danske lipidklinikker [14] . Relevante behandlingsmuligheder i dansk klinisk praksis består primært af kostvejledning om fedtfattig diæt, alkoholafholdenhed, motion og evt. lipidsænkende behandling (statiner, fibrat og omega-3 fedtsyrer), som ofte har ringe effekt hos patienter med FCS.

Medicinrådet bemærker, at der ikke foreligger oplysninger om patienternes adhærens til den fedtfattige diæt i Balance-studiet. Dette medfører usikkerhed om betydningen af kostens bidrag til de observerede effekter. Danske patienter vurderes mere velbehandlede idet de modtager tæt opfølgning og kostvejledning fra specialiserede enheder og kliniske diætister.

3.2.4 Effektmål

Ansøger har til vurdering af olezarsen kliniske effekt og sikkerhed indsendt data fra Balance-studiet vedr. følgende:

- Procentvis ændring i fastende TG fra baseline til 6 måneder og til 12 måneder
- Uafhængigt vurderet AP event-rate fra uge 1 til uge 53
- Ændring i helbredsrelateret livskvalitet målt ved PGIC og PROMIS 29+2
- Sikkerhedsdata

Tabel 6. Oversigt over de indsendte effektmål fra Balance.

Effektmål	Tidspunkt*	Definition	Målemetode/Skala
%-ændring i fastende TG-koncentration	Baseline, 6 måneder og 12 måneder	Målt i blodprøver taget efter 10-12-timers faste ved standardiserede laboratorieanalyser.	Data opgivet både som ændring i % fra baseline, og absolutte værdier. Svær HTG: TG >500 mg/dl; chylomikronæmi: TG > 1000 mg/dL [9]; normal lipid-niveau: TG <150 mg/dL.
Uafhængigt vurderet AP event-rate	Uge 1 og uge 53	Episoder klassificeret som dokumenteret, sandsynlig eller mulig AP efter Atlanta-kriterierne.	Alle mistænkte tilfælde af AP blev vurderet af en blindet, uafhængig komité på baggrund af kliniske symptomer, biokemiske markører (lipase/amylase) og billeddiagnostiske fund.

Medicinrådets vurdering af effektmål
Medicinrådet vurderer at effektmålene er klinisk relevante da TG-niveauerne er et centralt mål i behandlingen af patienterne. Ydermere er det relevant at vurdere om episoder med AP kan forhindres eller udskydes med olezarsen-behandling.

Medicinrådet vælger yderligere i vurderingen af inkludere data for apoC-III fra Balance-studie som et understøttende effektmål til TG. ApoC-III er olezarsens direkte virkningsmål, og resultaterne bidrager derfor til at dokumentere, at den observerede reduktion i TG skyldes den forventede farmakologiske virkning af behandlingen.

3.2.5 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode
Ansøger har baseret analyserne af klinisk effekt og sikkerhed på direkte sammenligninger mellem relevante studiearme i Balance-studiet. Afhængigt af effektmålet sammenlignes olezarsen 80 mg med placebo eller de to studiearme (50 mg og 80 mg) analyseres samlet overfor placebo. Analyserne af effekt baseres på alle randomiserede patienter der modtog minimum én dosis (full analysis set, FAS populationen). Analyserne vedrørende sikkerhed baserer sig på sikkerhedspopulationen (SAS) som var den samme som FAS.

Medicinrådets vurdering af analysemetode
Til vurdering af ændring i TG og apoC-III anvendes data for olezarsen 80 mg sammenlignet med placebo i den randomiserede periode af Balance-studiet (uge 1-53). Analysen af AP-eventraten er baseret på de poolede olezarsen-arme (50 mg + 80 mg) sammenlignet med placebo. Vurderingen af sikkerhed baseres på data fra begge olezarsen-arme. Medicinrådet vurderer at det randomiserede, dobbeltblindede studiedesign reducerer risikoen for bias i rapporteringen og vurderingen af effektmål, hvilket er særligt relevant for patientrapporterede effektmål og kliniske hændelser.

3.3 Sammenligning af effekt

3.3.1 Oversigt over effektestimater

Tabel 7. Oversigt over effektestimater i Balance-studiet.

Effektmål	Olezarsen 80 + SoC (n = 22)	Placebo + SoC (n = 23)	Olezarsen 80 vs placebo
Ændring i % fastende TG fra baseline til 6 mdr. % (95% CI)	-31,99 (-49,0; -14,9)	11,52 (-5,3; 28,4)	-43,5 (-69,1; -17,9)
Ændring i % fastende TG fra baseline til 12 mdr. % (95 % CI)	-38,50 (-58,2; -18,8)	20,89 (1,0; 40,8)	-59,4 (-90,7; -28,1)

Effektmål	Olezarsen 80 + SoC (n = 22)	Placebo + SoC (n = 23)	Olezarsen 80 vs placebo
Uafhængigt vurderet AP event rate pr. 100 patientår ved 12 mdr. (95 % CI)	Pooled 50 mg og 80 mg 4,37 (0,94; 20,3)	36,31 (14,7; 89,7)	Pooled 50 mg og 80 mg vs placebo Mean rate ratio: 0,12 (0,02-0,66)
Ændring i % apoC-III fra baseline til 6 mdr. % (CI)	-66,1 (-79,4; -52,8)	7,57 (-5,23; 20,4)	-73,7 (-94,6; -52,8)
Ændring i % fastende apoC-III fra baseline til 12 mdr. % (CI)	-64,2 (-79,4; -49,0)	17,1 (2,15; 32,0)	-81,3 (-104,7; -57,9)

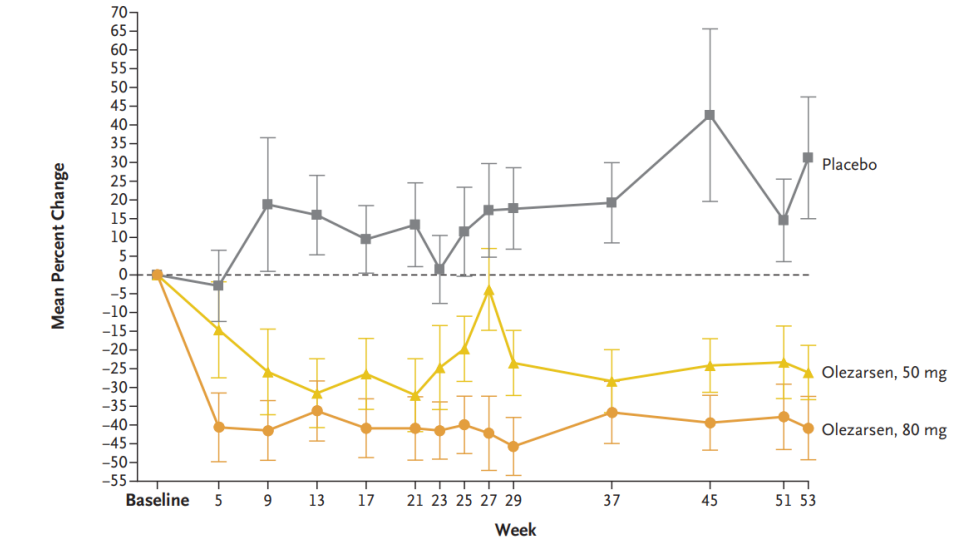
3.3.2 Ændring i fastende TG-niveau fra baseline

Det primære effektmål var den procentvise ændring i fastende TG fra baseline til måned 6 for olezarsen 80 mg vs. placebo. TG-niveauerne blev målt i blodprøver taget efter 10-12 timers faste. Resultaterne blev estimeret ved hjælp af en ANCOVA-model justeret for baseline-TG og stratificeringsfaktorer*. Data er præsenteret som Least Square Mean (LSM) for den procentvise ændring fra baseline samt den placebojusterede forskel mellem behandlingsarmene. Manglende observationer for TG blev håndteret med multipel imputation. Ansøger antager således ikke, at data er missing completely at random, idet imputationen baseres på observerede TG-målinger, baselinekarakteristika og stratificeringsfaktorer.

Efter 6 måneders behandling var fastende TG-niveauer faldet med -32 %, mens de steg med +11,5 % i placeboarmen. Hermed er forskellen i den procentvise ændring fra baseline -43,5 %-point (95 % CI: −69,1; −17,9; Figur 3 og Tabel 7). De absolutte TG-niveauer fremgår af Figur 4.

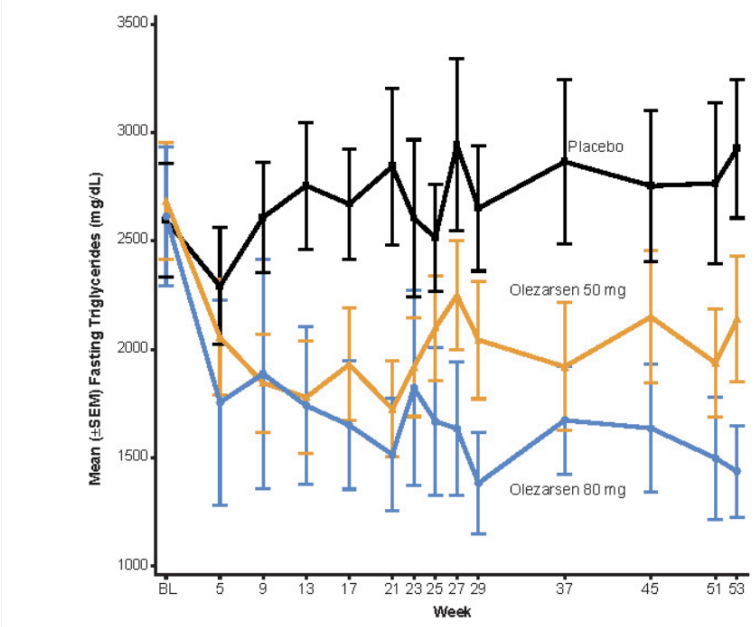
Efter 12 måneder var reduktionen i fastende TG opretholdt med -38,5 % i olezarsen 80 mg-armen, mens TG-niveauerne i placeboarmen fortsatte med at stige over tid og nåede +20,9 %. Dette svarede til en forskel på −59,4 %-point til fordel for olezarsen (95 % CI: −90,7; −28,1; p=0,0002).

* Fodnote: Stratificeringsfaktorer: tidligere pankreatitis inden for 10 år før screening (ja/nej) og tidligere behandling med volanesorsen (ja/nej).



No. of Patients													
Placebo	23	23	21	21	22	22	19	21	19	21	22	20	19 20
Olezarsen, 50 mg	21	19	18	20	19	15	17	19	18	18	18	19	18 19
Olezarsen, 80 mg	22	21	20	21	20	20	15	19	16	20	18	19	15 17

Figur 3. Gennemsnitlig procentvis ændring i fastende TG-niveau fra baseline i Balance-studiet. Medicinrådets vurdering tager kun udgangspunkt i placebo-armen og 80 mg-armen.



Placebo, n=	23	23	21	21	22	22	19	21	19	21	22	20	19 20
Olezarsen 50 mg, n=	21	19	18	20	19	15	17	19	18	18	18	19	18 19
Olezarsen 80 mg, n=	22	21	20	21	20	20	15	19	16	20	18	19	15 17

Figur 4. Gennemsnitlig målte fastende TG-niveauer for hver behandlingsarm igennem studieperioden.

Herudover blev andelen af patienter, der opnåede TG-niveauer under grænsen for svær HTG (TG <880 mg/dL (~10 mmol/L)), opgjort som et eksplorativt effektmål for at belyse, i hvor høj grad behandlingen kunne bringe patienter under denne klinisk relevante risikotærskel. Efter 6 måneder var andelen andelen af patienter der opnåede dette 0% i placeboarmen og 14 % i olezarsen 80 mg-armen (tabel S4 [10]).

Medicinrådets vurdering af ændring i fastende TG-niveau
Behandling med olezarsen 80 mg medførte en statistisk signifikant, og vedvarende klinisk relevant reduktion i fastende TG-niveauer sammenlignet med placebo.

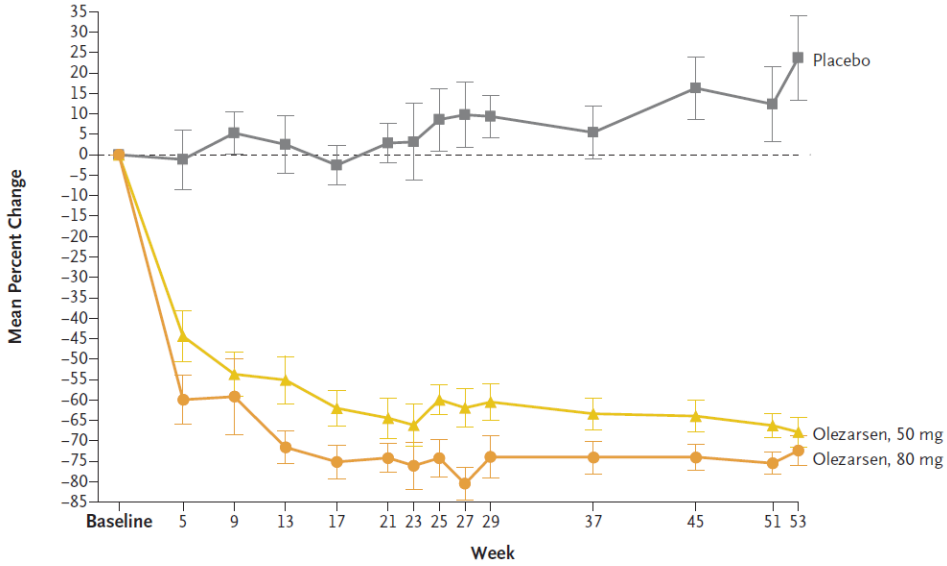
TG er et surrogat endepunkt, og den kliniske relevans af den observerede effekt afhænger af, i hvilken grad reduktioner i TG-niveauer resulterer i færre sygdomsrelaterede komplikationer, herunder AP. Selvom olezarsen 80 mg medførte en betydelig reduktion i fastende TG, forblev de absolutte TG-niveauer omkring 1.500 mg/dL (~16,9 mmol/L) ved behandlingsafslutning, hvilket fortsat svarer til svær HTG og ligger væsentligt over niveauet hos raske personer med normale lipidniveauer (<150 mg/dL; ~1,7 mmol/L). Data fra observationsstudiet CALIBER tyder på at risikoen for AP fortsat er forhøjet ved disse niveauer [15]. Selvom en mindre andel (14 %) af patienterne i olezarsen 80 mg kom under 10 mmol/L (tærsklen for svær HTG), vurderes resultatet fortsat klinisk relevant, da patienterne ved baseline havde meget høje TG-niveauer, og selv betydelige reduktioner i TG derfor ikke nødvendigvis bringer patienterne under denne tærskel. Observationsdata fra den generelle befolkning viser en dosis-respons-sammenhæng mellem TG-niveau og risikoen for AP, hvor en stigning på 1 mmol/L i TG var associeret med 17 % højere risiko for AP.[16] Dette understøtter den kliniske relevans af at reducere TG-niveauerne, men sammenhængen er ikke undersøgt specifikt hos patienter med FCS med meget høje TG-niveauer. Yderligere vurderes det at behandlingen har en langt større effekt på reduktion af TG-niveauer end diæt alene. Fluktuerende TG-værdier er forventeligt og skyldes ofte udsving i kosten, hvor personer med FCS er meget følsomme for TG-stigninger ved indtag af føde med selv beskedent indhold af fedt.

Resultaterne fra Balance-studiet er forbundet med usikkerhed som følge af det begrænsede antal patienter, hvilket afspejles i de brede konfidensintervaller. Endvidere er patienternes adhærens til den fedtfattige diæt ikke rapporteret. Da kostbehandling er en central del af standardbehandlingen ved FCS, kan dette have påvirket de observerede effekter i ukendt retning i både interventions- og placebogruppen.

Opdaterede data fra det igangværende forlængelsesstudie (OLE, data cut maj 2025) viste vedvarende reduktioner i TG- og apoC-III-niveauer ved op til 2,5 og 3 års opfølgning. Der blev stadig observeret fluktuationer i TG-niveauer over tid, hvilket er vurderet acceptabelt af EMA. Da kun få patienter har nået de længste opfølgningstidspunkter, er der dog forsat usikkerhed forbundet med de langsigtede effektestimater.

3.3.3 Ændring i apoC-III-niveauer fra baseline

Behandling med olezarsen 80 mg medførte betydelige reduktioner i apoC-III sammenlignet med placebo både efter 6 måneder (-73,7 %-point) og 12 måneder (-81,3 %-point) (Figur 5 og Tabel 7). Resultatet er relevant da apoC-III er lægemidlets direkte virkningsmål og reduktion af apoC-III forventes at øge omsætningen af TG-holdige lipoproteiner. De observerede reduktioner i apoC-III er samtidig ledsaget af reduktioner i TG-niveauer, hvilket er i overensstemmelse med lægemidlets forventede virkningsmekanisme.



No. of Patients													
Placebo	23	23	21	21	22	22	19	21	19	21	22	20	19	20
Olezarsen, 50 mg	21	19	18	20	19	15	17	19	18	18	18	19	18	19
Olezarsen, 80 mg	22	21	20	21	20	20	15	19	16	20	18	19	15	17

Figur 5. Gennemsnitlig målte fastende apoC-III for hver behandlingsarm igennem studieperioden.

Medicinrådets vurdering af ændring i apoC-III-niveauer

Medicinrådet vurderer at ændringerne i apoC-III-niveauer udgør et relevant og understøttende effektmål i Balance-studiet. Selvom apoC-III ikke i sig selv er et patientrelevant effektmål, bidrager endepunktet til forståelsen af behandlingens biologiske effekt. De observerede reduktioner i apoC-III-niveauer understøtter således de samtidige reduktioner i TG-niveauer.

3.3.4 Uafhængigt vurderet AP event rate

Ved uge 53 var der i alt registreret 13 episoder af AP hos 9 patienter (Tabel 8)

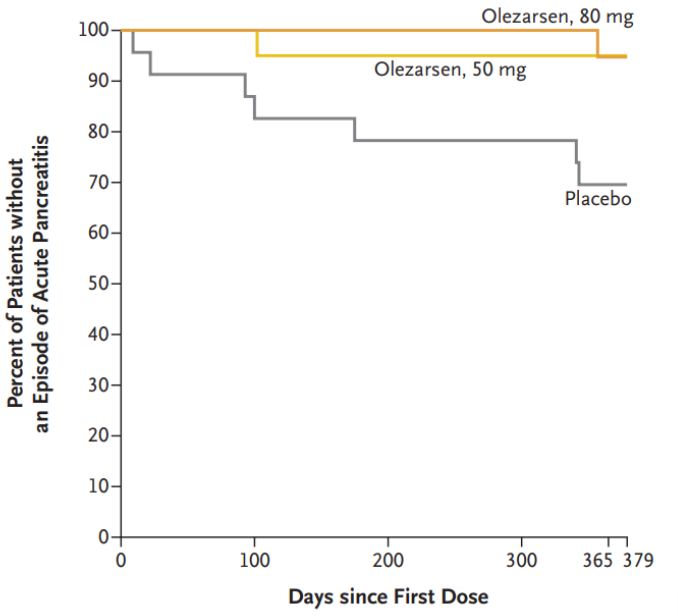
Tabel 8. Uafhængigt vurderet AP episoder i Balance-studiet

Behandlingsarm	AP-episoder (antal patienter)
Olezarsen 80 mg (n=22)	1 (1)
Olezarsen 50 mg (n=21)	1 (1)
Placebo (n=23)	11 (7)

Alle 9 patienter med en AP-episode inden uge 53 havde haft 2 eller flere episoder af AP før studiets begyndelse. Første episode af AP i studiet forekom på dag 9 i placebogruppen, dag 102 i olezarsen 50 mg og dag 357 i olezarsen 80 mg (Figur 6).

