

# Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2

Wegovy (semaglutid) som tillegg til livsstilstiltak for vektkontroll hos personer med  $KMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$  eller med  $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  og med minst én vektrelatert følgesykdom.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

19.01.2023<sup>1</sup>

Statens legemiddelverk

---

<sup>1</sup> Rapporten ble 14.02.23 oppdatert med tillegg av appendiks 4: Enkel oppsummering

## Forord

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer tre prioriteringskriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel.

Før det kan ytes stønad for et legemiddel etter blåreseptforskriften § 2 og § 3 skal Statens legemiddelverk gjennomføre en metodevurdering for å kartlegge nytte, ressursbruk og alvorlighet for den aktuelle bruken, jf. § 14-5.

Nytten skal måles ved hvor mange gode leveår tiltaket i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Ressursbruk inkluderer gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet skal måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av det tiltaket som vurderes.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt dokumentasjon i henhold til de tre prioriteringskriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos legemidlets rettighetshaver som sender inn nødvendig dokumentasjon til Statens legemiddelverk før metodevurdering etter §14-4 i legemiddelforskriften.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket gjør ikke en ny vurdering av nytte risiko balansen som er utredet i forbindelse med markedsføringstillatelsen. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater.

Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Metodevurderingene av legemidler understøtter kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring av legemidler på forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket har vedtaksmyndighet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under fullmaktsgrensen.

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## Sammendrag

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet semaglutid (Wegovy) som tillegg til livsstiltak for vektkontroll hos personer med  $KMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ , eller  $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  kombinert med minst én følgesykdom (sykelig fedme). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Wegovy etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novo Nordisk.

### Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket har beregnet at antall pasienter med sykelig fedme i Norge kan ligge over 120 000. Innspill fra medisinske fagekspert på fedme peker mot at om lag halvparten vil kunne ta i bruk Wegovy hvis legemiddelet får refusjon.

### Langvarighet

Sykelig fedme er en kronisk sykdom med behov for eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode. Legemiddelverket mener at blåreseptforskriften § 1b om behov for langvarig behandling er oppfylt for pasienter med sykelig fedme.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at sykelig fedme oppfylder krav om alvorlighet i blåreseptforskriften. Dette omfatter pasienter med  $KMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$  eller pasienter med  $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  og minst en fedmerelatert tilleggssykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om ressursbruken vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at sykelig fedme for denne populasjonen behandlet med dagens standardbehandling (livsstiltak alene) har et absolutt prognosetap (APT) mellom 2 - 6 QALYs. Legemiddelverket mener at blåreseptforskriften § 1b om alvorlig sykdom er oppfylt for pasienter med sykelig fedme.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Livsstiltak, som tilpasset kosthold og trening, er hjørnesteinen i behandling av fedme. For pasienter med sykelig fedme kan det være aktuelt å bruke legemidler for vektnedgang. I norsk klinisk praksis omfatter dette legemidler som ikke er metodevurdert per i dag, men som kan dekkes etter søknad om individuell stønad (blåreseptforskriften § 3): bupropion, naltrekson (Mysimba), orlistat (Xenical) og liraglutid (Saxenda). For noen pasienter kan det dessuten være aktuelt med bariatrisk kirurgi (fedmekirurgi).

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den dobbeltblindede, placebokontrollerte studien STEP 1 undersøkte effekt av Wegovy sammen med livsstiltak sammenliknet med livsstiltak alene. Studiepopulasjonen i STEP 1 omfattet pasienter med både overvekt og fedme. Subgruppen som er relevante for denne metodevurderingen ble undersøkt i post-hoc analyser.

Etter 68 uker var gjennomsnittlig endring i kroppsvekt hos pasienter i STEP 1 på -14.9 % og -2.4 % for henholdsvis Wegovy og placebo. Dette utgjorde en statistisk signifikant placebojustert vektnedgang på -12.4 prosentpoeng (95 % KI: -13.4 til -11.5). Viktige sekundære endepunkt som minst 5, 10 og 15 % vektnedgang, samt endring i midjemål og blodtrykk viste alle en signifikant forskjell i favør av Wegovy, sammenliknet med placebo. Effekttørrelsen i subgruppeanalysene var tilnærmet lik som for den fullstendige studiepopulasjonen.