AP eventraten er estimeret ved at poole de to olezarsen-arme (50 mg + 80 mg) og sammenligne med placebo. Baselinekarakteristika var overordnet sammenlignelig mellem de to olezarsen-arme og Medicinrådet vurderer derfor at pooling af 50 mg og 80 mg-armene i analysen af AP er rimelig i lyset af det begrænsede patientantal (se baselinekarakteristika for både 80 og 50 mg olezarsen, samt placebo i bilag 13.1)

Den gennemsnitlige risiko for AP var lavere i den poolede olezarsen-gruppe end i placeboarmen (mean rate ratio var 0,12; 95% CI 0,02-0,66), svarende til en estimeret reduktion i AP-eventraten på 88% (Figur 6 og Tabel 7). Resultatet er dog forbundet med usikkerhed pga. meget få observationer, hvilket afspejles i det brede konfidensinterval.



No. at Risk						
Placebo	23	19	18	18	14	5
Olezarsen, 50 mg	21	20	19	19	17	5
Olezarsen, 80 mg	22	20	20	19	18	9

Figur 6. Kaplan-Meyer kurver for tid til første episode af akut pancreatitis (AP).

Medicinrådets vurdering af uafhængigt vurderet AP eventrate
Fortolkningen af AP-resultaterne er forbundet med usikkerhed, idet den rapporterede rate ratio er baseret på en sammenlægning af de to olezarsen behandlingsarme (50 mg og 80 mg). Det er dermed ikke muligt at isolere effekten til den EMA-godkendte dosis på 80 mg.
Derudover bygger analysen på et meget begrænset antal hændelser, hvilket er forventeligt, da studiets varighed er kort til at vise en sjælden hændelse. Dog vurderes det at resultaterne understøtter en klinisk relevant effekt, da reduceret TG-niveau er forbundet med en reduktion i risikoen for AP hos patienter med FCS.

Alle AP-hændelser blev observeret blandt patienter med tidligere pankreatitis, og der blev ikke observeret AP blandt patienter uden tidligere pankreatitis i nogle af behandlingsarmene. Resultatet tyder på at olezarsen reducerer risikoen for tilbagevendende AP, men estimaterne er baseret på få hændelser og er derfor forbundet med betydelig usikkerhed. Selvom reduktion i TG-niveauer anses som et relevant behandlingsmål ved FCS, er sammenhængen mellem ændringer i TG-niveauer og risikoen for AP ikke fuldt belyst i den foreliggende dokumentation.

3.4 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedspopulationen (SAS) omfattede alle patienter der modtog mindst én dosis olezarsen og var identisk med det fulde datasæt (identisk med FAS-populationen). Uønskede hændelser er klassificeret iht. MedDRA, version 26.0 og sværhedsgraden gradueret iht CTCAE (version 5.0). Uønskede hændelser (Adverse events, AEs) og alvorlige uønskede hændelser (serious adverse events, SAEs) relateret til injektionsstedet er gradueret ud fra anerkendt standardiseret klassifikationssæt. [12][9]

Medicinrådet baserer sikkerhedsvurderingen af olezarsen på data fra både 50 mg og 80 mg olezarsen data, da bivirkninger observeret ved 50 mg, som minimum også vurderes at kunne optræde hos patienter behandlet med 80 mg.

Af Tabel 9 ses en oversigt over AEs ogSAEs for patienter i Balance-studiet gennem studieperioden (53 uger). Der var numerisk flere alvorlige og svære bivirkninger blandt patienter behandlet med placebo end med olezarsen.

Tabel 9. Oversigt over uønskede hændelser i Balance-studiet.

	Olezarsen, 80 mg (n = 22)	Olezarsen, 50 mg (n = 21)	Placebo (n = 23)	Forskel, %-point (80 mg vs placebo)	RR (95% CI) (80 mg vs placebo)	Forskel, %-point (50 mg vs placebo)	RR (95% CI) (50mg vs placebo)
Alle uønskede hændelser (AE), n (%)	19 (86)	18 (86)	22 (96)	-10	0,90 (0,75, 1,09)	-10	0.90 (0.75, 1.07)
Alvorlige AE (SAE), n (%)1	3 (14)	4 (19)	9 (39)	-25	0,36 (0,11, 1,15	-20	0.49 (0.18, 1.34)
AE-grad ≥ 3, n (%)2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Olezarsen, 80 mg (n = 22)	Olezarsen, 50 mg (n = 21)	Placebo (n = 23)	Forskel, %-point (80 mg vs placebo)	RR (95% CI) (80 mg vs placebo)	Forskel, %-point (50 mg vs placebo)	RR (95% CI) (50mg vs placebo)
Dosisreduktion grundet AE, n (%)	1 (4,5)	0	0	4,5	-	0	-
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	2 (9)	1 (5)	0	9	-	5	-

De hyppigst rapporterede bivirkninger med en frekvens på ≥ 10 % samt SAEs med en frekvens på ≥3% i mindst én behandlingsarm er opgjort i Tabel 10.

De hyppigst forekomne uønskede hændelser i placebogruppen var COVID-19 (34,8 %), mavesmerter (34,8 %) og diarré (26,1 %). For 80 mg-armen var de hyppigste uønskede hændelser nedsat trombocyttal (13,6 %), og smerter i ekstremiteter (13,6 %) hyppigt rapporteret, mens hovedpine (19,0 %), influenza (14,3 %), urinvejsinfektion (14,3 %), artralgi (14,3 %) og angst (14,3 %) var blandt de hyppigste uønskede hændelser i 50 mg-gruppen.
Milde reaktioner på injektionsstedet forekom hos 13,6 % i olezarsen 80 mg-armen, 14,3 % i olezarsen 50 mg-armen og 8,7 % i placebogruppen.

Alvorlige uønskede hændelser (SAEs) forekom hos 14 % af patienterne behandlet med olezarsen 80 mg, 19 % af patienterne behandlet med 50 mg og 39 % af patienterne i placebogruppen. De hyppigste SAEs med en frekvens på ≥3% i mindst én behandlingsarm (80 mg, 50 mg, placebo) var pankreatitis (hhv. 4,5 %, 4,8 % og 17,4 %), akut pankreatitis (0 %, 0 %, 13,0 %) og nekroniserende pankreatitis (0 %, 0 %, 8,7 %).

Antallet af pankreatitishændelser rapporteret som effektmål er ikke identisk med antallet af pankreatitishændelser rapporteret i sikkerhedsanalysen. Dette skyldes, at AP som effektmål blev vurderet af en uafhængig komité (efter Atlantakriterierne), mens sikkerhedsanalysen er baseret på investigatorrapporterede bivirkninger klassificeret ved hjælp af MedDRA.

Én patient i olezarsen 50 mg-armen døde under studieforløbet. Hændelsen blev registreret som ”pludselig død” som følge af et kardiovaskulært event og vurderet som ikke relateret til olezarsen-behandlingen.

Tre patienter (to i olezarsen 80 mg-armen og én i 50 mg-armen) ophørte med behandlingen som følge af uønskede hændelser (diarré, opkast, brystgener, kulderystelse, myalgi, trimus og rødmen).

Tabel 10. Liste over uønskede hændelser (≥ 10 % alle uanset alvorlighed, ≥ 2 % SAE)

	Olezarsen, 80 mg (n = 22)		Olezarsen, 50 mg (n = 21)		Placebo (n = 23)	
	Alle[1], n (%)	[Grad ≥ 3 el. SAE[2]] , n (%)	Alle[1], n (%)	[Grad ≥ 3 el. SAE[2]] , n (%)	Alle[1], n (%)	[Grad ≥ 3 el. SAE[2]] , n (%)
Mave-tarm-sygdomme						
Mavesmerter	4 (18,2)	N/A	3 (14,3)	N/A	8 (34,8)	N/A
Diarré	2 (9,1)	N/A	1 (4,8)	N/A	6 (26,1)	N/A
Ventrikelvaricer	-	0	-	0	-	1 (4,3)
Blødning fra ventrikelvaricer	-	0	-	0	-	1 (4,3)
Gastritis	-	0	-	0	-	1 (4,3)
Tarmperforation	-	1 (4,5)	-	0	-	0
Pankreatitis	1 (4,5)	1 (4,5)	2 (9,5)	1 (4,8)	4 (17,4)	4 (17,4)
Akut pankreatitis	0	0	0	0	3 (13,0)	3 (13,0)
Nekrotiserende pankreatitis	-	0	-	0	-	2 (8,7)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet						
Træthed	1 (4,5)	N/A	1 (4,8)	N/A	4 (17,4)	N/A
Pludselig død	-	0	-	1 (4,8)	-	0
Lever- og galdevejssygdomme						
Cholangitis (galdevejsbetændelse)	-	0	-	0	-	1 (4,3)
Levercirrose	-	1 (4,5)	-	0	-	0
Infektioner og infestationer						
COVID-19	3 (13,6)	N/A	6 (28,6)	N/A	8 (34,8)	N/A
Cellulitis	0	0	0	0	3 (13,0)	1 (4,3)

	Olezarsen, 80 mg (n = 22)		Olezarsen, 50 mg (n = 21)		Placebo (n = 23)	
Bakteriel gastroenteritis	-	0	-	1 (4,8)	-	0
Influenza	1 (4,5)	N/A	3 (14,3)	N/A	2 (8,7)	N/A
Urinvejsinfektion	1 (4,5)	N/A	3 (14,3)	N/A	0	N/A
Skader, forgiftninger og komplikationer ved procedurer						
Forsætlig overdosis	-	0	-	1 (4,8)	-	0
Undersøgelser						
Nedsat trombocyttal	3 (13,6)	N/A	1 (4,8)	N/A	1 (4,3)	N/A
Stofskifte- og ernæringssygdomme						
Hypoglykæmi	-	0	-	0	-	1 (4,3)
Hyponatriæmi	-	0	-	0	-	1 (4,3)
Pankreatogen diabetes	-	0	-	0	-	1 (4,3)
Sygdomme i muskler, skelet og bindevæv						
Artralgi	1 (4,5)	N/A	3 (14,3)	N/A	0	N/A
Smerter i ekstremitet	3 (13,6)	N/A	2 (9,5)	N/A	1 (4,3)	N/A
Godartede, ondartede og uspecificerede neoplasmer (herunder cyster og polypper)						
Pladecellekarcinom i mundhulen	-	0	-	0	-	1 (4,3)
Sygdomme i nervesystemet						
Hovedpine	1 (4,5)	N/A	4 (19,0)	N/A	3 (13,0)	N/A
Psykiske sygdomme						
Angst	0	N/A	3 (14,3)	N/A	0	N/A

En TEAE blev defineret som enhver bivirkning, der opstod eller forværredes på eller efter første dosis af studielægemidlet. Ved opgørelse af antal patienter (n) blev hver patient kun talt én gang inden for hver systemorganklasse og foretrukken term, uanset om patienten oplevede én eller flere hændelser. Bivirkninger blev klassificeret i henhold til MedDRA version 26.0. **Forkortelser:** AE = bivirkning; COVID-19 = coronavirussygdom 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/A = ikke tilgængelig; SAE = alvorlig bivirkning; TEAE = behandlingsudløst bivirkning.

	Olezarsen, 80 mg (n = 22)	Olezarsen, 50 mg (n = 21)	Placebo (n = 23)

[1] Alle bivirkninger med en frekvens på ≥ 10 %. Bindestregen (-) angiver, at bivirkningen ikke er rapporteret i datakilden, eller at den er rapporteret med en frekvens under 10 %. Tallet "0" anvendes, når bivirkningen er rapporteret som 0 i den oprindelige kilde.

[2] Alvorlige bivirkninger med en frekvens på ≥ 3 % i mindst én behandlingsarm.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at de tilgængelige sikkerhedsdata ikke giver anledning til væsentlige sikkerhedsbekymringer ved behandling med 50 mg og 80 mg olezarsen. Forekomsten af alvorlige uønskede hændelser, særligt pankreatitis og andre mave-tarm-relaterede hændelser var lavere i olezarsen-armen end i placeboarmen, men nedsat trombocyttal, smerter i ekstremiteter, visse abdominale symptomer og reaktioner på injektionsstedet forekom hyppigere ved behandling med olezarsen. Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser var ligeledes hyppigere blandt patienter behandlet med olezarsen end med placebo.

Det er dog væsentligt, at der ikke blev rapporteret alvorlig trombocytopeni eller behandlingsophør relateret til trombocyttal i lyset af de tidligere sikkerhedsudfordringer med volanesorsen.

Fortolkningen af sikkerhedsdata er dog forbundet med usikkerhed som følge af det begrænsede antal patienter i inkluderet i Balance-studiet, hvilket er forventeligt for en sjælden sygdom, og relativt korte opfølgningstid, hvorfor sjældne eller sent optrædende bivirkninger ikke kan udelukkes.

Medicinrådet bemærker at forekomsten af reaktioner på injektionsstedet i Balance-studiet var relativt lavt og de rapporterede reaktioner blev vurderet som milde. Da reaktioner på injektionsstedet i både det samlede sikkerhedsdatagrundlag vurderet af EMA og i andre kliniske studier med olezarsen har været blandt de hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger, er det usikkert, i hvilken grad resultaterne fra Balance-studiet afspejler den forventede forekomst i klinisk praksis [17,18].

Hepatotoksicitet nefrotoksicitet og trombocytopeni identificeres som vigtige potentielle risici. Én patient i placeboarmen oplevede kolangitis (galdevejsbetændelse) og der blev rapporteret ét tilfælde af følgende leverrelaterede uønskede hændelser i olezarsen 80 mg-armen: levercirrose (skrumpelever), hepatomegali (forstørret lever) og non-alkoholisk fedtlever.[19] Sikkerhedsprofilen ved langtidsbehandling er endnu ikke fuldt karakteriseret.

Medicinrådet bemærker at antallet af pankreatitis-hændelser varierer mellem effekt- og sikkerhedsanalyserne som følge af forskellige definitioner og opgørelsesmetoder. Dette vanskeliggør midlertidig sammenligningen af resultaterne på tværs af analyserne.

Der foreligger ikke kliniske data om anvendelse af olezarsen hos gravide eller ammende kvinder og ifølge SmPC'et frarådes behandling under graviditet og amning. Dette vurderes relevant usikkerhed da graviditet hos patienter med FCS er forbundet med yderligere stigninger i TG-niveauer og dermed øget risiko for AP. Manglen på sikkerhedsdata er særligt relevant, da nogle patienter kan have behov for behandling i den periode af livet, hvor graviditet er aktuelt.

3.5 Helbredsrelateret livskvalitet

3.5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret HRQoL fra: Patient Global Impression of Change (PGIC) og Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS-29+2 Profile v.2.1 (PROPr)). Alle instrumenterne er fra Balance-studiet, se Tabel 11.

PGIC er et enkelt-item patientrapporteret mål for patientens oplevede ændring i sygdomstilstanden siden behandlingsstart og blev tilpasset til FCS i Balance-studiet. Instrumentet blev analyseret eksplorativt som andelen af patienter med forbedring ved 6 og 12 måneder. Data for instrumentet blev indsamlet ved uge 23, 25 og 27 og gennemsnitsbesvarelsen af de tre målinger blev anvendt til resultat ved 6 måneder. Tilsvarende blev data indsamlet ved uge 49 og 51, hvor gennemsnittet af de to målinger blev anvendt som resultat ved 12 måneder. Instrumentet er ikke indsamlet ved baseline da formålet med instrumentet er, at patienterne skal bedømme deres livskvalitet efter de er startet i behandling.

PROMIS-29+2 Profile v.2.1 (PROPr) er et bredere generisk patientrapporteret instrument, der måler flere dimensioner af helbredsrelateret livskvalitet, herunder fysisk funktion, smerter, træthed, psykisk velbefindende og social funktion. PROPr er indsamlet ved baseline og 5 yderligere måletidspunkter (uge 23, 25 og 27 samt 49 og 51), hvor gennemsnittene på samme måde som for PGIC udgør resultaterne for 6 og 12 måneder.

Tabel 11. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
PGIC (Patient Global Impressions of Change)	Vurderet efter 6 og 12 måneder (Data-cut: 14 juli 2023).	Effekt	Balance-studiet [10,12]	Afsnit 3.5.1.2
PROMIS 29+2 (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System)	Vurderet ved baseline og efter 6 og 12 måneder (Data-cut: 14 juli 2023).	Effekt og nytteværdier.	Balance-studiet [10,12]	3.5.1.3

Instrument	Opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
Nytteværdier estimeret fra vignettestudie med engelske og canadiske deltagere.	Ikke relevant	Nytteværdier	Matza et al [1]	Afsnit 3.5.2.1

3.5.1.1 Eksterne kilder

Ansøger har anvendt eksterne kilder til estimering af alle nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse. Dette skyldes, at ansøger vurderer de indsamlede HRQoL data som meget usikre da Balance-studiet bestod af en lille og relativ heterogen patientpopulation. Ansøger har i stedet brugt vignette-baserede nytteværdier fra studiet matza et al [1]. Studiet estimerede nytteværdier for FCS vha. vignette-baseret time to trade-off-studie blandt 308 personer fra baggrundsbefolkningen i Storbritannien og Canada. Studiet viste lavere nytteværdier ved højere sygdomsbyrde (stigende TG-niveauer, mere alvorlige symptomer og tidligere AP-historik) og estimerede et nyttetab på 0,17-0,25 forbundet med en episode med AP. De estimerede nytteværdier blev udviklet med henblik på anvendelse i sundhedsøkonomiske analyser af FCS-patienter. Det fremgår ikke af ansøgningen om studiet er identificeret gennem en systematisk litteratursøgning, eller om det er udvalgt på anden vis som kilde til nytteværdier. Estimering af nytteværdier ud fra ekstern litteratur beskrives i afsnit 3.5.2.1.

3.5.1.2 PGIC

3.5.1.2.1 Instrument og studiedesign

PGIC er et enkelt-item patientrapporteret effektmål, som belyser patientens samlede oplevelse af ændring i sygdomstilstanden siden behandlingsstart. Spørgsmålet der blev stillet i Balance-studiet var *"vælg venligst det svar nedenfor, der bedst beskriver, hvordan dit **familiære chylomikronæmisyndrom** samlet set har ændret sig, siden du begyndte behandlingen med studiemedicinen*". PGIC blev vurderet ved 6 og 12 måneder vha. 5-punkts skala med svarkategorierne *"meget bedre", "lidt bedre"," ingen ændring", "lidt værre"* og *"meget værre"*. [20] [21].

I Balance-studiet blev PGIC inkluderet som et eksplorativt effektmål med henblik på at undersøge, om de kliniske effekter af olezarsen også afspejledes i patienternes egen vurdering af sygdomsudviklingen. Ansøger forventede, at reduktion i TG og færre episoder med AP i olezarsen-armen ville medføre en forbedret helbredsrelateret livskvalitet sammenlignet med placebo. I analysen blev svarene efterfølgende dikotomiseret til kategorierne "*forbedret*" (for svarene "*meget bedre"* eller *"lidt bedre"*) eller "*ikke forbedret*" (for svarene "*ingen ændring", "lidt værre"* eller *"meget værre"*).

Ansøger analyserede effekten af behandlingsgruppe samt to stratificeringsfaktorer (tidligere behandling med volanesorsen og historik med akut pankreatitis) ved logistisk

regression med baseline-PGIC som kovariat. PGIC blev analyseret eksplorativt i Balance-studiet og p-værdierne er ikke justeret for multiple testing, da der blev anvendt hierakisk testing i Balance-studiet [12].