En utvidet studiefase der et utvalg pasienter i begge studiearmene fra STEP 1 seponerte behandling i 52 uker, undersøkte hvordan behandlingseponering påvirket kroppsvekt, KMI og en rekke kardiovaskulære og metabolske risikofaktorer inklusivt blodtrykk, HbA1c og lipidverdier. Seponering av behandling med Wegovy og livsstiltiltak reverserte i stor grad effektene som ble observert i behandlingsfasen. Det samme gjaldt i placeboarmen ved seponering av livsstiltiltak.

Effektdata på vektnedgang i den helseøkonomiske modellen er hentet fra post-hoc analyser på en subpopulasjon fra studien STEP 1. Resultater fra studiene STEP 5 og STEP 8 er inkludert i tilleggsanalyser i modellen. Ingen av studiene (STEP 1, STEP 5 og STEP 8) undersøkte effekt av Wegovy på utvikling av fedmerelatert sykdom eller på dødelighet.

### **Sikkerhet**

Bivirkningene ved bruk av Wegovy er i hovedsak gastrointestinale, og av mild og moderat karakter. Bivirkningene som er inkludert i analysen er ikke-alvorlig og alvorlig hypoglykemi, samt alvorlige gastrointestinale bivirkninger. Forekomsten av bivirkningene er basert på studiedata fra STEP 1.

*Effekt på vektnedgang og sikkerhet på kort sikt er godt dokumentert. Wegovys effekt på forebygging av komplikasjoner ved sykkelig fedme eller dødelighet er derimot ikke dokumentert i det pivotale studieprogrammet.*

### **Kostnadseffektivitet**

Basert på en vurdering av innsendt dokumentasjon har Legemiddelverket gjort en egen analyse. Forutsetningene er som i Novo Nordisk sin grunnanalyse bortsett fra følgende:

- Legemiddelverket endrer pasientpopulasjon i sin analyse fra pasienter med KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> med prediabetes, til pasienter med KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og med minst én vektrelatert følgesykdom.
- Legemiddelverket endrer fra trial product estimand til treatment policy estimand.
- Legemiddelverket fjerner aldersjustering med multiplikativ metode.
- Legemiddelverket endrer dødelighetsmodelleringen i modellen slik at dødeligheten er den samme for intervensjon og komparator.
- Legemiddelverket ekskluderer inklusjon av effekt på kardiovaskulære sykdommer, kreft, artrose og søvnapne.

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Wegovy står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig er følgende:

Tabell 1 Resultater fra Legemiddelverkets analyse

	Wegovy 2,4 mg + kalorireduisert diett og fysisk aktivitet	Kalorireduisert diett og fysisk aktivitet	Differanse
Totale kostnader	████████	████████	████████
Totale QALYs	15,942	15,866	0,076
Totale leveår	18,593	18,593	0,000
Merkostnad per vunnet QALY		████████	
Merkostnad per vunnet leveår		█	

Merkostnad for Wegovy og kalorireduisert diett og fysisk aktivitet sammenlignet med kalorireduisert diett og fysisk aktivitet alene er:

- ████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med prisen Novo Nordisk har lagt til grunn i innsendt dokumentasjon.

#### Legemiddelverkets vurdering av usikkerhet og begrensninger i innsendt dokumentasjon

De pivotale studiene som ligger til grunn for EMAs innvilgelse av markedsføringstillatelse for Wegovy viste at behandling med Wegovy ga et relevant og vedvarende vekttap sammenlignet med placebo hos pasienter med overvekt og fedme. Dette gjenspeiles også i godkjent indikasjon for Wegovy som ikke omfatter forebyggende behandling av fedmerelaterte komorbiditeter, men kun «tillegg til diett med redusert kaloriinntak og økt fysisk aktivitet for vektkontroll, inkludert vekttap og vedlikehold av vekt». Gevinsten som modelleres i den helseøkonomiske analysen stammer derimot fra en forebyggende effekt på komplikasjoner av sykelig fedme som ikke er målt i studiene.

Den helseøkonomiske modellen er komplisert med svært mange helsestadier for følgetilstander assosiert med fedme og overvekt, samt dødelighet. Ulike komorbiditeter er modellert alene og i kombinasjon med hverandre. Input for overgangssannsynligheter mellom helsestadier stammer fra en rekke kilder og risikolikninger hentet fra litteraturen. Risikolikningene forutsetter at vektreduksjon har en momentan innflytelse på komorbiditeter og at tidligere vekt ikke påvirker risiko for utvikling av komorbiditeter. Vektreduksjon antas videre å gi momentant lavere dødelighet, urelatert til forebygging av komorbiditeter. Verdien av redusert vekt i seg selv, modelleres derimot ikke.

Legemiddelverket mener at vektreduksjonen som er vist for Wegovy over en periode på opptil to år, ikke kan overføres til en direkte lineær og momentan reduksjon i risiko for vektrelaterte komorbiditeter og død, fordi effekt på slike endepunkter ikke ble målt i de studiene som er inkludert i metodevurderingen. Dette er derfor ekskludert fra Legemiddelverkets analyse. Type 2 diabetes

beholdes i modellen fordi endring i glykemisk status inkludert type 2 diabetes ble vurdert i studien som et eksplorativt endepunkt. Legemiddelverket mener likevel modellering av type 2 diabetes er komplisert og basert på en risikolikning det er vanskelig å vurdere validiteten til.

Legemiddelverket vurderer innsendt klinisk dokumentasjon for relativ effekt av Wegovy som tilstrekkelig for å belyse vektnedgang på kort sikt. Studiene er derimot ikke tilstrekkelige for å belyse varighet av vektreduksjon utover 2 år. I de kliniske studiene opplevde de fleste pasienter en vektnedgang før de nådde en platåfase i overkant ett år etter behandlingsstart. Legemiddelverket vil påpeke at pasientene i STEP studiene samtidig med legemiddelbehandling, fikk tett oppfølging i forbindelse med livsstils- og kostholdsendringer. Det er lite trolig at en tilsvarende oppfølging er overførbart til norsk klinisk praksis også med tanke på gjennomførbarhet, særlig over lang tid.

Medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konsultert i arbeidet med metodevurderingen påpeker at behandlingen med Wegovy vil kunne være livslang. Dersom forutsetningen om at vekten holder seg stabil over tid etter at platåfasen er nådd på behandlingen ved Wegovy vil lengre behandlingstid kunne gi økt nytte i form av en lavere KMI over tid og dertil redusert risiko for utvikling av fedmerelaterte hendelser og følgesykdommer. Samtidig vil imidlertid behandlingskostnader fortsette å påløpe. I fravær av kunnskap om hvordan forholdet mellom nytte og kostnader vil utvikle seg over tid, er det vanskelig å si hvordan kostnadseffektiviteten påvirkes av behandlingens lengde.

#### **Legemiddelverkets totalvurdering**

Legemiddelverket mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

Legemiddelverket vurderer imidlertid at kostnad per QALY er høyere enn det som anses å være kostnadseffektivt hensyntatt sykdommens alvorlighet. Dette innebærer at ressursbruken ikke står i et rimelig forhold legemiddelets nytte slik det kreves for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon jf. Legemiddelforskriften § 14-5 og at forhåndsgodkjent refusjon ikke kan innvilges.

Den pågående studien SELECT vil kunne tette noen av de kunnskapshullene som foreligger vedrørende om behandling med Wegovy vil ha innvirkning på kardiovaskulære endepunkter og død, og det vil være naturlig å vurdere saken på nytt i lys av disse dataene når de blir tilgjengelige.

#### **Vedtak:**

Legemiddelverket har vedtatt at semaglutid (Wegovy) ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon.

# Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
SAMMENDRAG .....	3
INNHOLDSFORTEGNELSE.....	7
LOGG .....	9
ORDLISTE .....	11
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>13</b>
<b>1.1 Problemstilling.....</b>	<b>13</b>
<b>1.2 Fedme og prediabetes.....</b>	<b>14</b>
Fedme.....	14
Prediabetes .....	17
<b>1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap .....</b>	<b>18</b>
<b>1.4 Behandlings supplement til diett og økt fysisk aktivitet for vekt kontroll hos voksne pasienter med fedme eller overvekt.....</b>	<b>18</b>
1.4.1 Behandling med Wegovy .....	18
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis .....	19
1.4.3 Komparator .....	21
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>23</b>
<b>2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier .....</b>	<b>23</b>
<b>3 PICO .....</b>	<b>29</b>
<b>3.1 Pasientpopulasjonen.....</b>	<b>29</b>
<b>3.2 Intervensjon.....</b>	<b>34</b>
<b>3.3 Komparator.....</b>	<b>37</b>
<b>3.4 Utfallsmål.....</b>	<b>38</b>
3.4.1 Effekt.....	38
3.4.2 Bivirkninger .....	54
3.4.3 Helsenytte/helsetap.....	55