3.5.1.2.2 Dataindsamling

PGIC-data stammer fra samme studiepopulation (FAS) som de øvrige kliniske effektmål i Balance-studiet. Af Tabel 12 ses besvarelsesandele af PGIC. Besvarelsesandele er generelt lidt lavere (ca. 10 %-point) for olezarsen-armen ift. placebo-armen. Ansøger har ikke indsendt information vedrørende patientkarakteristika på tværs af patienter, der besvarer og ikke besvarer spørgeskemaet.

Tabel 12. Overblik over besvarelser for PGIC i Balance-studiet

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
6. måned	Placebo, n = 23	22	96 % (22/23)	96 % (22/23)
	Olezarsen 80 mg, n = 22	19	86 % (19/22)	86 % (19/22)
12. måned	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Olezarsen 80 mg[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.
**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.
***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

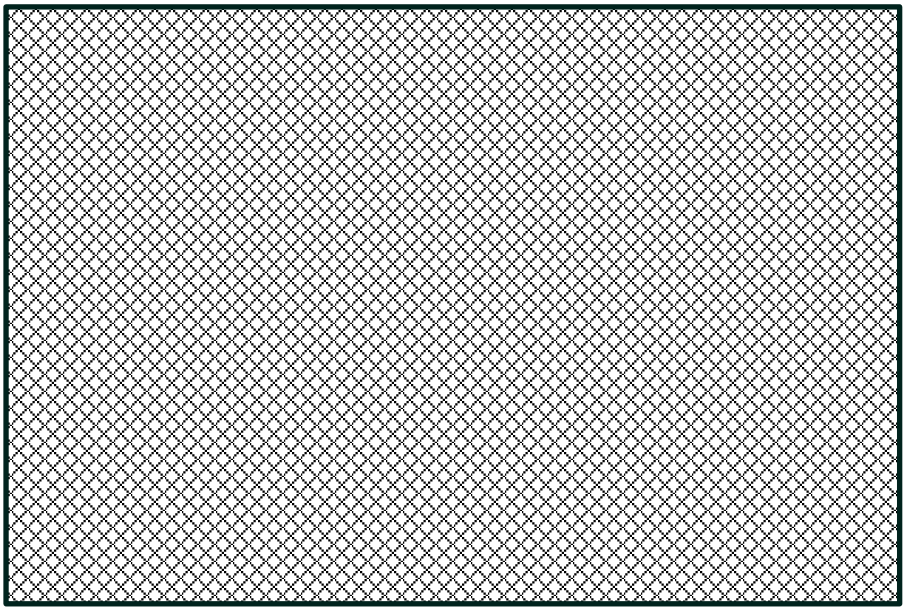
3.5.1.2.3 Resultater PGIC

Andelen af patienter der klassificerede deres sygdomstilstand som "forbedret" ved PGIC var højest i olezarsen-armen efter 6 måneder, hvor 78,9 % af patienterne klassificerede deres tilstand som forbedret, sammenlignet med 40,9 % i placeboarmen (Tabel 13 og Figur 7). Efter 12 måneder var andelen [redacted] olezarsen 80 mg-armen, mens den tilsvarende andel i placeboarmen var [redacted]

Tabel 13. Resultater for PGIC olezarsen 80 mg.

	Olezarsen		Placebo		Forskel	
	Forbedret * n (%)	Ikke forbedret** n (%)	Forbedret* n (%)	Ikke forbedret** n (%)	Forbedret* n (SE)	Ikke forbedret** n (SE)
Måned 6	15 (78,9)	4 (21,1)	9 (40,9)	13 (59,1)	6 (N/A)	-9 (N/A)
Måned 12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Note: *(PGIC score = Meget bedre [< 1,5], lidt bedre [1,5 til < 2,5]) **(PGIC score = ingen forandring [2,5 til < 3,5], lidt værre [3,5 til < 4,5], meget værre [≥ 4,5])



Figur 7. Andel patienter, der oplevede forbedringer ift. baseline sammenlignet efter 6 [redacted]. Forbedring blev defineret som svarene meget bedre eller lidt bedre i PGIC.

3.5.1.3 PROMIS 29+2 Profile v.2.1 (PROPr)

3.5.1.3.1 Instrument og studiedesign

PROPr er et generisk patientrapporteret instrument til måling af helbredsrelateret livskvalitet. Instrumentet består af 31 spørgsmål fordelt på domænerne fysisk funktion, smerter, træthed, søvnforstyrrelser, angst, depression, kognitiv funktion samt social deltagelse med fem svarkategorier pr dimension.

I Balance-studiet blev PROPr anvendt med forventning om, at det kunne belyse bredere aspekter af helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med FCS.

PROPr muliggør beregning af præferencebaserede nytteværdier, der også blev forsøgt mappet til EQ-5D-nytteværdier af ansøger. Denne mapping var imidlertid forbundet med

betydelig usikkerhed, hvorfor ansøger anvender nytteværdier estimere fra et vignette-studie i basisanalysen, se afsnit 3.5.2.1.

3.5.1.3.2 Dataindsamling

Data stammer fra samme studiepopulation (FAS) som de øvrige kliniske effektmål i Balance-studiet. Af Tabel 14 ses besvarelsesandele for PROPr. Besvarelsesandelene var sammenlignelige ved baseline (hhv. 87 % for placebo-armen og 86 % for olezarsen-armen), mens besvarelsesandelene ved måned 6 og 12 faldt hurtigere i olezarsen-armen end i placeboarmen.

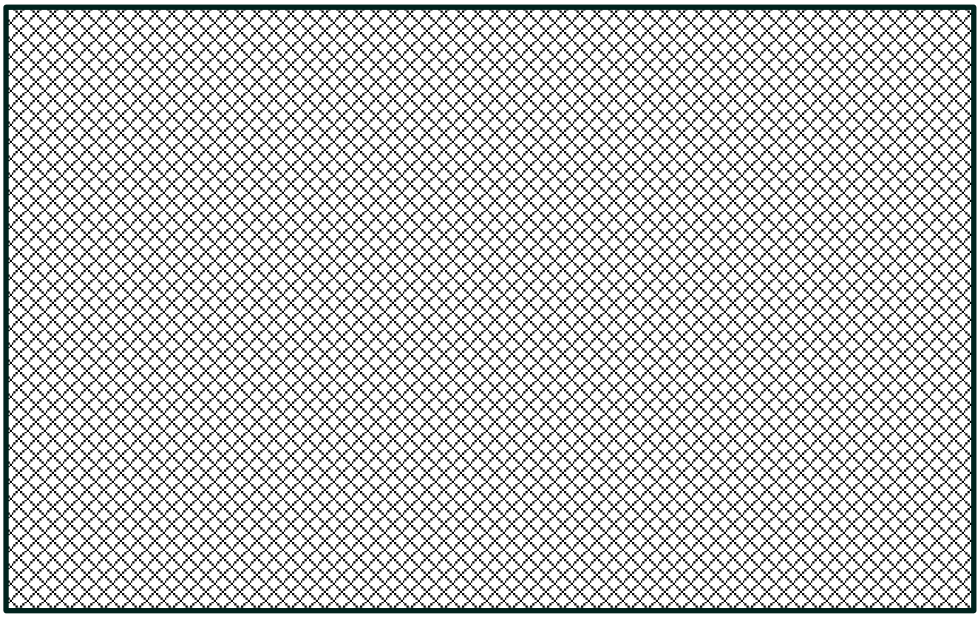
Tabel 14. Overblik over besvarelser for PROPr i Balance-studiet

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Baseline	Placebo [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Olezarsen 80 mg, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6. måned	Placebo [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Olezarsen 80 mg, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12. måned	Placebo [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Olezarsen 80 mg, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.
**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.
***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering. Inkluderer en patient der er afgået ved døden i gruppen Olezarsen 50 mg.

3.5.1.3.3 Resultater

Udvikling i PROPr over tid er vist i Tabel 15 og Figur 8. Tabel 15 viser de observerede PROPr-værdier ved de enkelte måletidspunkter, mens figur 9 viser modelestimerede ændringer fra baseline. Resultaterne i figur og tabel er derfor ikke direkte sammenlignelige. Der var [redacted] forskelle mellem placebo og olezarsen 80 mg ved 6 og 12 måneder. PROPr blev efterfølgende mappet til EQ-5D-5L. Denne mapping var imidlertid forbundet med betydelig usikkerhed, se afsnit 3.5.2.1.



Figur 8. Den estimerede ændring i PROPr score fra baseline sammenlignet med måletidspunkt 6 eller 12 måneder.

Tabel 15. Observerede gennemsnitlige PROMIS 29+2 (PROPr)-værdier ved baseline, måned 6 og måned 12.

	Olezarsen 80 mg	Placebo	Forskel
	Gennemsnit (SE)	Gennemsnit (SE)	Forskel (95% CI)
Baseline	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Måned 6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Måned 12	[redacted]	[redacted]	[redacted]

PROPr-værdierne er observerede gennemsnit ved de enkelte måletidspunkter. Forskellen mellem grupperne er beregnet som forskellen i gennemsnitlig PROP-r-værdi på det pågældende tidspunkt.

Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet blev belyst vha. instrumenterne PGIC og PROPr. Resultaterne fra PGIC viste en større andel patienter med forbedring i olezarsen 80 mg-armen end i placebogruppen ved 6 måneder, mens resultaterne ved 12 måneder var [redacted]. For PROPr blev der [redacted] forskelle mellem behandlingsgrupperne ved 6 og 12 måneder.

Medicinrådet vurderer, at dokumentationen bidrager med relevant information om patienterne oplevede helbredsstatus, men at resultaterne er forbundet med betydelig usikkerhed. Da FCS er en sygdom med betydelig sygdomsbyrde og risiko for tilbagevendende AP, ville en reduktion i TG-niveauer og AP-hændelser kunne forventes at medføre forbedringer i patienternes livskvalitet. De observerede resultater er imidlertid ikke entydige, idet PGIC peger på en forbedring af den oplevede

sygdomstilstand, mens der [redacted] tilsvarende forskelle mellem behandlingsarmene målt med PROPr.

PROPr er et generisk mål for helbredsrelateret livskvalitet, som belyser flere relevante domæner, men instrumentet er ikke sygdomsspecifikt for FCS. Fortolkningen begrænses desuden af faldende besvarelsesrater, særligt i olezarsen-armen. PGIC er et generisk instrument som i Balance-studiet blev tilpasset FCS. Der er dog ikke identificeret dokumentation for, at den anvendte fempunktsversion eller den efterfølgende diktomisering af svarene er valideret hos patienter med FCS, hvilket medfører usikkerhed ved fortolkning af resultaterne.

Samlet vurderer Medicinrådet at dokumentation for en effekt på helbredsrelateret livskvalitet er usikker. De to instrumenter peger i forskellige retninger, og datagrundlaget er begrænset af få patienter, faldende besvarelsesrater og manlgende validering af PGIC hos patienter med FCS.

3.5.2 Nytteværdier

3.5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet er der i Balance-studiet indsamlet besvarelser med PGIC og PROPr, se afsnit 3.5. Ansøger har forsøgt at mappe PROPr data til EQ-5D-5L ved brug af to mappingalgoritmer. Først anvender ansøger direkte mapping fra PROPr til EQ-5D-3L ved brug af mappingalgoritmen fra Tang et. al. [22]. Derefter anvendes Torkilseng et. al. [23] til at mappe videre til EQ-5D-5L med danske præferencevægte. Ansøger konkluderer, at de mappede PROPr-baserede nytteværdier er forbundet med væsentlig usikkerhed, idet nytteværdierne er baseret på et begrænset antal patienter i specielt de laveste TG-kategorier og de estimerede nytteværdier er på niveau med eller højere end baggrundsbefolkningen, hvilket ansøger ikke vurderer klinisk plausibelt, se bilag 13.2. Derudover muliggjorde datagrundlaget ikke anvendelse af repeated measures-modeller, som ansøger anser for den foretrukne metode ved gentagne målinger på samme individ. Indledende analyser med repeated measures-modeller resulterede endvidere i en uventet sammenhæng, hvor højere TG-niveauer var associeret med højere nytte, hvilket ansøger ikke vurderer som klinisk plausibelt.

I stedet har ansøger anvendt litteraturbaserede nytteværdier fra et vignette-studie af Matza et al. [1], hvori nytteværdier hos patienter med FCS og AP er undersøgt. Nytteværdierne er efterfølgende aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, så nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Tabel 16. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse	Helbredsstadie
Vignettebaseret TTO	UK	Matza et. al.	Nytteværdierne er estimeret på baggrund af et vignettebaseret TTO-studie. I studiet værdisatte personer fra den britiske og canadiske baggrundsbefolkning en række helbredsstadier udviklet på baggrund af litteraturgennemgang, klinisk ekspertinput og interviews med patienter med FCS.	Alle helbredsstadier i modellen

Forkortelser: TTO *time trade off; UK; United Kingdom*

3.5.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger estimerer stadiespecifikke nytteværdier på baggrund af et vignettebaseret TTO-studie udført af Matza et al., [1], hvor 308 personer fra den generelle befolkning i Storbritannien og Canada værdisatte FCS-relaterede helbredsstadier, som varierede med hensyn til TG-niveau og tidligere episoder med AP. Ingen af deltagerne var patienter med FCS. De estimerede nytteværdier blev anvendt på modellens helbredsstadier ud fra patienternes TG-niveau og AP-historik. For patienter med én tidligere AP-episode blev nytteværdien fastsat som gennemsnittet af værdierne for AP-naive og AP-erfarne patienter under antagelse af, at 50 % af patienterne fortsat har symptomer efter AP. For patienter med CP blev nytteværdien baseret på den alvorligste helbredstilstand i vignette-studiet suppleret med et yderligere månedligt fald i nytte for smerter ved CP.

Da vignette-studiet alene inddelte helbredsstadierne i henholdsvis lave og høje TG-niveauer, anvendte ansøger en gradueret tilgang til at tildele nytteværdier til modellens fire TG-kategorier. De to laveste TG-kategorier (TG <500 mg/dL og 500–<880 mg/dL) blev tildelt nytteværdien for lave TG-niveauer, mens den højeste TG-kategori (TG ≥2.000 mg/dL) blev tildelt nytteværdien for høje TG-niveauer. For den mellemliggende kategori (TG 880–<2.000 mg/dL) blev nytteværdien beregnet som gennemsnittet af de to vignetteværdier.

Ud over de helbredsstadiespecifikke nytteværdier anvender ansøger disutilities forbundet med AP, diabetes og CP. AP-hændelser modelleres som akutte hændelser og medfører et midlertidigt tab i livskvalitet på 0,23 i 9,6 dage. Varigheden er beregnet på baggrund af data fra APPROACH-studiet [24] og er justeret for, at omkring 50 % af patienterne rapporterede hospitalskontakt ved hver AP-episode.

Diabetes modelleres som en kronisk tilstand med et vedvarende tab i livskvalitet. For AP-naive patienter anvendes et fald i nytte på 0,04 svarende til ukompliceret diabetes. For patienter med én tidligere AP-episode anvendes et fald i nytte på 0,08, mens patienter med recidiverende AP tildeles et fald i nytte på 0,13. De højere fald i nytte afspejler ansøgers antagelse om en større samlet sygdomsbyrde hos patienter med tidligere AP-episoder. Ansøger tilføjer yderligere et fald i nytte forbundet med at have mere end to kroniske sygdomme svarende til -0,094.

3.5.2.3 Resultater for nytteværdier

Ansøgers anvendte nytteværdier er præsenteret i Tabel 17.

Tabel 17. Anvendte nytteværdier

	Nytteværdi	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
AP naiv TGs<500	0,80	Vignettebaseret TTO	Matza et. al. Afsnit 3.5.2.2
AP naiv TGs 500<880	0,80	Vignettebaseret TTO	Matza et. al. Afsnit 3.5.2.2
AP naiv TGs 880<2.000	0,70	Vignettebaseret TTO	Matza et. al. Afsnit 3.5.2.2
AP naiv TGs≥2.000	0,60	Vignettebaseret TTO	Matza et. al. Afsnit 3.5.2.2
1 AP TGs<500	0,77	Vignettebaseret TTO, UK.	Matza et. al. Afsnit 3.5.2.2
1 AP TGs 500<880	0,77	Vignettebaseret TTO, UK.	Matza et. al. Afsnit 3.5.2.2
1 AP TGs 880<2.000	0,65	Vignettebaseret TTO, UK.	Matza et. al. Afsnit 3.5.2.2
1 AP TGs≥2.000	0,53	Vignettebaseret TTO, UK.	Matza et. al. Afsnit 3.5.2.2

	Nytteværdi	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Recidiverende AP TGs<500	0,74	Vignettebaseret TTO, UK.	Matza et. al. Afsnit 3.5.2.2
Recidiverende AP TGs 500-880	0,74	Vignettebaseret TTO, UK.	Matza et. al. Afsnit 3.5.2.2
Recidiverende AP TGs 880<2.000	0,60	Vignettebaseret TTO, UK.	Matza et. al. Afsnit 3.5.2.2
Recidiverende AP TGs≥2.000	0,46	Vignettebaseret TTO, UK.	Matza et. al. Afsnit 3.5.2.2
CP	0,39	Vignettebaseret TTO, UK.	Matza et. al. Afsnit 3.5.2.2
Fald i helbredsrelateret livskvalitet			
AP	−0,23	Vignettebaseret TTO, UK.	Matza et. al. Afsnit 3.5.2.2
Ukompliceret diabetes	-0,04	EQ-5D, US	Sullivan et. al
Antal kroniske sygdomme over 2	-0,094	EQ-5D, US	Sullivan et. al
Diabetes hos patienter med recidiverende AP	-0,13	EQ-5D, US	Sullivan et. al
Diabetes hos patienter med 1 tidligere AP	-0,08	EQ-5D, US	Sullivan et. al
Mavesmerter ved CP	-0,07	Vignettebaseret TTO	Matza et. al. Afsnit 3.5.2.2

Medicinrådets vurdering af nytteværdier
Medicinrådet vurderer i overensstemmelse med ansøger, at de PROMIS-baserede nytteværdier, som er baseret på Balance-studiet, generelt fremstår meget høje i forhold til den kliniske erfaring med patienterne (Ved flere sundhedstilstande estimeres nytteværdier på 0,91-1,00),

Medicinrådet vurderer, at det er mere hensigtsmæssigt at anvende de vignette-baserede nytteværdier trods de væsentlige usikkerheder, der kan være forbundet med vignette-studier. Vignette-baserede nytteværdier er generelt forbundet med en række metodiske usikkerheder, idet de ikke er direkte estimeret på baggrund af patientrapporterede livskvalitetsdata. Resultaterne afhænger af udformningen af de beskrevne helbredstilstande samt af, hvordan disse fortolkes og værdisættes af respondenterne. Da helbredsstadierne i Matza et al. ikke svarer direkte til de helbredsstadier, der indgår i den sundhedsøkonomiske model, har ansøger måttet foretage en række antagelser for at overføre nytteværdierne til modellen. Medicinrådet vurderer dog, at de anvendte antagelser generelt er klinisk plausible.

Medicinrådet vurderer desuden, at det er klinisk plausibelt, er nytteværdierne både varierer afhængigt af patienternes TG-niveau og af deres AP-historik. Niveauerne af nytteværdierne fremstår generelt klinisk plausible, da det vurderes at være en patientpopulation, hvor deres sygdom med meget strikse diæt krav, samt høj risiko for at udvikle smertefulde AP-hændelser har en væsentlig påvirkning på patienternes livskvalitet.