<b>4</b>	<b>ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>63</b>
<b>4.1</b>	<b>Modell, metode og forutsetninger .....</b>	<b>63</b>
4.1.1	Analyseperspektiv .....	67
4.1.2	Kostnader (input data) .....	67
<b>4.2</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>72</b>
4.2.1	Firmaets grunnanalyse .....	72
4.2.2	Legemiddelverkets analyse .....	73
4.2.3	Sensitivitets- og scenarioanalyser .....	75
4.2.4	Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio .....	77
<b>5</b>	<b>DISKUSJON .....</b>	<b>78</b>
<b>6</b>	<b>KONKLUSJON .....</b>	<b>81</b>
	<b>REFERANSER .....</b>	<b>82</b>
	<b>APPENDIKS 1 TABELLER MODELLINPUT .....</b>	<b>86</b>
	<b>APPENDIKS 2 ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....</b>	<b>92</b>
	<b>APPENDIKS 3 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....</b>	<b>96</b>
	<b>APPENDIKS 4 ENKEL OPPSUMMERING .....</b>	<b>97</b>



## Logg

Legemidlets rettighetshaver	
Legemidlets rettighetshaver	Novo Nordisk
Preparat:	Wegovy
Virkestoff:	Semaglutid
Indikasjon:	Tillegg til diett med redusert kaloriinntak og økt fysisk aktivitet for vektkontroll, inkl. vekttap og vedlikehold av vekt, hos voksne med initial BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> (fedme), eller $\geq 27$ - $<30$ kg/m <sup>2</sup> (overvekt) ved forekomst av minst én vektrelatert komorbiditet, som dysglykemi (prediabetes eller diabetes mellitus type 2), hypertensjon, dyslipidemi, obstruktiv søvnapné eller kardiovaskulær sykdom.
ATC-nr:	A10BJ06
Saksbehandlingstid	
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	04-02-2022
Saksbehandling startet	07-04-2022
Opphold i saksbehandlingen	07-04-2022 til 16-05-2022, 12-09-2022 til 19-09-2022 Totalt 46 dager
Vedtak fattet	19-01-2023
Saksbehandlingstid:	296 dager
Saksutredere:	Marthe Sunde Kirkemo Nils Gunnar Løvsletten Oda Joramo Kristie van Lieshout Randi Krontveit Mats Økvist
Medisinske fagekspert:	Dag Hofsvang Sondre Meling

	Ståle Sagabråten
<p>Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

## Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
ADA	«American Diabetes Association»
AUP	Apotekenes utsalgspris
ATC-kode	«Anatomical Therapeutic Chemical». Klassifikasjonssystem for legemidler.
BMI	“Body Mass Index”, se KMI
CRP	C-reaktivt protein
CUA	«Cost-Utility Analysis» (kostnad-per-QALY-analyse)
CVD	“Cardiovascular disease” (hjerte- og karsykdom).
GLP-1-analog	Glukagonliknende peptid-1
HbA1c	Glykert hemoglobin. En blodprøve som kan indikere hvor høyt blodsukkeret har vært over tid.
HDL	«High Density Lipoprotein»
Helfo	Helseøkonomiforvaltningen
HUNT	Befolkningsundersøkelse kalt Helseundersøkelsen i Trøndelag (HUNT, i tidligere Nord-Trøndelag fylke). Undersøkte blant annet prevalensstall for overvekt og fedme i ulike aldersgrupper i Norge.
FHI	Folkehelseinstituttet
ICER/IKER	«Incremental Cost Effectiveness Ratio»/Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KMI	Kroppsmasseindeks. Et uttrykk for vekten i forhold til kroppshøyde, regnes ut ved å dele kroppsvekt i kg på (høyde i meter) <sup>2</sup>
LDL	«Low Density Lipoprotein»
MACE	«Major Adverse Cardiac Events» (alvorlige kardiovaskulære hendelser)

Mg	Milligram
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NICE	«The National Institute for Health and Care Excellence»
SBT	Systolisk blodtrykk
SELECT	Studie som undersøker Wegovys effekt på kardiovaskulære endepunkter
SPC	«Summary of Product Characteristics» (preparatomtale)
STEP-studiene	Utviklingsprogrammet til Wegovy med flere randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase 3-studier.
T2DM	«Type 2 Diabetes Mellitus» (diabetes mellitus type 2)
TU	Befolkningsundersøkelse kalt Tromsøundersøkelsen. Undersøkte blant annet prevalensen for overvekt og fedme i ulike aldersgrupper i Norge.
T2DM	Diabetes mellitus type 2
QALY	«Quality Adjusted Life Year» (kvalitetsjustert leveår)
WHO	«World Health Organization» (verdens helseorganisasjon)

# 1 Bakgrunn

## 1.1 Problemstilling

Denne metodevurderingen omfatter semaglutid (Wegovy®) som tillegg til diett med redusert kaloriinntak og økt fysisk aktivitet for vektkontroll, inkludert vekttap og vedlikehold av vekt hos voksne pasienter. Godkjent indikasjon til semaglutid (Wegovy®) inkluderer voksne pasienter med initial KMI (kroppsmasseindeks) på:

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (fedme) eller
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> til  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (overvekt) ved forekomst av minst én vektrelatert komorbiditet, som dysglykemi (prediabetes eller diabetes mellitus type 2), hypertensjon, dyslipidemi, obstruktiv søvnapne eller kardiovaskulær sykdom.

Legemiddelfirmaet Novo Nordisk er innehaver av markedsføringstillatelsen (MT) for Wegovy. Virkestoffet semaglutid er allerede markedsført under to andre navn, Ozempic® og Rybelsus®, hvor Novo Nordisk også er MT-innehaver. Begge er indisert til behandling av diabetes type 2 (T2DM). Ozempic gis som injeksjon og inneholder semaglutid i en lavere styrke enn Wegovy, mens Rybelsus er semaglutid i tablettform. For å presisere at vi omtaler semaglutid med indikasjon til vektkontroll vil Legemiddelverket bruke preparatnavnet Wegovy om semaglutid videre i denne rapporten.

Wegovy er indisert til behandling av både overvekt og fedme. I denne metodevurderingen belyses imidlertid kun behandling til pasienter med KMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> eller pasienter med KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og minst en fedmerelatert tilleggssykdom. Dette er i tråd med Helsedirektoratets vurdering av alvorlighet for individuell stønad til utvalgte legemidler ved behandling av fedme (Saxenda, Mysimba; Xenical), jf. Folketryktdloven § 5-14, jf. Blåreseptforskriften § 1b (2).

Metodevurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novo Nordisk. Den innsendte helseøkonomiske analysen sammenligner Wegovy som tillegg til livsstiltak (kalorireduert diett og trening) med livsstiltak alene i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA). I innsendt dokumentasjon argumenterer Novo Nordisk for at behandling med Wegovy vil forebygge følgetilstander av fedme, som T2DM, kardiovaskulære sykdommer, kreft, artrose og søvnapne. Med unntak av T2DM foreligger det ikke kliniske effektdata som underbygger dette. Modellen baserer seg derfor på antakelser om sammenheng mellom vekttap og redusert risiko for slike hendelser.

Tre ulike subgrupper er inkludert i den innsendte helseøkonomiske analysen fra Novo Nordisk, hvorav førstnevnte inngår i deres grunnanalyse:

- Voksne med KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> med prediabetes
- Voksne med KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> med prediabetes og høy risiko for kardiovaskulær sykdom
- Voksne med KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og med minst én vektrelatert følgesykdom

Novo Nordisk har dessuten levert en tilleggsanalyse der Wegovy er sammenliknet med en annen GLP1-hemmer (liraglutid, Saxenda®) som også har vektkontroll som indikasjon.