Medicinrådet foretager dog følgende følsomhedsanalyser:

- Medicinrådet bemærker, at nytteværdien for helbredsstadiet med recidiverende AP og TG ≥ 2.000 (0,46) vurderes at ligge i den lave ende af, hvad der forventes for patienter i denne helbredstilstand. I en følsomhedsanalyse øges nytteværdien i stadiet med 10 % fra 0,46 til 0,51.
- Nytteværdien for CP er meget lav til trods for, at CP er forbundet med betydelige kroniske smerter, begrænsede behandlingsmuligheder og hyppige indlæggelser, hvilket kan medføre en væsentlig påvirkning af patienternes livskvalitet. På den baggrund vurderes den anvendte nytteværdi at kunne forsvares ud fra en klinisk vurdering, men betydningen af at øge denne med 10 % fra 0,39 til 0,43 testes.
- Medicinrådet foretager ligeledes en følsomhedsanalyse, hvor begge de overstående nytteværdier øges med 10 % samtidig.

Resultaterne af følsomhedsanalyserne kan findes i afsnit 0.

3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er betydelig usikkerhed forbundet med den kliniske dokumentation, som anvendes til effekt og sikkerhed. Da FCS er en sjælden sygdom og den kliniske dokumentation er baseret på et begrænset antal patienter, kan tilsyneladende store relative forskelle mellem grupperne være baseret på få patienter eller hændelser, hvilket bidrager til usikkerheden omkring effektestimaterne.

Den primære effekt af olezarsen er dokumenteret ved en reduktion i TG-niveauer, ledsaget af betydelige reduktioner i apoC-III, som er lægemidlets direkte virkningsmål. Reduktion i apoC-III understøtter dermed den forventede virkningsmekanisme bag den observerede TG-reduktion. De langsigtede kliniske konsekvenser heraf, herunder effekt på risiko for AP og overlevelse, er imidlertid usikre og baseret på et begrænset antal hændelser. Effekten på AP er desuden estimeret på baggrund af en samlet analyse af 50 mg- og 80 mg-armene, og der foreligger ikke et separat estimat for den EMA-godkendte dosis på 80 mg. Der er ikke dokumenteret en effekt på overlevelse i Balance-studiet.

Selvom behandlingen reducerede TG-niveauerne betydeligt, havde patienterne fortsat høje absolutte TG-niveauer, og behandlingen forventes derfor ikke at fjerne behovet for den strenge fedtfattige diæt. Opfølgningstiden i Balance-studiet var begrænset til 12 måneder, hvilket medfører usikkerhed om den langsigtede effekt, da FCS er en kronisk sygdom og behandling med olezarsen forventes at være livslang.

Da studiepopulationen var selekteret, og en stor andel af patienterne havde tidligere episoder med AP ved inklusion, er det usikkert i hvilken grad resultaterne kan overføres til FCS-patienter uden tidligere pankreatitis eller med en lavere risiko for pankreatitis.

Da kosten kan påvirke TG-niveauerne, bidrager den manglende monitorering af dette til usikkerhed ved vurderingen af den observerede behandlingseffekt af olezarsen.

Der er endvidere usikkerhed forbundet med de anvendte nytteværdier. De nytteværdier, der blev estimeret på baggrund af PROPr-data fra Balance-studiet, var forbundet med betydelig usikkerhed og blev derfor ikke anvendt i basisanalysen. Basisanalysen anvender i stedet nytteværdier fra et vignette-baseret studie. Disse er ikke baseret på præferencebaserede målinger direkte fra FCS-patienter, men på helbredstilstande som er værdisat af personer fra baggrundsbefolkningen. Dette medfører usikkerhed om, hvor godt nytteværdierne afspejler den helbredsrelaterede livskvalitet hos FCS-patienter.

Sikkerhedsdata vurderes acceptable ift. sygdommens sjældenhed, men antallet af behandlede patienter og den relativt korte opfølgningstid begrænser mulighederne for at identificere sjældne og sent optrædende bivirkninger. Derudover er der begrænsede data vedrørende patienter over 65 år og ingen kliniske sikkerhedsdata for gravide og ammende. Manglen på data hos gravide vurderes som en relevant usikkerhed, da denne patientgruppe har en særlig høj risiko for AP som følge af de fysiologiske stigninger i TG-niveauerne under graviditet og i den tidlige post-partum periode.

Samlet set er det klinisk plausibelt, at en reduktion i risikoen for AP kan medføre både forbedret helbredsrelateret livskvalitet og på længere sigt en overlevelsesgevinst.

Balance-studiet dokumenterer imidlertid ikke en effekt på overlevelse, og resultaterne for helbredsrelateret livskvalitet er usikre. De gevinster i levetid og livskvalitet, der estimeres i den sundhedsøkonomiske analyse, beror derfor i væsentlig grad på modellering og antagelser om de langsigtede konsekvenser af at forebygge AP og er ikke direkte dokumenteret i den kliniske evidens.

4. Fremskrivning af patientbevægelser

4.1 Anvendelse af eksterne kilder

Ansøger anvender eksterne kilder til estimering af risiko for at udvikle komplikationer som følge af for høje TG-niveauer herunder AP-events, diabetes og CP. Dertil anvender ansøger også ekstern litteratur til estimeringen af overdødeligheden forbundet med AP og CP. De eksterne kilder gennemgås i indeværende afsnit.

4.1.1 CALIBER-studiet

CALIBER-studiet var et retrospektivt kohortestudie baseret på koblede engelske elektroniske sundhedsregistre (primærsektor, hospitalsdata og dødsårsagsregistre). Studiet omfattede 1.530.411 personer med mindst én måling af triglycerider og undersøgte sammenhængen mellem triglyceridniveauer og risiko for akut pancreatitis, kronisk pancreatitis, nyopstået diabetes, myokardieinfarkt og dødelighed over en median opfølgningstid på 6,7 år. Deltagerne blev stratificeret efter triglyceridniveau, og risikoestimater blev beregnet ved hjælp af multivariable Cox-regressionsmodeller justeret for relevante kliniske og demografiske faktorer. Studiet viste, at stigende triglyceridniveauer var associeret med en markant øget risiko for akut og kronisk pancreatitis, nyopstået diabetes og dødelighed, særligt ved svært forhøjede triglyceridniveauer. En væsentlig begrænsning ved datakilden er, at populationen bestod af patienter med svær HTG og ikke patienter med FCS. Dette kan medføre en underestimering af AP-risikoen, da patienter med FCS har en højere risiko for AP end patienter med svær HTG.

4.1.2 Yadav *et. al.*

Yadav et. al. var et retrospektivt registerstudie baseret på sundhedsdata fra Pennsylvania, USA. Studiet inkluderede 7.456 patienter med første indlæggelse for AP mellem 1996 og 2005 og undersøgte risikoen for recidiverende AP samt udvikling af CP efter den første episode. Patienterne blev fulgt i en median periode på 40 måneder. Blandt patienter uden pankreascancer og som overlevede den initiale indlæggelse blev 22 % genindlagt med AP mens 6 % senere fik diagnosticeret CP. Alkoholrelateret pankreatitis og tobaksforbrug var uafhængige risikofaktorer for recidiverende AP, mens recidiverende AP og tobaksforbrug var de vigtigste risikofaktorer for udvikling af CP.

Studiet konkluderede, at progression til CP forekommer relativt sjældent efter en første episode af AP og oftest ses hos patienter med recidiverende sygdom.

4.1.3 Nøjgaard *et. al.*

Nøjgaard et. al. var et dansk kohortestudie (Copenhagen Pancreatitis Study), der undersøgte progression fra AP til CP. Studiet inkluderede 352 patienter med AP indlagt på hospitaler i København i perioden 1977-1982 og fulgte patienterne via danske registre frem til 2008, svarende til op til cirka 30 års opfølgning. Formålet var at undersøge forekomsten af progression til CP, prognostiske risikofaktorer samt mortaliteten blandt patienter, der udviklede CP.

I løbet af opfølgningen udviklede 85 patienter (24,1 %) CP. Næsten halvdelen af tilfældene opstod efter alkoholrelateret AP (48,2 %), mens 47,0 % opstod efter idiopatisk AP. I de justerede analyser var rygning den eneste signifikante risikofaktor for progression fra AP til CP. Patienter, der udviklede CP, havde desuden en væsentligt højere dødelighed end patienter uden progression, med en mortalitet, der var 2,7 gange højere end blandt patienter med ikke-progressiv AP og 5,3-6,5 gange højere end i baggrundsbefolkningen

4.1.4 Javed *et al.*

Javed et. al. er et ekspert-review publiceret i 2025, der sammenfatter den aktuelle evidens vedrørende definition, epidemiologi, genetik, diagnostik og behandling af FCS. Artiklen er udarbejdet af en tværfaglig ekspertgruppe og bygger på eksisterende kliniske studier, registre, case-serier og klinisk erfaring. Reviewet beskriver FCS som en sjælden autosomal recessiv sygdom karakteriseret ved vedvarende svær hypertriglyceridæmi som følge af markant nedsat lipoproteinlipaseaktivitet, hvilket medfører en høj livstidsrisiko for AP.

4.2 Behandlingsvarighed

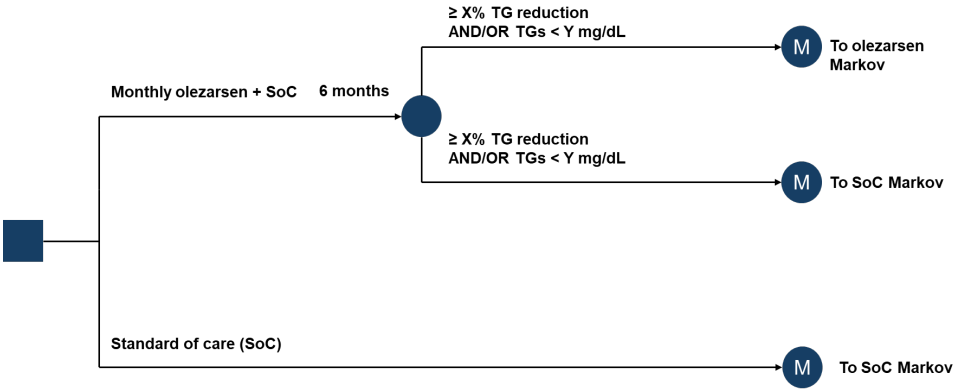
Behandling med olezarsen er som udgangspunkt livslang. Til at modellere behandlingsophør anvender ansøger en årlig sandsynlighed for behandlingsophør på 9,09 % blandt patienter i behandling med olezarsen. Sandsynligheden er baseret på, at to patienter i 80 mg-armen ophørte med behandling i Balance-studiet. En tredje patient ophørte med behandlingen som følge af flytning, men denne patient indgår ikke i beregningen, da ansøger vurderer, at behandlingsophør som følge af afstand til forsøgssted ikke er relevant i klinisk praksis. På grund af manglende evidens for langtidssandsynligheden for behandlingsophør antager ansøger, at den årlige sandsynlighed på 9,09 % er konstant i hele den resterende tidshorisont i modellen. Når patienterne ophører behandling med olezarsen fortsætter de med behandling med SoC alene og følger derfor SoC-armens transitionssandsynligheder.

Medicinrådets vurdering af behandlingsvarighed
Medicinrådet vurderer, at en konstant årlig sandsynlighed for behandlingsophør ikke afspejler et forventet behandlingsforløb i dansk klinisk praksis. Behandlingsophør

forventes at være størst i starten af behandlingen, hvorefter det vil stabilisere sig. Medicinrådet vurderer imidlertid, at størrelsen af det anvendte årlige behandlingsophør på 9,09 % overestimerer behandlingsophøret når det tages i betragtning, at produktresuméet (SmPC) kun anbefaler behandlingsophør, hvis patienten bliver gravid, ammer eller får stærke overfølsomhedsreaktioner. Disse faktorer vurderes ikke at være årsag til, at 9,09 % af patienterne vil frafalde behandling hvert år. Medicinrådet justerer derfor behandlingsfrafaldet abirtræt til 4,5 % og undersøger betydningen af denne antagelse i følsomhedsanalyser, hvor behandlingsfrafaldet henholdsvis øges og reduceres.

4.2.1 Behandlingsstop

Ansøgers analyse kombinerer en Markov-model med et beslutningstræ, som anvendes til at modellere en responsvurdering efter 6 måneders behandling med olezarsen. Patienter, der ikke opnår en reduktion i TG-niveauet på mindst 25 % fra baseline eller et TG-niveau under 2.000 mg/dL (22,6 mmol/L), antages at ophøre med behandlingen og overgå til standardbehandling i resten af modellens tidshorisont. Ansøger begrunder denne stopregel med SmPC'et, hvoraf det fremgår, at behandlingsophør bør overvejes hos patienter, som ikke opnår et tilstrækkeligt behandlingsrespons efter 6 måneders behandling. Da SmPC'et ikke specificerer konkrete responskriterier, har ansøger baseret stopreglen på de kriterier, der anvendes for volanesorsen[25]. For at undgå dobbeltoptælling fastsættes andelen af patienter, der ophører med behandling ved 6 måneder, som den højeste værdi af enten behandlingsophør som følge af stopreglen eller behandlingsophør af andre årsager. Ansøger antager, at 25 % af patienterne ophører med behandling efter 6 måneder, hvilket er baseret på balance-studiet.



Figur 9. Beslutningstræ

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder i beslutningstræet

Medicinrådet vurderer, at det stopkriterie, ansøger har implementeret i den sundhedsøkonomiske model, ikke afspejler forventet dansk klinisk praksis. Medicinrådet finder, at manglende opnåelse af en reduktion i TG-niveau på mindst 25 % efter 6 måneders behandling kan skyldes flere forhold, som ikke nødvendigvis er relateret til utilstrækkelig behandlingseffekt af olezarsen. SmPC'et anbefaler, at behandlingseffekten vurderes efter 6 måneder, men der opsættes ikke et direkte kriterie for behandlingsstop, som i ansøgers model. Medicinrådet forventer, at langt de fleste patienter vil fortsætte

behandlingen efter vurderingen ved 6 måneder, medmindre der foreligger andre årsager til behandlingsophør, herunder eksempelvis uacceptable bivirkninger. På denne baggrund fjerner Medicinrådet stopkriteriet fra begge scenarier i den sundhedsøkonomiske analyse. Dette medfører, at beslutningstræet ikke indgår i den sundhedsøkonomiske analyse anvendt af Medicinrådet. Medicinrådet foretager dog en følsomhedsanalyse, hvor stop-reglen inkluderes.

4.3 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder

Transitionssandsynlighederne i ansøgers model er baseret på data fra Balance-studiet samt flere eksterne kilder. I nedenstående afsnit beskrives datagrundlagene for de enkelte transitionssandsynligheder fra og til et givent helbredsstadie. Balance-studiet havde en opfølgningsperiode på cirka ét år. For at kunne modellere langsigtede komplikationer, herunder udvikling af, AP, CP og dødelighed, anvender ansøger derfor eksterne datakilder. Modellen benytter fem tidsafhængige transitionsmatricer, der beskriver patienternes overgange mellem helbredsstadier i perioderne 0–3 måneder, 3–6 måneder, 6–12 måneder og 12+ måneder. Efter et år antages patienterne at forblive på det TG-niveau, de befinder sig på ved år 1 i den resterende del af tidshorisonten.

4.3.1 Triglycerid-niveauer

Transitionssandsynligheden for TG-helbredsstadierne er baseret på patientdata fra Balance-studiet. Ansøgers argumenterer for transitionssandsynlighedernes validitet ved, at anvendelsen af individuelle patientdata til at estimere andelen af patienter, der skifter mellem TG-helbredsstadierne sikrer, at modellen afspejler de observerede kliniske resultater uden behov for yderligere antagelser. Modellen anvender tidsafhængige transitionssandsynligheder, således at overgangen mellem helbredsstadier kan variere over tid i overensstemmelse med den observerede sygdomsudvikling. Transitionssandsynlighederne mellem TG-niveauerne fremgår af Tabel 18 og Tabel 19.

Efter den observerede forsøgsperiode på 12 måneder forbliver patienterne i det TG-helbredsstadie, de befinder sig i ved periodens afslutning i den resterende del af tidshorisonten. Beregningerne, som ligger til grund for transitionssandsynlighederne fremgår af bilag 13.3.

Tabel 18. Transitionssandsynligheder for olezarsen i den sundhedsøkonomiske model

Helbredsstadie Til Fra	TG<500	TG 500<880	TG 880<2,000	TGs≥2,000
		0-3 mdr.		
TG<500	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 500<880	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 880<2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Helbredsstadie Til Fra	TG<500	TG 500<880	TG 880<2,000	TGs≥2,000
TGs≥2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Helbredsstadie Til Fra	TG<500	TG 500<880	TG 880<2,000	TGs≥2,000
		3-6 mdr.		
TG<500	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 500<880	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 880<2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TGs≥2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Helbredsstadie Til Fra	TG<500	TG 500<880	TG 880<2,000	TGs≥2,000
		6-12 mdr.		
TG<500	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 500<880	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 880<2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TGs≥2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Helbredsstadie Til Fra	TG<500	TG 500<880	TG 880<2,000	TGs≥2,000
		12+ mdr.		
TG<500	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Helbredsstadie Til Fra	TG<500	TG 500<880	TG 880<2,000	TGs≥2,000
TG 500<880	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 880<2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TGs≥2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabel 19. Transitionssandsynligheder for SoC i den sundhedsøkonomiske model

Helbredsstadie Til Fra	TG<500	TG 500<880	TG 880<2,000	TGs≥2,000
		0-3 mdr.		
TG<500	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 500<880	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 880<2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TGs≥2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Helbredsstadie Til Fra	TG<500	TG 500<880	TG 880<2,000	TGs≥2,000
		3-6 mdr.		
TG<500	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 500<880	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 880<2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TGs≥2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Helbredsstadie Til Fra	TG<500	TG 500<880	TG 880<2,000	TGs≥2,000
		6-12 mdr.		
TG<500	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 500<880	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 880<2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TGs≥2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Helbredsstadie Til Fra	TG<500	TG 500<880	TG 880<2,000	TGs≥2,000
		12+ mdr.		
TG<500	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 500<880	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 880<2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TGs≥2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder for triglycerid-niveauer
Medicinrådet vurderer, at estimeringen af transitionssandsynlighederne mellem TG-stadierne er forbundet med betydelig usikkerhed. Dette skyldes, at estimaterne er baseret på et datagrundlag med blot 22 patienter, som fordeles på fire helbredsstadier, hvilket resulterer i et begrænset antal patienter i hvert enkelt TG-stadie. Dertil antages det, at TG-niveau (hvilket er en kontinuert biomarkør) kan repræsenteres ved fire kategoriske TG-intervaller uden tab af information. Dette indebærer, at patienter inden for samme kategori antages at have ens risiko for kliniske hændelser, selv om der kan være betydelige forskelle i deres faktiske TG-niveauer. Kategoriseringen kan medføre tab af information og skabe kunstige spring i den estimerede risiko ved grænserne mellem kategorierne.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagelse om uændrede TG-niveauer efter den observerede studieperiode ignorerer den variation i TG-niveau, som er forventelig blandt patienter med FCS i klinisk praksis. Patienter med FCS forventes at opleve betydelige variationer i TG-niveau over tid, blandt andet som følge af variationer i efterlevelsen af

de omfattende diætrestriktioner, der er centrale i behandlingen af sygdommen. Da ansøgers antagelse ikke vurderes at afspejle sygdommens naturlige variation, er de estimerede langsigtede effekter af olezarsen behæftet med væsentlig usikkerhed.