## 1.2 Fedme og prediabetes

### Fedme

Fedme defineres ved kroppsmasseindeks (KMI). I mange sammenhenger brukes også det engelske lånebegrepet BMI, forkortelsen for «Body Mass Index». KMI uttrykker forholdet mellom vekt og kroppshøyde og regnes ut ved å dele kroppsvekt i kg med kvadratet av kroppshøyde i meter:

$$\text{KMI} = \text{kroppsvekt i kg} / (\text{kroppshøyde i meter})^2$$

KMI skiller ikke mellom vekt som kommer av ekstra kroppsfett eller muskelmasse, og kan for enkelte gi en misvisende klassifisering for normalvekt, overvekt og fedme. Likevel er KMI vist å korrelere godt med mer nøyaktige mål for overvekt og fedme (3).

Fedme er av verdens helseorganisasjon (WHO) definert som en KMI på 30 kg/m<sup>2</sup> eller mer (4). Fedme kan deles inn i ulike alvorlighetsgrader, fedme grad 1 til grad 3, hvor høyere grad av fedme (og tilsvarende høyere KMI) er forbundet med økt helserisiko. Begrepet *sykelig fedme* brukes om pasienter med KMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> eller ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> kombinert med minst én følgesykdom (3). For en fullstendig klassifisering av overvekt og fedme se Tabell 2: Klassifisering av overvekt og fedme ved KMI Tabell 2.

Tabell 2: Klassifisering av overvekt og fedme ved KMI

Klassifisering	KMI (kg/m <sup>2</sup> )
Undervekt	< 18,5
Normalvekt	18,5 - 24,9
Overvekt	25,0 – 29,9
Fedme	≥ 30
Fedme grad I	30,0 - 34,9
Fedme grad II	35,0 – 39,9
Fedme grad III	≥ 40
Sykelig fedme	≥ 40, eller: ≥ 35 kombinert med minst én følgesykdom

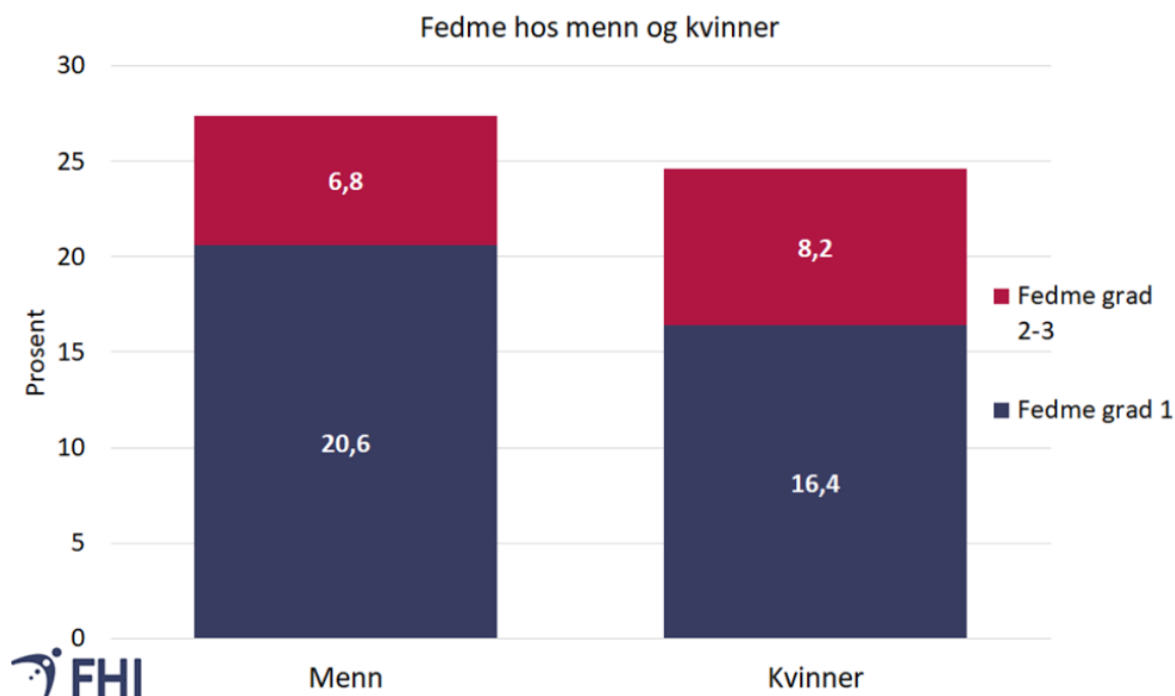
Fedme kjennetegnes ved et overskudd av fettvev på kroppen. Den grunnleggende årsaken til utvikling av fedme er en ubalanse mellom energiinntak og energiforbruk; at kroppen over lengre tid har blitt tilført mer energi gjennom et kalorioverskudd enn det den har hatt behov for til bruk på nødvendige energikrevende prosesser eller fysisk aktivitet. I en slik situasjon vil kroppen lagre den ekstra energien fra maten i fettvevet. Stillesittende arbeid og fritid, ubegrenset tilgang på matvarer og økt tilbud av kaloririk mat og drikke er viktige bidragsytere til økende fedmeutvikling. Fedme øker risikoen for utvikling av en lang rekke med sykdommer, deriblant hjerte- og karsykdommer (CVD), høyt blodtrykk, diabetes type 2 (T2DM), fettlever og visse kreftformer. I tillegg øker risikoen for belastningssykdommer i skjelett, ledd og muskler, og kronisk søvnapne (5). Fedme er knyttet til livsstil, men utviklingen av fedme er likevel mer sammensatt. Både arv, stoffskifte, hormoner, psykologi, miljø og sosialøkonomi spiller inn (6). I tillegg til dette kan visse medikamenter gi vektøkning, særlig hos personer som på forhånd har vektproblemer. Nylig er fedme blitt klassifisert som en kronisk sykdom av Europakommisjonen (7).

## Forekomst av fedme i Norge

Legemiddelverket har undersøkt prevalens av fedme, og særlig sykkelig fedme, i den norske befolkningen. Oppdaterte prevalsentall fra norske helseundersøkelser sammen med innspill fra kliniske eksperter er brukt for å estimere pasientantall og forutse utvikling de neste årene.

FHI har i juli 2022 oppdatert kapittelet om overvekt og fedme i Folkehelsesrapporten (8). FHI viser til at det ikke finnes nasjonale tall på målt høyde og vekt i befolkningen, men de to undersøkelsene Tromsøundersøkelsen (TU) og Helseundersøkelsen i Trøndelag (HUNT, i tidligere Nord-Trøndelag fylke) kan gi et bilde på forekomst av overvekt og ulike grader av fedme i den norske befolkningen. TU og HUNT rapporterer at de fleste voksne enten har overvekt eller fedme i Norge i dag. I den voksne befolkningen er normalvektige dermed i mindretall.

TU og HUNT har publisert prevalensdata for overvekt og fedme frem til 2019, og tall herfra viser at forekomsten av fedme nå ligger mellom 20 og 30 % hos aldersgruppene som ble undersøkt; 40-49 år, og 60-69 år, for både kvinner og menn. I denne metodevurderingen er det kun relevant å se på forekomsten av fedme grad 2 og over ( $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ), som reflekterer pasientpopulasjonen som anses å oppfylle alvorlighetskriteriet i blåreseptforskriften § 1b. I aldersgruppen mellom 40 og 49 år har 6,8 % av menn og 8,2 % av kvinner fedme grad 2-3, basert på tall fra TU og HUNT. Data fra HUNT tyder på at om lag halvparten (40-50 prosent) av voksne med fedme grad 2 eller høyere har *sykkelig fedme*, det vil si at de enten har  $\text{KMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$  med følgesykdommer eller  $\text{KMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$  (3).