Da der på nuværende tidspunkt ikke foreligger data fra Balance-studiet ud over 12 måneders opfølgning eller andre eksterne datakilder, som kan understøtte estimeringen af effekten af, hverken olezarsen eller SoC efter 12 måneder, vurderer Medicinrådet, at den langsigtede effekt er behæftet med betydelig usikkerhed. Medicinrådet finder derfor, at det er nødvendigt at opstille to scenarier for estimeringen af effekten efter 12 måneder. Medicinrådet ønsker samtidig at understrege, at ingen af de anvendte tilgange vurderes at kunne modellere et klinisk plausibelt sygdomsforløb ved FCS i tilstrækkelig grad. På det aktuelt tilgængelige datagrundlag vurderes de dog at udgøre de mest hensigtsmæssige tilgange til modellering af den langsigtede effekt og anvendes derfor som scenarier til belysning af usikkerheden.

I scenarie 1 har Medicinrådet estimeret transitionssandsynlighederne efter 12 måneder ved at multiplicere de observerede transitionsmatricer for perioderne 0-3 måneder, 3-6 måneder og 6-12 måneder. Dette estimat anvendes som approksimation for det årlige transitionsmønster efter 12 måneder. Det antages således, at transitionssandsynlighederne efter 12 måneder er konstante og svarer til de gennemsnitlige transitioner observeret i løbet af det første år. Medicinrådet vurderer, at denne antagelse ligeledes er behæftet med usikkerhed, da transitionssandsynlighederne efter 12 måneder ikke er baseret på observerede data, men på overgangsmønstre observeret tidligere i sygdomsforløbet. Dertil kan risikoen for, at sygdomsprogression ændrer sig over tid, hvorfor overgangsmønstret i det første behandlingsår ikke nødvendigvis er repræsentativt for det efterfølgende sygdomsforløb. Medicinrådets anvendte transitionssandsynligheder i scenarie 1 fremgår af Tabel 20 og Tabel 21.

I scenarie 2 anvender Medicinrådet ansøgers tilgang til estimeringen af transitionssandsynlighederne efter 12 måneder, hvor patienterne forbliver i det helbredsstadie, de befinder sig i ved periodens afslutning i den resterende del af tidshorisonten.

Tabel 20. Transitionssandsynligheder for TG-stadier 12+ måneder, olezarsen i Medicinrådets analyse

Helbredsstadie Til Fra	TG<500	TG 500<880	TG 880<2,000	TGs≥2,000
TG<500	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 500<880	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 880<2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TGs≥2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabel 21. Transitionssandsynligheder for TG-stadier 12+ måneder, SoC i Medicinrådets analyse

Helbredsstadie Til Fra	TG<500	TG 500<880	TG 880<2,000	TGs≥2,000
TG<500	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 500<880	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TG 880<2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TGs≥2,000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.3.2 Akut pankreatitis

Den modellerede risiko for AP afhænger af det helbredsstadie, patienten befinder sig i, hvor risikoen for AP stiger med stigende TG-niveauer samt antallet af tidligere episoder med AP. AP helbredsstadierne inddeles i følgende kategorier:

- AP-naive patienter: Patienter uden tidligere AP-episoder
- 1 AP: Patienter med én tidligere AP-episode
- Recidiverende AP: Patienter med minimum 2 tidligere AP-episoder

Risikoen for AP i helbredsstadierne med recidiverende AP er estimeret på baggrund af patienternes AP-historik i Balance-studiet. AP-raten blev beregnet ud fra antallet af AP-hændelser i de 10 forudgående år før studiestart og opgjort som hændelser pr. patientår stratificeret efter patienternes TG-kategori ved baseline. På grund af et begrænset datagrundlag blev patienter i de to laveste TG-kategorier samlet i én kategori (TG <880 mg/dL).

Der blev ikke observeret tilfælde af AP blandt patienter uden tidligere AP eller blandt patienter med én tidligere AP-hændelse indenfor observationsperioden i Balance-studiet. Da disse patienter forventes at have en risiko for AP over modellens tidshorisont, blev risikoen for AP i disse helbredsstadier estimeret på baggrund af eksterne data fra det britiske observationsstudie CALIBER [15]. På baggrund af CALIBER-data estimerede ansøger eksponentielle regressionsmodeller, som blev anvendt til at beregne AP-risikoen i modellens helbredsstadier. Da TG-kategorien <500 mg/dL ikke indgik i regressionsanalyserne, blev AP-raten for denne kategori antaget at være identisk med raten for kategorien <880 mg/dL. De eksponentielle regressionsmodeller antager en konstant risiko for AP over tid og tager dermed ikke højde for eventuelle tidsafhængige ændringer i risikoen. Hvis risikoen for AP ændrer sig med eksempelvis sygdomsvarighed, tiden siden seneste AP-hændelse eller varigheden af kontrol af TG-niveauet, kan modellen medføre en misvisende estimering af den langsigtede AP-risiko.

Ansøger anvender kalibreringsfaktorer, da ansøger vurderer, at modellens struktur ikke fuldt ud indfanger den observerede behandlingseffekt af olezarsen på risikoen for AP.

Ansøger argumenterer for, at det b.la. skyldes, at ændringer i TG-niveau ikke nødvendigvis medfører overgang mellem helbredsstadierne, samt at AP-risikoen for visse patientgrupper estimeres på baggrund af eksterne data, som risikerer at underestimerer AP-risikoen. Derfor anvender ansøger en kalibrering af risikoen for AP, hvilket medfører, at risikoen for AP varierer mellem behandlingsarmene uafhængigt af patienternes TG-niveau.

Transitionssandsynlighederne for AP pr. modelcyklus fremgår af Tabel 22.

Beregningerne, som ligger til grund for transitionssandsynlighederne fremgår af bilag 13.3.

Tabel 22. AP-risiko pr. modelcyklus

	Olezarsen	SoC
		AP-risiko pr. modelcyklus
TGs<500 AP naïve	[redacted]	[redacted]
TGs 500<880 AP naïve	[redacted]	[redacted]
TGs 880<2,000 AP naïve	[redacted]	[redacted]
TGs≥2,000 AP naïve	[redacted]	[redacted]
TGs<500 1 AP	[redacted]	[redacted]
TGs 500<880 1 AP	[redacted]	[redacted]
TGs 880<2,000 1 AP	[redacted]	[redacted]
TGs≥2,000 1 AP	[redacted]	[redacted]
TGs<500 Rec AP	[redacted]	[redacted]
TGs 500<880 Rec AP	[redacted]	[redacted]
TGs 880<2,000 Rec AP	[redacted]	[redacted]
TGs≥2,000 Rec AP	[redacted]	[redacted]

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder for AP-risiko

Ansøger antager, at olezarsen har en direkte effekt på risikoen for AP, som er uafhængig af lægemidlets effekt på patienternes TG-niveau. Medicinrådet vurderer, at det nuværende datagrundlag ikke giver tilstrækkelig evidens til at understøtte denne antagelse. Medicinrådet vurderer i stedet, at den observerede forskel i AP-risiko mellem behandlingsarmene kan forklares af den reduktion i TG-niveau, som opnås ved behandling med olezarsen, og den deraf følgende reduktion i risikoen for AP.

Medicinrådet fjerner derfor ansøgers kalibrering af risikoen for AP-hændelser, således at den antagede direkte effekt af olezarsen på AP-risiko ikke indgår i scenarierne i Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse. Når denne kalibrering fjernes, vurderer Medicinrådet, at de anvendte risici for AP-hændelser i højere grad afspejler den kliniske forventning om, at risikoen for AP stiger med stigende TG-niveau, samt med antallet af tidligere AP-hændelser. Medicinrådet bemærker dog, at risiciene er estimeret på baggrund af CALIBER-studiet, som omfattede patienter med svær HTG og ikke patienter med FCS. Da patienter med FCS typisk er eksponeret for svært forhøjede TG-niveauer gennem længere tid og derfor generelt vurderes at have en højere risiko for AP end patienter med svær hypertriglyceridæmi, vurderer Medicinrådet, at de anvendte risici for AP-hændelser kan være underestimerede ved anvendelse af dette studie. Medicinrådet tester derfor betydningen af denne potentielle underestimering i en følsomhedsanalyse, hvor samtlige risici for AP-hændelser opjusteres med 20 %.

4.3.3 Diabetes

Ansøger estimerer risikoen for udvikling af diabetes, som komorbiditet, ved hjælp af eksponentielle regressionsmodeller baseret på data fra CALIBER-studiet. Sandsynligheden anvendes kun på patienter uden diabetes ved baseline. Da der ikke forelå data for risikoen for diabetes hos patienter i helbredsstadierne med recidiverende AP, antager ansøger, at risikoen i disse helbredsstadier svarer til risikoen for patienter med én tidligere AP-hændelse. For at sikre klinisk plausible estimater er prævalensen af diabetes begrænset til de niveauer, der er rapporteret i litteraturen [26–29]. Ansøger antager, at behandling med olezarsen indirekte reducerer risikoen for diabetes ved at flytte patienter til helbredsstadier med lavere TG-niveauer, samt ved at sænke risikoen for AP-hændelser. De årlige sandsynligheder for at udvikle diabetes som komorbiditet, fremgår af Tabel 23.

Beregningerne, som ligger til grund for transitionssandsynlighederne fremgår af bilag 13.3.

Tabel 23. Årlige sandsynligheder for at udvikle diabetes

Helbredsstadie		CALIBER
AP Naïve	TGs < 500	1,3 %
	TGs 500 < 880	1,3 %
	TGs 880 < 2.000	11,9 %
	TGs ≥ 2.000	13,0 %
1 AP	TGs < 500	4,9 %
	TGs 500 < 880	4,9 %
	TGs 880 < 2.000	17,5 %

Helbredsstadie		CALIBER
	TGs ≥ 2.000	48,0 %
Recidiverende AP	TGs < 500	4,9 %
	TGs 500 < 880	4,9 %
	TGs 880 < 2.000	17,5 %
	TGs ≥ 2.000	48,0 %

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder for sandsynligheden for at udvikle diabetes

Medicinrådet vurderer, at ansøgers anvendte sandsynligheder for at udvikle diabetes generelt fremstår overestimerede sammenlignet med, hvad der forventes i dansk klinisk praksis. Sandsynligheden for at udvikle diabetes har midlertidig kun mindre betydning for analysens samlede resultat fordi diabetes i modellen ikke er forbundet med markante ændringer i overlevelse eller livskvalitet, hvorfor Medicinrådet, i mangel på bedre evidens, anvender ansøgers antagelser.

4.3.4 Kronisk pankreatitis

Ansøger baserer risikoen for udvikling af CP på det longitudinelle observationsstudie af Yadav et al. (2012)[30]. I Yadav et al. udviklede 2,5 % af patienterne med én tidligere AP-hændelse (n = 6.010) CP inden for 100 måneders opfølgning, mens den tilsvarende andel var 12,5 % blandt patienter med recidiverende AP (n = 1.752). På baggrund af disse data estimerer ansøger en årlig sandsynlighed for udvikling af CP på 0,3 % for patienter med én tidligere AP-hændelse og 1,6 % for patienter med recidiverende AP.

Ansøger har kalibreret overgangene til CP ved at multiplicere CP-raterne for patienter med én eller flere tidligere AP-hændelser med en faktor 1,8 for at opnå en langsigtet CP-prævalens på 40 %, svarende til antagelsen anvendt i NICE's vurdering af volanesorsen[31]. De resulterende årlige sandsynligheder for udvikling af CP fremgår af Tabel 24.

Beregningerne, som ligger til grund for transitionssandsynlighederne fremgår af bilag 13.3.

Tabel 24. Årlig risiko for at udvikle CP

Helbredsstadie		Yadav et al.
AP naïve	TGs < 500	0,30 %
	TGs 500 < 880	0,30 %

Helbredsstadie		Yadav et al.
	TGs 880 < 2.000	0,30 %
	TGs ≥ 2.000	0,30 %
1 AP	TGs < 500	2,82 %
	TGs 500 < 880	2,82 %
	TGs 880 < 2.000	2,82 %
	TGs ≥ 2.000	2,82 %
Recidiverende AP	TGs < 500	2,82 %
	TGs 500 < 880	2,82 %
	TGs 880 < 2.000	2,82 %
	TGs ≥ 2.000	2,82 %

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder for sandsynligheden for at udvikle CP

Medicinrådet vurderer, at ansøgers anvendte risici for at udvikle CP stemmer overens med, hvad der forventes i dansk klinisk praksis. Ansøger antager, at risikoen for CP alene afhænger af tidligere episoder med AP og ikke af patienternes TG-niveau. Medicinrådet accepterer denne antagelse, da den tilgængelige evidens ikke giver et stærkt nok grundlag for at afvise den. Ansøger har kalibreret overgangene til kronisk pancreatitis ved at opskalere CP-raterne for patienter med én eller flere tidligere AP-hændelser med en faktor 1,8 for at opnå en langsigtet CP-prævalens på 40 %, svarende til antagelsen anvendt i NICE's vurdering af volanesorsen[31]. Medicinrådet vurderer, at den modellerede forekomst af CP er behæftet med usikkerhed, idet CP-risikoen i væsentlig grad er baseret på eksterne antagelser og kalibrering frem for direkte observationer. Medicinrådet vurderer, at kalibreringen har mindre betydning for analysens resultat og anvender derfor ansøgers tilgang i begge scenarier, da de årlige risici overordnet vurderes klinisk plausible.

4.3.5 Dødelighed

Ansøger anvender baggrundsdødeligheden baseret på den alders- og kønsspecifikke dødelighed i den danske baggrundsbefolkning i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Ansøger antager, at hver AP-hændelse er forbundet med en risiko for død, som følge af hændelsen, på 9,6 %, baseret på Javed et al.[32]. Ansøger antager ydermere, at patienter

med CP har en dødelighed, der er 5,83 gange højere end den alders- og kønsspecifikke baggrundsbefolkning.

Overdødeligheden ved CP er baseret på et dansk registerbaseret kohortestudie af Nøjgaard et al. der undersøgte det langsigtede forløb efter AP i en dansk kohorte af 352 patienter, som blev fulgt gennem nationale registre over en periode på op til 30 år fra 1977.

Justeringerne af mortaliteten i den sundhedsøkonomiske model fremgår af Tabel 25.

Tabel 25. Justeringer af mortalitet i den sundhedsøkonomiske model

Mortalitet	Estimat	Reference
Sandsynligheden for død som følge af en AP	9,6 %	Estimeret på baggrund af Jadev et al 2025.
Standardiseret mortalitets ratio ved CP	5,83	Nøjgaard et al., 2011. [33]
Baggrundsbefolkningens mortalitet	N/A	DMC guidelines

Medicinrådets vurdering af mortalitet

Medicinrådet vurderer, at en mortalitetsrisiko ved AP på 9,6 % overestimerer den forventede dødelighed i dansk klinisk praksis. Medicinrådet anvender derfor et estimat baseret på Gaudet et al. [34], hvor mortalitetsrisikoen ved AP estimeres til 4,8 %, idet dette estimat vurderes at være mere retvisende for danske patienter. Medicinrådet vurderer, at overdødeligheden blandt patienter med CP er overestimeret i modellen i forhold til den forventede overdødelighed i dansk klinisk praksis. Da modellens resultater kun i begrænset omfang påvirkes af denne antagelse, anvender Medicinrådet dog ansøgers estimat for overdødelighed, svarende til en standardiseret mortalitets ratio på 5,83.

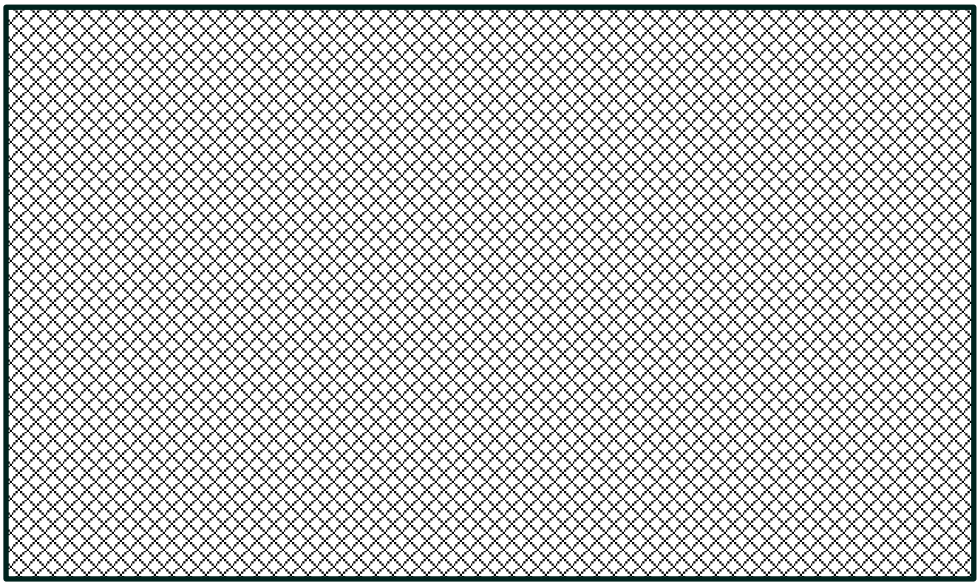
4.4 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

Tabel 26 viser de modellerede leveår (LYs) for begge behandlingsarme fordelt på modellens helbredsstadier. Figur 10 og Figur 11 viser fordelingen af patienter mellem helbredsstadierne over modelhorisonten (Markov traces).

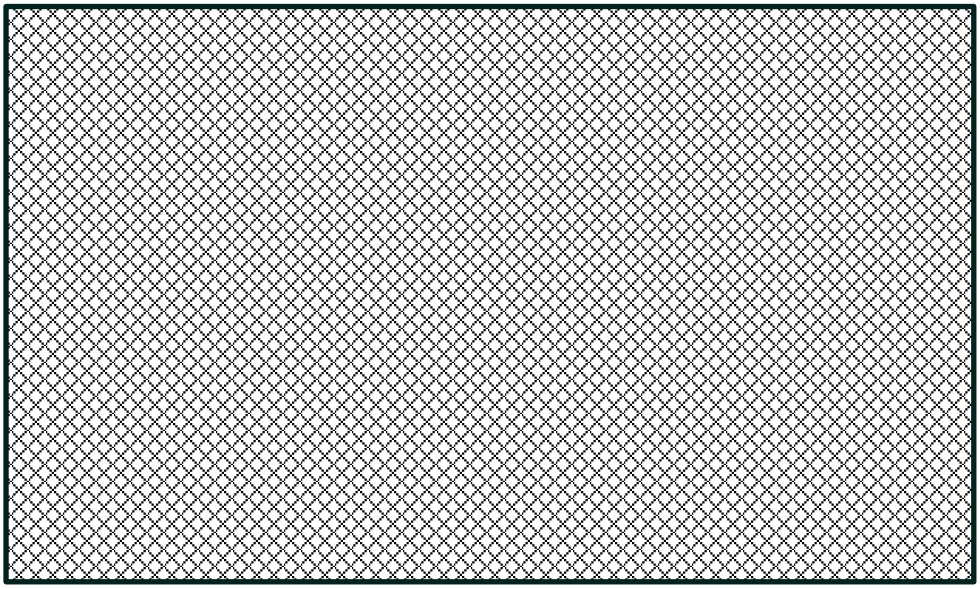
Ansøger vurderer, at de estimerede patientovergange fremstår klinisk plausible på tværs af helbredsstadier, behandlingsarme og tidshorisont, herunder en gradvis sygdomsprogression, hvor risikoen for overgang til AP, CP og død øges over tid. Derudover vurderer ansøger, at forskellene mellem behandlingsarmene følger de mønstre, der blev observeret i studiedataene.