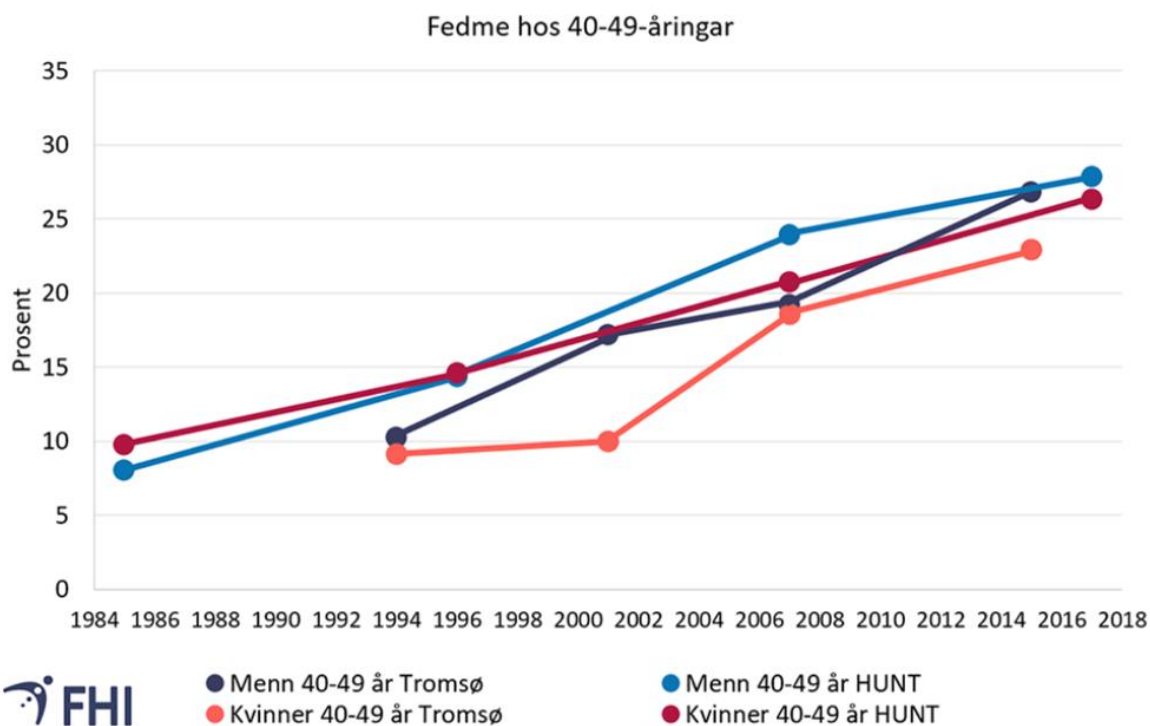
Figur 1: Prosentdel (%) menn og kvinner 40–49 år med fedme i Tromsø (2015-16) og Trøndelag (2017-19). Blå viser prosentdel med grad 1 fedme ( $\text{KMI} 30\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$ ), og rødt viser prosentdel med grad 2 eller 3 fedme ( $\text{KMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ). Kilder: Helseundersøkinga i Trøndelag (HUNT) 2017-2019 (Erik R. Sund, upubliserte data) og Tromsøundersøkinga 2015-2016 (Ola Løvsletten, upubliserte data). Figur hentet fra (3).

Figuren over illustrerer at forekomst av fedme er noe ulik mellom kvinner og menn. Menn har høyere forekomst av fedme generelt, men en høyere prosentandel kvinner enn menn har fedme grad 2 og høyere ( $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ).

Basert på befolkningstall, prevalensdata fra befolkningsundersøkelsene TU og HUNT beskrevet av FHI, og innspill fra medisinske fageksperter Legemiddelverket har kontaktet i forbindelse med denne metodevurderingen, estimerer Legemiddelverket at rundt 120 000 pasienter i Norge har sykelig fedme. Se Appendiks 3 for estimat av antall pasienter.

### Utvikling av fedme i Norge

For begge aldersgruppene som ble undersøkt i HUNT og TU (40-49 år, og 60-69 år), og for både kvinner og menn, er forekomsten av fedme økende. Den yngre gruppen har hatt en noe brattere stigning i forekomst siden 90-tallet.



Figur 2: Utviklinga over tid i andel med fedme i befolkningen, i Tromsøundersøkinga og Helseundersøkinga i Trøndelag (HUNT), for kvinner og menn 40-49 år. Kilder: Helseundersøkinga i Trøndelag (HUNT) 2017-2019 (Erik R. Sund, upubliserte data) og Tromsøundersøkinga 2015-2016 (Løvsletten et al., 2020) – Figur hentet fra (3).



## ***Prediabetes***

Novo Nordisk sin innsendte grunnanalyse (basecase) for metodevurderingen omfatter voksne med KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (fedme klasse II og over) med *prediabetes*, tilsvarende:

- Fastende plasmaglukoseverdier på 5,5-6,9 mmol/l eller
- HbA1c-verdi på 6,0-6,4 % (42 – 47