Tabel 26. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed

	Olezarsen + SoC	SoC	Forskel
Totale leveår	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i TGs<500 AP naïve	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i TGs 500<880 AP naïve	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i TGs 880<2000 AP naïve	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i TGs ≥2000 AP naïve	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i TGs<500 1 AP	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i TGs 500<880 1 AP	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i TGs 880<2000 1 AP	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i TGs ≥2000 1 AP	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i TGs<500 AP recurrent	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i TGs 500<880 AP recurrent	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i TGs 880<2000 AP recurrent	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i TGs ≥2000 AP recurrent	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i CP	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Figur 10. Patienternes fordeling mellem helbredsstadier i ansøgers model, Olezarsen



Figur 11. Patienternes fordeling mellem helbredsstadier i ansøgers model, SoC

Medicinrådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

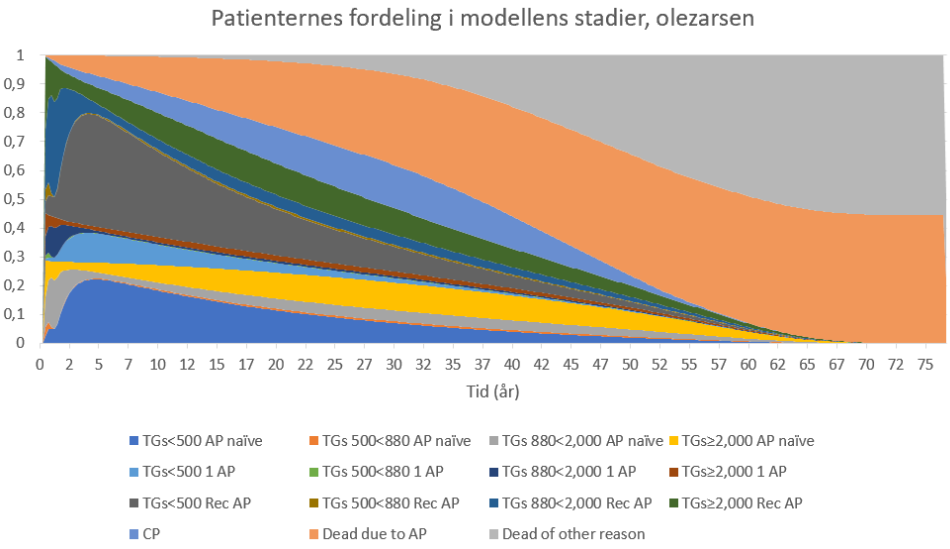
Markov-traces i scenarie 1 (Figur 12 og Figur 13) viser, at behandling med olezarsen resulterer i en større andel patienter i de laveste TG-niveauer sammenlignet med komparator over størstedelen af modellens tidshorisont. Patientfordelingen udvikler sig gradvist uden pludselige skift mellem helbredstilstande. Sammenlignet med scenarie 1 ses der i scenarie 2 en markant forskydning i patienternes fordeling mellem TG-niveauerne. Hvor olezarsen i scenarie 1 i højere grad flyttede patienter til de laveste TG-niveauer (<500 mg/dL), ses effekten i scenarie 2 primært som en reduktion i tiden tilbragt i de højeste TG-niveauer (≥2.000 mg/dL) og en tilsvarende stigning i tiden tilbragt i de mellemliggende TG-niveauer (880-2.000 mg/dL). Forskellen mellem

behandlingsarmene bliver dermed mindre udtalt i de laveste TG-niveauer, mens hovedparten af gevinsten opnås ved at reducere tiden med meget høje TG-niveauer. Markov traces for scenarie 2 (Figur 14 og Figur 15) viser fortsat et sygdomsforløb uden tegn på ophobning af patienter i enkelte helbredstilstande eller pludselige skift i patientfordelingen. Sammenlignet med scenarie 1 ses dog en mindre fordelagtig samlet triglyceridfordeling for patienter behandlet med olezarsen, idet en større andel patienter forbliver i de mellemliggende triglyceridniveauer gennem modellens tidshorisont. På trods af dette opnås fortsat en overlevelsesgevinst på 1,17 leveår sammenlignet med SoC.

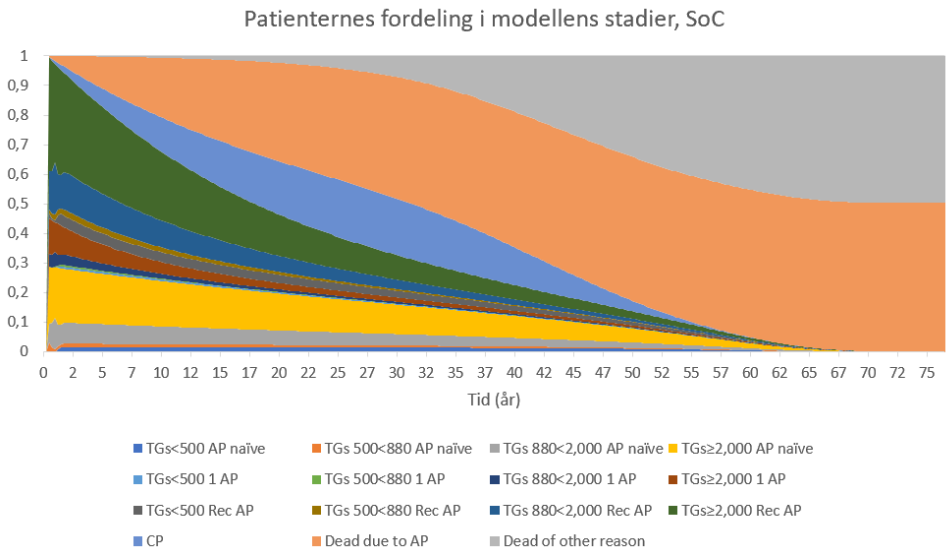
Tabel 27. Medicinrådets analyse: Modellerede gennemsnit i år, scenarie 1, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed

	Olezarsen	SoC	Forskel
Totale leveår	**34,26**	**29,69**	**4,57**
Leveår i TGs<500 AP naïve	5,06	0,77	4,29
Leveår i TGs 500<880 AP naïve	0,31	0,42	-0,11
Leveår i TGs 880<2000 AP naïve	2,02	2,35	-0,32
Leveår i TGs ≥2000 AP naïve	4,34	5,99	-1,64
Leveår i TGs<500 1 AP	1,61	0,18	1,43
Leveår i TGs 500<880 1 AP	0,06	0,09	-0,03
Leveår i TGs 880<2000 1 AP	0,53	0,54	-0,01
Leveår i TGs ≥2000 1 AP	0,89	1,39	-0,50
Leveår i TGs<500 AP recurrent	7,37	1,29	6,08
Leveår i TGs 500<880 AP recurrent	0,31	0,47	-0,16
Leveår i TGs 880<2000 AP recurrent	2,33	2,70	-0,36
Leveår i TGs ≥2000 AP recurrent	4,40	6,93	-2,53
Leveår i CP	5,01	6,58	-1,57

	Olezarsen	SoC	Forskel
Behandlingsvarighed olezarsen	16,69	0,00	16,69
Behandlingsvarighed SoC	17,57	29,69	-12,12



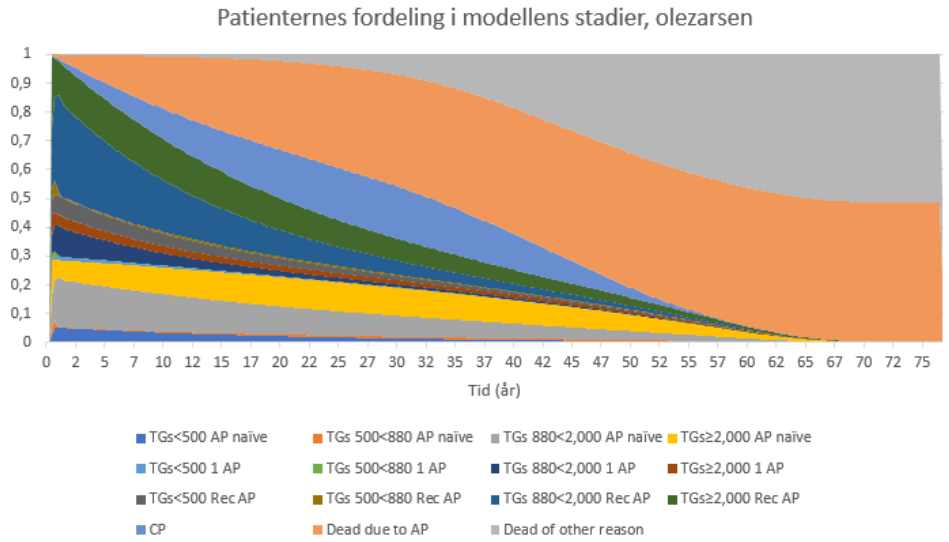
Figur 12. Patienternes fordeling mellem helbredsstadier i Medicinrådets analyse, scenarie 1, Olezarsen



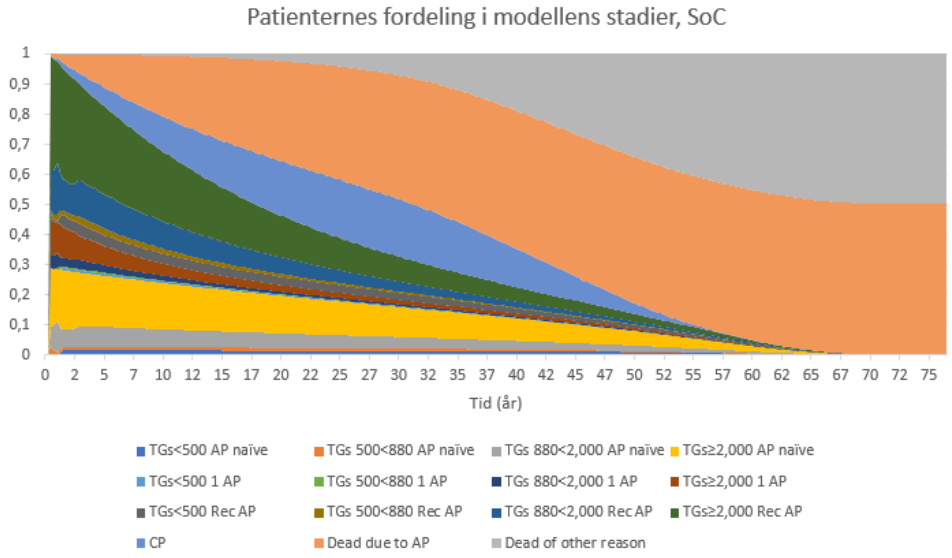
Figur 13. Patienternes fordeling mellem helbredsstadier i Medicinrådets analyse, scenarie 1, SoC

Tabel 28. Medicinrådets analyse: Modellerede gennemsnit i år, scenarie 2, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed

	Olezarsen	SoC	Forskel
Totale leveår	**30,84**	**29,67**	**1,17**
Leveår i TGs<500 AP naïve	1,03	0,77	0,26
Leveår i TGs 500<880 AP naïve	0,29	0,41	-0,13
Leveår i TGs 880<2000 AP naïve	4,68	2,33	2,34
Leveår i TGs ≥2000 AP naïve	4,82	5,99	-1,17
Leveår i TGs<500 1 AP	0,17	0,18	-0,01
Leveår i TGs 500<880 1 AP	0,05	0,09	-0,03
Leveår i TGs 880<2000 1 AP	1,22	0,53	0,69
Leveår i TGs ≥2000 1 AP	0,98	1,39	-0,41
Leveår i TGs<500 AP recurrent	1,28	1,29	-0,01
Leveår i TGs 500<880 AP recurrent	0,26	0,46	-0,21
Leveår i TGs 880<2000 AP recurrent	5,01	2,67	2,34
Leveår i TGs ≥2000 AP recurrent	4,84	6,96	-2,12
Leveår i CP	6,21	6,59	-0,38
Behandlingsvarighed olezarsen	14,74	0,00	14,74
Behandlingsvarighed SoC	16,10	29,67	-13,57



Figur 14. Patienternes fordeling mellem helbredsstadier i Medicinrådets analyse, scenarie 2, Olezarsen



Figur 15. Patienternes fordeling mellem helbredsstadier i Medicinrådets analyse, scenarie 2, SoC

5. Omkostninger

5.1 Lægemiddelomkostninger

5.1.1 Lægemiddelomkostninger til intervention og komparator

Olezarsen administreres som en subkutan injektion én gang månedligt med fuld dosis (80 mg). Ansøger antager, at 4 % af administrationerne pauseres, hvilket stemmer overens med observationerne i Balance-studiet. Ansøger inkluderer omkostninger til daglig behandling med fibrater, statiner og fiskeolie (omega-3 fedtsyrer) for alle patienter i modellen.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger
Medicinrådet ekskluderer omkostninger til fiskeolie, da disse afholdes af patienterne selv.

5.1.2 Administrationsomkostninger til intervention og komparator

Ansøger antager ikke, at der vil være administrationsomkostninger forbundet med brugen af olezarsen, da patienterne kan tage behandlingen i eget hjem.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger til intervention og komparator
Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om, at der ikke vil være administrationsomkostninger forbundet med brugen af olezarsen.

5.1.3 Lægemiddel- og administrationsomkostninger til efterfølgende behandling

Patienter, som ophører behandling med olezarsen fortsætter med SoC som efterfølgende behandling.

Medicinrådets vurdering af lægemiddel- og administrationsomkostninger til efterfølgende behandlinger
Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om, at patienter der stopper på behandling med olezarsen vil fortsætte med SoC.

5.2 Hospitalsomkostninger

5.2.1 Omkostninger til sygdomshåndtering

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering fremgår af Tabel 29.

Tabel 29. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering

Forløb	Frekvens (Årlig)	Varighed	Diagnose- og procedurekode	DRG-gruppe	Enheds-omkostning (DKK)
Indlæggelse	TG <500 mg/dL: 0,237 500≤TG <880 mg/dL: 0,237 880≤TG <2.000 mg/dL: 0,354 TG ≥2.000 mg/dL: 0,354	Hele tidshorisonten	A (DE783A) ≥12 timer	10MA04 Ernærings- og diverse metaboliske sygdomme	23.275
Akutbesøg på skadestue	TG <500 mg/dL: 0,0 500≤TG <880 mg/dL: 0,0 880≤TG <2.000 mg/dL: 0,492 TG ≥2.000 mg/dL: 0,492	Hele tidshorisonten	A (DE783A) ≥12 timer	10MA04 Ernærings- og diverse metaboliske sygdomme	23.275
Besøg hos praktiserende læge	TG <500 mg/dL: 0,0 500≤TG <880 mg/dL: 0,0 880≤TG <2.000 mg/dL: 0,066 TG ≥2.000 mg/dL: 0,066	Hele tidshorisonten	A (DE783A), P (ZZ0149AX) <12 timer	10MA98 MDC10 1-dagsgruppe, patienter ≥7 år	2.150
Ambulant besøg	1,5 besøg for alle helbredstilstande	Hele modellens tidshorisont	A (DE783A), P (ZZ0149AX) <12 timer	10MA98 MDC10 1-dagsgruppe, patienter ≥7 år	2.150

Medicinrådets vurdering af omkostninger til sygdomshåndtering

Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagelse om, at ressourceforbruget afhænger af patienternes TG-niveau stemmer overens med dansk klinisk praksis. Medicinrådet fjerner dog omkostninger til besøg hos praktiserende læge, da patienter med FCS udelukkende

tilses på hospitalet i dansk klinisk praksis. Dertil tilpasses ambulante besøg, så frekvensen svarer til, at patienterne går til kontrol ca. hver 6. måned svarende til to besøg om året. For de resterende kontakter, anvender Medicinrådet ansøgers estimater.

5.2.2 Omkostninger til behandlingsmonitorering

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering fremgår af Tabel 30.

Tabel 30. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering

Forløb	Frekvens	Varighed	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
Selvadministration - træningssession	Én gang	1 time	A (DE783A)	10MA98 MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	DKK 2.150

*Inkluder andre patientoplysninger, hvis disse er relevante for valget af DRG-gruppe; A = aktionsdiagnose; P = procedure.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering
Medicinrådet vurderer at ansøgers estimat for tidsforbrug og frekvens af oplæring til selvadministration er retvisende for, hvad der forventes i dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer imidlertid, at patienter i behandling med olezarsen vil have behov for et ekstra ambulant kontrolbesøg gennemsnitligt hver sjette måned. Der inkluderes derfor omkostninger svarende til ét yderligere ambulant besøg hver sjette måned, værdisat efter DRG-taksten 10MA98 MDC10 1-dagsgruppe, patienter ≥7 år (2.150 kr. pr. besøg).

5.2.3 Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Ansøger inkluderer ikke omkostninger til uønskede hændelser i modellen, da der i Balance-studiet ikke blev observeret alvorlige bivirkninger, som er opstået som følge af behandlingen. Ansøger oplyser, at de observerede behandlingsrelaterede bivirkninger var milde eller moderate, hvorfor omkostninger til håndtering af bivirkninger ikke er inkluderet i ansøgers analyse.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser
Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser.

5.3 Patientomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger fremgår af Tabel 31. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 200 DKK pr. time og transportomkostninger på 150 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Tabel 31. Ansøgers antagelser vedr. patientens tidsforbrug

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid
Træningssession til selvadministration	Én gang	1 time	1,5 time
Besøg hos praktiserende læge	Se Tabel 29 og Tabel 30	1 time	1,5 time
Ambulant besøg	Se Tabel 29 og Tabel 30	1 time	1,5 time
Indlæggelse	Se Tabel 29	16 timer	1,5 time

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedrørende patientomkostninger, men inkluderer desuden omkostninger forbundet med den tid, patienter i behandling med olezarsen anvender på månedlig afhentning af medicinen på sygehusapoteket svarende til et tidsforbrug på 30 min og 1,5 times transport. Dertil tilføjes der yderligere patient- og transporttid til det ekstra kontrolbesøg, som er blevet tilføjet til behandlingsmonitoreringen jf. afsnit 5.2.2.

5.4 Øvrige omkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med AP, CP og diabetes, se Tabel 48. I modellen tilskrives patienter med diabetes og CP årlige omkostninger, som ansøger antager kan repræsentere de relevante sundhedsomkostninger ved anvendelse af DRG-takster.

Tabel 32. Omkostninger til komplikationer

Hændelse	Frekvens	Diagnose-koder*	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
Diabetes	Årlig omkostning	A (DE119A) P (DE783A) >=12 timer	10MA03 Diabetes mellitus.	DKK 42.646
Kronisk pankreatitis	Årlig omkostning	A (DK850) B (DE783A) >=12 timer	07MA11 Sygdomme i bugspytkirtel, ekskl. Ondartede sygdomme	DKK 39.913

Hændelse	Frekvens	Diagnose-koder*	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
Akut pankreatitis	Engangsomkostning	A (DK850) B (DE783A) >=12 timer	07MA11 Sygdomme i bugspytkirtel, ekskl. Ondartede sygdomme	DKK 39.913

*Inkluder andre patientoplysninger, hvis disse er relevante for valget af DRG-gruppe; A = aktionsdiagnose; P = procedure.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til hændelser

Medicinrådet vurderer, at de estimerede omkostninger relateret til hændelser er forbundet med usikkerhed, da omkostningerne i høj grad vil variere på tværs af patienter. Omkostningerne vurderes imidlertid at have begrænset betydning for analysens resultater, hvorfor Medicinrådet anvender ansøgers estimater i de to scenarier i den sundhedsøkonomiske analyse på trods af den fornævnte usikkerhed.

6. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 33.

Tabel 33. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Behandlingsmonitorering	Ingen ekstra kontrolbesøg	Ét ekstra kontrolbesøg hver sjette måned	5.2.2
Mortalitetsrisiko ved AP	9,6 %	4,8 %	4.3.5
Stopkriterie efter 6 måneder	Patienter ophører behandling med olezarsen, hvis ikke de har opnået en 25 % reduktion i TG-niveau ved 6 mdr.	Patienter fortsætter på behandling.	4.2.1

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Direkte effekt af olezarsen på AP-risiko	Inkluderet	Ekskluderet	4.3.2
Patienttid til afhentning af medicin	Ekskluderet	Inkluderet	5.3
Omkostninger til sygdomshåndtering	Se afsnit 5.2.1	Se afsnit 5.2.1	5.2.1
Startalder	45 år	30 år	2.3
Tidshorisont	55 år	70 år	2.3
Årligt behandlingsfrafald	9,09 %	4,5 %	4.2
Transitionssandsynlighed efter år 1 for TG-niveau	Patienterne forbliver i det TG-helbredsstadie, de befinder sig i ved år 1 i den resterende del af tidshorisonten.	Transitionssandsynlighederne for år 1 og frem estimeres ved at multiplicere de observerede transitionssandsynligheder for perioderne 0-3 måneder, 3-6 måneder og 6-12 måneder, og anvende dem i resten af tidshorisonten i scenarie 1 og i scenarie 2 anvendes ansøgers tilgang	4.3.1

7. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

7.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet præsenterer to scenarier, da der vurderes at være stor usikkerhed forbundet med fremskrivningen af effekten efter 12 mdr., se afsnit 4.3.1. Usikkerheden vedrørende fremskrivningen af den langsigtede effekt medfører, at Medicinrådet ikke kan vurdere, om det ene scenarie i højere grad vil repræsentere forventet dansk klinisk praksis end det andet, og resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse præsenteres derfor som to scenarier. De to scenarier vurderes på baggrund af det tilgængelige datagrundlag at udgøre de mest hensigtsmæssige tilgange til modellering af den langsigtede effekt omend ingen af scenarierne vurderes at kunne modellere et klinisk plausibelt sygdomsforløb ved FCS i tilstrækkelig grad.

I Medicinrådets scenarie 1 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 3,09 QALY (1,89 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 26 mio. DKK, mens ICER er ca. 8,4 mio. DKK pr. QALY.

I scenarie 2 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,88 QALY (0,48 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 24 mio. DKK, mens ICER er ca. 27 mio. DKK pr. QALY.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for olezarsen. QALY-gevinsten er drevet af, at patienternes tid til komplikationer som eksempelvis akut og kronisk pankreatitis udskydes som følge af lavere TG-niveauer ved behandling med olezarsen, da disse komplikationer har stor påvirkning på patienternes livskvalitet samtidig med, at de er forbundet med en overdødelighed.

Tabel 34. Resultatet af Medicinrådets analyse, scenarie 1, diskonterede estimater.

	Olezarsen	SoC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger	2.791	0	2.791
Efterfølgende behandling (lægemiddelomkostninger og -administration)	0	0	0
Sygdomshåndtering og behandlingsmonitorering	733.880	892.533	-158.653
Håndtering af uønskede hændelser	0	0	0
Patienttid	176.483	40.595	135.888
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i TG<500 AP naïve	3,06	0,35	2,71
Leveår i TG 500<880 AP naïve	0,13	0,23	-0,10
Leveår i TG 880<2.000 AP naïve	1,02	1,28	-0,26
Leveår i TG≥2.000 AP naïve	1,81	3,27	-1,46
Leveår i TG<500 1 AP	1,09	0,10	0,99
Leveår i TG 500<880 1 AP	0,03	0,06	-0,02

	Olezarsen	SoC	Forskel
Leveår i TG 880<2.000 1 AP	0,35	0,36	0,00
Leveår i TG≥2.000 1 AP	0,45	0,92	-0,47
Leveår i TG<500 Rec AP	4,73	0,69	4,04
Leveår i TG 500<880 Rec AP	0,16	0,30	-0,14
Leveår i TG 880<2,000 Rec AP	1,44	1,73	-0,28
Leveår i TG≥2,000 Rec AP	2,16	4,45	-2,28
Leveår i CP	2,17	2,99	-0,82
Totale leveår	**18,61**	**16,72**	**1,89**
QALYs i TGs<500 AP naïve	2,40	0,27	2,13
QALYs i TGs 500<880 AP naïve	0,10	0,17	-0,07
QALYs i TGs 880<2.000 AP naïve	0,69	0,87	-0,18
QALYs i TGs≥2.000 AP naïve	1,02	1,86	-0,84
QALYs i TGs<500 1 AP	0,83	0,08	0,75
QALYs i TGs 500<880 1 AP	0,02	0,04	-0,02
QALYs i TGs 880<2.000 1 AP	0,22	0,22	0,00
QALYs i TGs≥2.000 1 AP	0,22	0,46	-0,24
QALYs i TGs<500 Rec AP	3,43	0,50	2,94
QALYs i TGs 500<880 Rec AP	0,11	0,22	-0,10
QALYs i TGs 880<2.000 Rec AP	0,81	0,97	-0,16
QALYs i TGs≥2.000 Rec AP	0,79	1,67	-0,88
QALYs i CP	0,61	0,85	-0,23
Totale QALYs	**11,24**	**8,14**	**3,09**

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår

Beregnet med AIP: 13.708.722

Beregnet med SAIP: [redacted]

	Olezarsen	SoC	Forskel
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		**Beregnet med AIP: 8.392.312** **Beregnet med SAIP:** [redacted]	

Tabel 35 Resultatet af Medicinrådets analyse, scenarie 2, diskonterede estimater.

	Olezarsen	SoC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger	2.791	0	2.791
Efterfølgende behandling (lægemiddelomkostninger og -administration)	0	0	0
Sygdomshåndtering og behandlingsmonitorering	898.002	893.021	4.981
Håndtering af uønskede hændelser	0	0	0
Patienttid	159.255	40.564	118.691
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i TG<500 AP naïve	0,65	0,35	0,29
Leveår i TG 500<880 AP naïve	0,13	0,23	-0,10
Leveår i TG 880<2.000 AP naïve	2,65	1,27	1,38
Leveår i TG≥2.000 AP naïve	2,24	3,27	-1,04
Leveår i TG<500 1 AP	0,12	0,10	0,02
Leveår i TG 500<880 1 AP	0,03	0,06	-0,03
Leveår i TG 880<2.000 1 AP	0,87	0,35	0,52
Leveår i TG≥2.000 1 AP	0,56	0,92	-0,36
Leveår i TG<500 Rec AP	0,83	0,69	0,14
Leveår i TG 500<880 Rec AP	0,14	0,29	-0,15
Leveår i TG 880<2.000 Rec AP	3,42	1,70	1,72
Leveår i TG≥2.000 Rec AP	2,77	4,48	-1,71

	Olezarsen	SoC	Forskel
Leveår i CP	2,79	3,00	-0,20
Totale leveår	**17,19**	**16,71**	**0,48**
QALYs i TGs<500 AP naïve	0,51	0,27	0,23
QALYs i TGs 500<880 AP naïve	0,09	0,17	-0,08
QALYs i TGs 880<2.000 AP naïve	1,80	0,86	0,94
QALYs i TGs≥2.000 AP naïve	1,27	1,87	-0,60
QALYs i TGs<500 1 AP	0,09	0,08	0,02
QALYs i TGs 500<880 1 AP	0,02	0,04	-0,02
QALYs i TGs 880<2.000 1 AP	0,54	0,22	0,32
QALYs i TGs≥2.000 1 AP	0,28	0,46	-0,18
QALYs i TGs<500 Rec AP	0,60	0,50	0,11
QALYs i TGs 500<880 Rec AP	0,10	0,21	-0,11
QALYs i TGs 880<2.000 Rec AP	1,93	0,96	0,97
QALYs i TGs≥2,000 Rec AP	1,03	1,69	-0,66
QALYs i CP	0,79	0,85	-0,06
Totale QALYs	**9,01**	**8,13**	**0,88**

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	**Beregnet med AIP: 49.603.461** **Beregnet med SAIP:** [redacted]
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	**Beregnet med AIP: 27.096.567** **Beregnet med SAIP:** [redacted]

7.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultatet er i høj grad følsomt overfor ændringer i den anvendte metode til at estimere den langsigtede effekt af olezarsen på patienternes TG-niveau, hvilket belyses i de to scenarier. Derudover viser de deterministiske følsomhedsanalyser, at resultaterne er følsomme overfor ændringer i årligt behandlingsfrafald, sandsynligheden for død som følge af AP samt nytteværdien for helbredsstadiet TG ≥ 2.000 med recidiverende AP.

Resultatet er robust overfor ændringer i nytteværdien forbundet med CP helbredsstadiet, samt en opjustering af risici for at udvikle AP-events.

Tabel 36. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkremen-telle QALY	Inkremen-telle omkost-ninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hoved-analysen (DKK pr. QALY))
Resultatet af scenarierne			**Scenarie 1: 3,09** **Scenarie 2: 0,88**	[redacted]	[redacted]
Nytteværdi forbundet med CP helbredsstadiet 3.5.2	Nytteværdi forbundet med CP helbredsstadiet antages at være 10 % højere Fra: 0,39 Til: 0,43	Der er usikkerhed omkring, hvorvidt niveauet for nytteværdien forbundet med CP helbreds-stadiet er for lavt	**Scenarie 1: 3,06** **Scenarie 2: 0,88**	[redacted]	[redacted]
Nytteværdi forbundet med helbredsstadiet TG ≥ 2.000 med recidiverende AP 3.5.2	Nytteværdi forbundet med helbredsstadiet TG ≥ 2.000 med recidiverende AP antages at være 10 % højere end i hovedanalysen Fra: 0,46 Til: 0,51	Der er usikkerhed omkring, hvorvidt niveauet for nytteværdien forbundet med helbredsstadiet TG ≥ 2.000 med recidiverende AP er for lavt	**Scenarie 1: 2.94** **Scenarie 2: 0,79**	[redacted]	[redacted]
Nytteværdi forbundet med helbredsstadiet TG ≥ 2.000 med recidiverende AP og CP	Nytteværdierne forbundet med helbredsstadierne TG ≥ 2.000 med recidiverende AP og CP antages at være 10 % højere.	Der er usikkerhed omkring, hvorvidt niveauet for nytteværdi-erne forbundet med	**Scenarie 1: 2.94** **Scenarie 2: 0,79**	[redacted]	[redacted]

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkremen-telle QALY	Inkremen-telle omkost-ninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hoved-analysen (DKK pr. QALY))
helbredsstadie t 3.5.2	CP fra: 0,39 CP til: 0,43 TG ≥ 2.000 med recidiverende AP fra: 0,46 til: 0,51	helbredsstadi et TG ≥ 2.000 med recidiverende AP og CP er for lave			
Behandlings-frafald antages højere end i hovedanalysen Afsnit 4.2	Behandlingsfrafal det antages at være 9 % årligt, som fundet i Balance-studiet	Der er usikkerhed omkring, hvor stort det årlige behandlings-frafald vil være grundet manglende klinisk erfaring	**Scenarie 1: 1,89** **Scenarie 2: 0,54**	[redacted]	[redacted]
Behandlings-frafald antages lavere end i hovedanalysen Afsnit 4.2	Behandlingsfrafal det antages at være 2,25 % årligt	Der er usikkerhed omkring, hvor stort det årlige behandlings-frafald vil være grundet manglende klinisk erfaring	**Scenarie 1: 4,17** **Scenarie 2: 1,19**	[redacted]	[redacted]
Sandsynlighed for død som følge af AP	Der anvendes en sandsynlighed på 9,6 % jf. studiet af Jadev et. al.	Der er usikkerhed ved estimeringen af langtidseffekt en, hvorfor en alternativ sandsynlighed testes	**Scenarie 1: 3,01** **Scenarie 2: 0,88**	[redacted]	[redacted]
Stop-regel efter 6 måneder	Der anvendes et stopkriterie efter 6 måneder, hvor	Medicinrådet tester betydningen	**Scenarie 1: 2,10**	[redacted]	[redacted]

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkremen-telle QALY	Inkremen-telle omkost-ninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hoved-analysen (DKK pr. QALY))
	patienter, som ikke har opnået 25 % reduktion i TG-niveau eller TG ≥ 2.000 ophører med behandling med olezarsen	af at inkludere ansøgers forslåede stop-kriterie.	**Scenarie 2: 0,99**		
Risici for at udvikle AP-events	Samtlige risici opjusteres med 20 %	Medicinrådet tester betydningen af en potentiel underestime-ring af AP-risici på analysens resultat.	**Scenarie 1: 3,09** **Scenarie 2: 0,90**	[redacted]	[redacted]

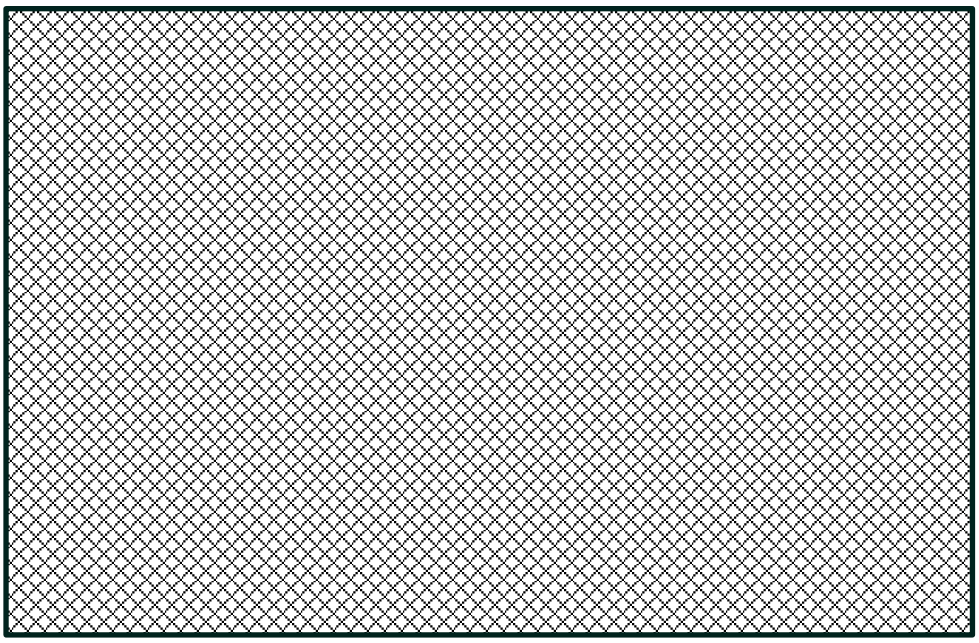
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.

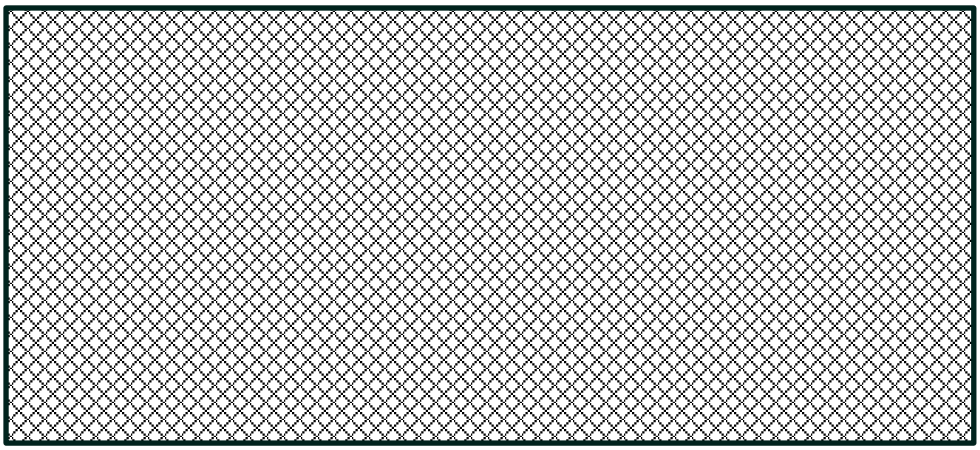
Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets scenarier fremgår af Figur 16 og Figur 18. Figur 17 og Figur 19 præsenterer sandsynligheden for, at olezarsen vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) baseret på resultatet af PSA'en.

Resultatet i Figur 16 og Figur 18 viser, at der er størst usikkerhed forbundet med parametre, som påvirker både QALY-gevinsten (QALY-gevinster mellem 1,25 og 4,96 i scenarie 1 og mellem -0,84 og 2,68 i scenarie 2) og de inkrementelle omkostninger i mindre grad (inkrementelle omkostninger mellem ca. [redacted] DKK og [redacted] DKK i scenarie 1 og mellem ca. [redacted] DKK og ca. [redacted] DKK i scenarie 2).

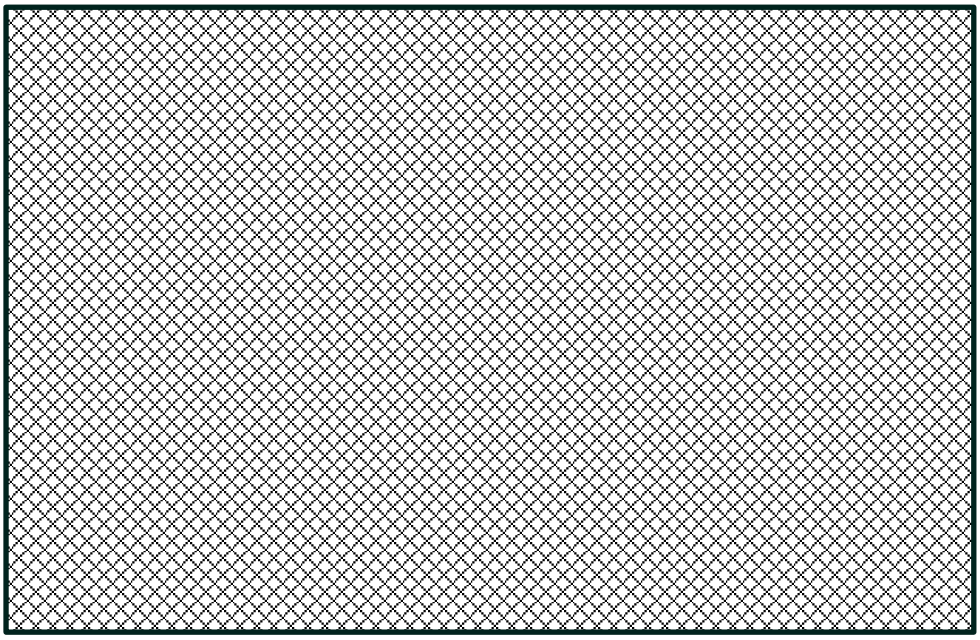
I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer ikke de strukturelle usikkerheder, som nævnes i Tabel 37. Da disse antagelser kan have betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og de øvrigt beskrevne usikkerheder.



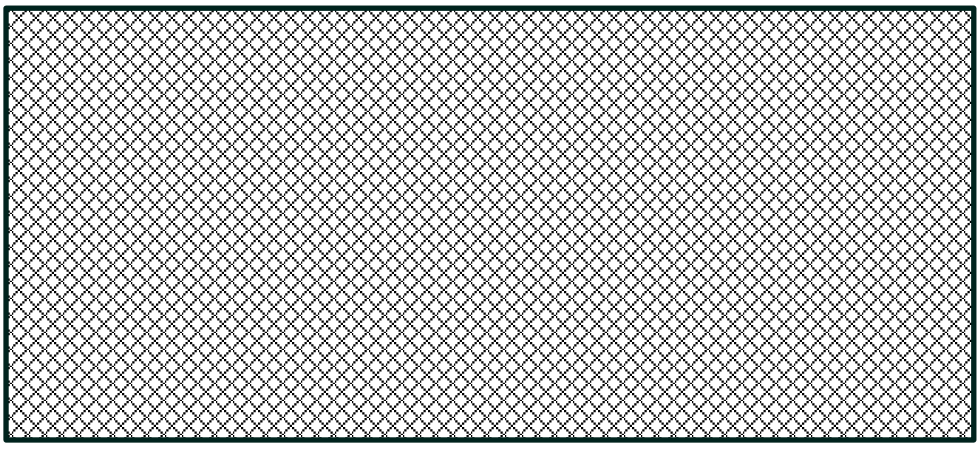
Figur 16. Scatter plot PSA, scenarie 1



Figur 17. Sandsynligheden for, at olezarsen vil være omkostningseffektiv ved forskellige niveauer af betalingsvillighed, scenarie 1



Figur 18. Scatter plot PSA, scenarie 2



Figur 19. Sandsynligheden for, at olezarsen vil være omkostningseffektiv ved forskellige niveauer af betalingsvillighed, scenarie 2

8. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 37 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 7.2.

Tabel 37. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Relativ effekt på TG-niveau efter 12 måneder	Transitionssandsynlighederne er baseret på et meget begrænset patientgrundlag (i alt 22 patienter) og fremskrives efter 12 måneder. Dette medfører betydelig usikkerhed om den langsigtede effekt af olezarsen.	Medicinrådet opstiller to scenarier for effekt efter 12 måneder. Begge scenarier er behæftet med betydelig usikkerhed og vurderes ikke at afspejle et klinisk plausibelt sygdomsforløb ved FCS, idet sygdommen er karakteriseret ved fluktuerende TG-niveauer, og patienter, der sjældent opretholder lave TG-niveauer over længere perioder. På baggrund af det tilgængelige datagrundlag vurderes de dog at udgøre de eneste hensigtsmæssige fremskrivninger af effekten efter md. 12. Valget af metode har væsentlig betydning for resultaterne, idet der observeres en forskel i ICER-estimatet på ca. [redacted] DKK pr. vundet QALY mellem de to scenarier.
Helbredsrelateret livskvalitet	De anvendte vignette-baserede nytteværdier er forbundet med betydelig metodisk usikkerhed, da de ikke er baseret på patientrapporterede livskvalitetsdata. Derudover er omsætningen af nytteværdierne til modellens helbredsstadier forbundet med usikkerhed, da det har krævet flere antagelser. Særligt er der usikkerhed om, hvorvidt niveauerne for nytteværdierne relateret til helbredsstadierne CP og TG ≥ 2.000 med recidiverende AP er for lave. For lave nytteværdier i disse stadier vil resultere i en underestimering af ICER-estimatet.	Nytteværdierne i helbredsstadierne CP og TG ≥ 2.000 med recidiverende AP er testet i deterministiske følsomhedsanalyser ved at øge begge nytteværdier med 10 %. Disse ændringer medfører en ændring i ICER i scenarie 1 på hhv. ca. [redacted] til [redacted] DKK pr. QALY for CP og TG ≥ 2.000 med recidiverende AP. Tilsvarende ændringer medfører en ændring i ICER på hhv. ca. [redacted] til [redacted] DKK pr. QALY i scenarie 2.
Relativ effekt: Transitions-sandsynligheder for TG-niveauer	Transitionssandsynlighederne mellem TG-niveauerne er estimeret på baggrund af et begrænset datagrundlag bestående af i alt 22 patienter. De enkelte	Der er ikke andre data for den relative effekt og der kan ikke udføres følsomhedsanalyser for at belyse problematikken. Det er ikke muligt at retningsbestemme betydningen,

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	transitionssandsynligheder er derfor informeret af få observationer, hvilket medfører betydelig usikkerhed omkring estimaterne.	hvilket betyder at effekten både kan være over- eller underestimeret
Sandsynligheden for død som følge af AP	Der foreligger ikke stærk evidens for sandsynligheden for at dø som følge af en AP for patienter med FCS. Der er derfor usikkerhed forbundet med det estimat, som anvendes i hovedanalysen. Afhængig af om sandsynligheden i hovedanalysen over- eller underestimeres kan ICER-estimatet være både over- eller underestimeret.	Medicinrådet har i en følsomhedsanalyse testet anvendelsen af en anden ekstern kilde til estimeringen af sandsynligheden for død som følge af AP. Studiet fandt en sandsynlighed på 9,6 % fremfor de 4,8 %, som anvendes i hovedanalysen. Ændringen resulterede i, at ICER-estimatet faldt med ca. [redacted] DKK pr. QALY i scenarie 1 og ca. [redacted] i scenarie 2.
Behandlings-varighed	På grund af begrænset klinisk erfaring med olezarsen og lignende behandlinger til patienter med FCS er der betydelig usikkerhed om størrelsen af det forventede behandlingsfrafald. Hvis det årlige behandlingsfrafald i hovedanalysen er fejlestimeret, kan det medføre både over- og underestimering af ICER-estimatet.	Medicinrådet har i to følsomhedsanalyser testet et årligt behandlingsfrafald på 2,25 % og 9 %. Ved et behandlingsfrafald på 2,25 % faldt ICER-estimatet faldt med ca. [redacted] DKK pr. QALY i scenarie 1 og ca. [redacted] DKK pr. QALY i scenarie 2, imens ICER steg med ca. [redacted] DKK pr. QALY i scenarie 1 og [redacted] DKK pr. QALY i scenarie 2, hvis det årlige behandlingsfrafald var 9 %.
Parameter		
Samlede parameter-usikkerhed	Der udført en probabilistisk sensitivitesanalyse til at belyse den samlede parameterusikkerhed.	Der er samlet set stor parameterusikkerhed, hvor QALY-gevinsten og de inkrementelle omkostninger i begge scenarier varierer betydeligt på tværs af simuleringerne. Tolkningen af PSA'erne skal dog ses i lyset af de store strukturelle usikkerheder.

9. Budgetkonsekvenser

9.1 Estimat af patientantal og patientoptag

Resultatet af Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse bygger på patientantal og – optag angivet i afsnit 1.2.

9.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af olezarsen vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5 i scenarie 1 og [redacted] i scenarie 2. Resultatet er præsenteret i Tabel 38.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 63,9 mio. DKK i år 5 i scenarie 1 og 63,8 mio. i scenarie 2.

Tabel 38. Budgetkonsekvenser, scenarie 1 (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Regionale omkostninger ved anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total ved anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total ved ikke-anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* Inkluderer ikke administrationsomkostninger, som i stedet indgår i øvrige regionale hospitalsomkostninger.

Tabel 39. Budgetkonsekvenser, scenarie 2 (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Regionale omkostninger ved anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total ved anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total ved ikke-anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* Inkluderer ikke administrationsomkostninger, som i stedet indgår i øvrige regionale hospitalsomkostninger.

10. Referencer

1. Matza LS, Phillips GA, Howell TA, Ciffone N, Ahmad Z. Estimating health state utilities associated with a rare disease: familial chylomicronemia syndrome (FCS). Journal of Medical Economics. 2020;23(9):978–84.

2. Hegele RA, Borén J, Ginsberg HN, Arca M, Averna M, Binder CJ, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2020;8(1):50–67.

3. Javed F, Hegele RA, Garg A, Patni N, Gaudet D, Williams L, et al. Familial chylomicronemia syndrome: An expert clinical review from the National Lipid Association. Journal of Clinical Lipidology. 2025;19(3):382–403.

4. Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Williams KR, et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. Journal of Clinical Lipidology. 2018;12(5):1234-1243.e5.

5. Dron JS, Hegele RA. Genetics of Hypertriglyceridemia. Front Endocrinol. 2020;11:455.

6. Belhassen M, Van Ganse E, Nolin M, Bérard M, Bada H, Bruckert E, et al. 10-Year Comparative Follow-up of Familial versus Multifactorial Chylomicronemia Syndromes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021;106(3):e1332–42.

7. Gaudet D, De Wal J, Tremblay K, Déry S, Van Deventer S, Freidig A, et al. Review of the clinical development of alipogene tiparvovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. Atherosclerosis Supplements. 2010;11(1):55–60.

8. Nøjgaard C, Becker U, Matzen P, Andersen JR, Holst C, Bendtsen F. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course. Pancreas. 2011;40(8):1195–200.

9. Gaudet D, Larouche M, Stroes ESG. ApoC-III inhibition: from regulatory approval to equitable implementation. Nat Rev Cardiol. 2026;23(5):299–300.

10. Stroes ESG, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Hegele RA, Arca M, Ballantyne CM, et al. Olezarsen, Acute Pancreatitis, and Familial Chylomicronemia Syndrome. N Engl J Med. 2024;390(19):1781–92.

11. Bashir B, Ho JH, Downie P, Hamilton P, Ferns G, Datta D, et al. Severe Hypertriglyceridaemia and Chylomicronaemia Syndrome—Causes, Clinical Presentation, and Therapeutic Options. Metabolites. 2023;13(5):621.

12. Sikora Kessler A, Vera-Llonch M, Karwatowska-Prokopczuk E, Alexander VJ, Ann Q, Mejia Herrera C, et al. Olezarsen reduces all-cause health services utilization and improves the treatment experience of patients with familial chylomicronemia syndrome. Journal of Clinical Lipidology. 2026;20(2):299–309.

13. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62(1):102–11.

14. Appendix 28.1: Samarbejde mellem hospital og praksis · DCS NBV [internet]. [citeret 8. oktober 2026]. Tilgængelig fra: https://nbv.cardio.dk/appendiks/appendix-28-1/

15. Patel RS, Pasea L, Soran H, Downie P, Jones R, Hingorani AD, et al. Elevated plasma triglyceride concentration and risk of adverse clinical outcomes in 1.5 million people: a CALIBER linked electronic health record study. Cardiovasc Diabetol. 2022;21(1):102.

16. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. JAMA Intern Med. 2016;176(12):1834–42.

17. tryngolza-epar-public-assessment-report_en_27okt2025.

18. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, Alexander VJ, Zimerman A, Moura FA, et al. Targeting *APOC3* with Olezarsen in Moderate Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2025;393(13):1279–91.

19. Stroes ESG, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Hegele RA, Arca M, Ballantyne CM, et al. Supplementary appendix - Olezarsen, Acute Pancreatitis, and Familial Chylomicronemia Syndrome. N Engl J Med. 2024;390(19):1781–92.

20. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology [internet]. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfar; 1976 [citeret 4. august 2026]. Tilgængelig fra: https://archive.org/details/ecdeuassessmentm1933guyw/mode/2up

21. Hurst H, Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics. 2004;27(1):26–35.

22. Tang X, Hays RD, Cella D, Acaster S, Schalet BD, Sikora Kessler A, et al. Mapping and Linking between the EQ-5D-5L and the PROMIS Domains in the United States. Med Decis Making. 2025;45(6):740–52.

23. Torkilseng EB, Clarke N, Sopina L, Oddershede L, Wolf RT, Lawrance R, et al. Predicting Danish EQ-5D-5L Utilities Based on United Kingdom EQ-5D-3L Utilities for Use in Health Economic Models. PharmacoEconomics Open. 2025;9(3):433–43.

24. Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Williams KR, et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. Journal of Clinical Lipidology. 2018;12(5):1234-1243.e5.

25. Waylivra, INN-volanesorsen [internet]. [citeret 14. oktober 2026]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/waylivra-epar-product-information_da.pdf

26. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in Hypertriglyceridemic Pancreatitis: An Update. Journal of Clinical Gastroenterology. 2014;48(3):195–203.

27. Das SLM, Singh PP, Phillips ARJ, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Gut. 2014;63(5):818–31.

28. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. Am J Gastroenterol. 1995;90(12):2134–9.

29. Overview | Pancreatitis | Guidance | NICE [internet]. NICE; 2018 [citeret 14. oktober 2026]. Tilgængelig fra: https://www.nice.org.uk/guidance/NG104

30. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural History Following the First Attack of Acute Pancreatitis. American Journal of Gastroenterology. 2012;107(7):1096–103.

31. Overview | Volanesorsen for treating familial chylomicronaemia syndrome | Guidance | NICE [internet]. NICE; 2020 [citeret 14. oktober 2026]. Tilgængelig fra: https://www.nice.org.uk/guidance/HST13

32. Javed F, Hegele RA, Garg A, Patni N, Gaudet D, Williams L, et al. Familial chylomicronemia syndrome: An expert clinical review from the National Lipid Association. Journal of Clinical Lipidology. 2025;19(3):382–403.

33. Nøjgaard C, Becker U, Matzen P, Andersen JR, Holst C, Bendtsen F. Progression From Acute to Chronic Pancreatitis: Prognostic Factors, Mortality, and Natural Course. Pancreas. 2011;40(8):1195–200.

34. Gaudet D, Blom D, Bruckert E, Stroes E, Kastelein J, John K, et al. Acute Pancreatitis is Highly Prevalent and Complications can be Fatal in Patients with Familial Chylomicronemia: Results From a Survey of Lipidologist. Journal of Clinical Lipidology. 2016;10(3):680–1.

11. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lipidforstyrrelser (dyslipidæmi)	
Forperson	**Indstillet af**
Henrik Steen Hansen *Overlæge*	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Cardiologisk Selskab
Medlemmer	**Udpeget af**
Christian Sørensen Bork *Læge*	Region Nordjylland
Jens Uffe Brorholt-Petersen *Overlæge*	Region Midtjylland
Kristian Korsgaard Thomsen *Ledende overlæge*	Region Syddanmark
Martin Snoer *Overlæge*	Region Sjælland
Lia E. Bang (næstforperson) *Overlæge*	Region Hovedstaden
Ann-Cathrine Dunvald *Læge*	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Esben Søndergaard *Afdelingslæge*	Dansk Endokrinologisk Selskab
Line Jarvig *Farmaceaut*	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Lotte Juul *Patient/patientrepræsentant*	Danske Patienter
Eksterne eksperter, som har bidraget til arbejdet	
Helle Lynge Kanstrup *Overlæge*	Inviteret af forpersonen

12. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. november 2026	Godkendt af Medicinrådet.

13. Bilag

13.1 Baselinekarakteristika for alle tre behandlingsarme i Balance-studiet

	Balance		
	Olezarsen, 80 mg (n = 22)	**Olezarsen, 50 mg (n = 21)**	**Placebo (n = 23)**
Alder, år	47.7±13.3	43.2±12.1	44.0±14.7
Køn, antal. (%)			
Kvinder	11 (50)	15 (71)	12 (52)
Mænd	11 (50)	6 (29)	11 (48)
Race og etnicitet, antal. (%)†			
Hvid	17 (77)	17 (81)	22 (96)
Hispanic/latinamerikansk	1 (5)	3 (14)	3 (13)
Asiatisk	3 (14)	3 (14)	0
Hawaiianer/stillehavsøboer	0	1 (5)	0
Anden	2 (9)	0	1 (4)
Vægt, kg	68.4±16.7	61.2±11.6	67.8±16.1
BMI ‡	25.1±6.0	22.4±3.5	24.2±4.1
Historik med AP inden for de sidste 10 år, antal. (%)	17 (77)	15 (71)	15 (65)
antal episoder med AP per patient inden for de sidste 10 år §	4.8±7.5	4.1±4.4	6.6±16.5
Type 1 eller 2 diabetes mellitus, no. (%)	7 (32)	3 (14)	6 (26)
Hypertension, n (%)	4 (18)	3 (14)	6 (26)
Tobaksbruger, n (%)	2 (9)	3 (14)	0
Aktuel trombocytopeni, n (%)	2 (9)	4 (19)	4 (17)

	Balance		
	Olezarsen, 80 mg (n = 22)	**Olezarsen, 50 mg (n = 21)**	**Placebo (n = 23)**
Laboratorie analyser, mg/dL			
Triglycerider (TG)			
Gennemsnit	2613±1499	2684±1235	2596±1256
Middelværdi (interval)	2086 (683-6898)	2679 (779-5965)	2493 (334-5436)
Apolipoprotein C-lll	27.5±11.6	27.7±10.5	27.7±11.7
Total kolesterol	277.4±99.3	323.4±100.5	286.0±113.9
LDL kolesterol	22.8±14.1	17.6±8.5	16.7±8.4
HDL kolesterol	14.5±4.5	15.7±4.0	14.7±3.8
Total apolipoprotein B	58.4±17.2	65.2±13.5	59.7±18.9
Apolipoprotein B-48	11.6±8.1	18.5±15.3	14.2±14.2
Chylomicron TG	2477±2123	2302±1265 ‖	2269±1237
Chylomicron-C + VLDL kolesterol **	245.7±110.9	293.2±103.1	255.3±114.4
Non-HDL kolesterol	262.9±100.4	307.6±101.8	271.3±113.3
Tidligere volanesorsen, n (%)	8 (36)	8 (38)	10 (43)
Samtidig medicinsk behandling n (%)			
Statiner	5 (23)	4 (19)	7 (30)
Omega-3 fedtsyrer	12 (55)	6 (29)	7 (30)
Fibrat	11 (50)	8 (38)	11 (48)
Andre lipidsænkende lægemidler	3 (14)	0	3 (13)

13.2 Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier for PROMIS 29+2

Tabel 40. Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier for PROMIS 29+2 som mapping til EQ-5D-5L er baseret på.

Helbredsstadie	Antal besvarelser I helbredsstadiet N	Antal patienter med mindst én besvarelse i helbredsstadiet N
AP naive TGs<880	[redacted]	N/A, data på patientniveau er ikke oplyst
AP naive 880≤TG<20002000	[redacted]	N/A, data på patientniveau er ikke oplyst
AP naive TGs≥2,000	[redacted]	N/A, data på patientniveau er ikke oplyst
1 AP TGs<880	[redacted]	N/A, data på patientniveau er ikke oplyst
1 AP TGs 880≤TG<20002000	[redacted]	N/A, data på patientniveau er ikke oplyst
1 AP TGs≥2,000	[redacted]	N/A, data på patientniveau er ikke oplyst
Recidiverende AP TGs<880	[redacted]	N/A, data på patientniveau er ikke oplyst
Recidiverende AP TGs 880≤TG<20002000	[redacted]	N/A, data på patientniveau er ikke oplyst
Recidiverende AP TGs≥2,000	[redacted]	N/A, data på patientniveau er ikke oplyst

13.3 Beregning af transitionssandsynligheder

From health state	To health state	Calculation	Assumption	Source
AP naïve	AP naïve	[redacted]	[redacted] calculates the TG transition probabilities based on IDP data.	TG transition probabilities: TG levels: Balance-studiet se afsnit 4.3.1
1AP	1AP			

From health state	To health state	Calculation	Assumption	Source
				AP risk: se afsnit 4.3.24.3.44.3.5 CP risk: se afsnit 4.3.4 AP mortality risk: se afsnit 4.3.5
AP naïve	1AP	[redacted]	Same as above	Same as above
1AP	AP recurrent			
Recurrent	Recurrent	[redacted]	Same as above	Same as above
Any health state	CP	[redacted]		Same as above
Any health state	Dead AP	[redacted]		Same as above

Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat
Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk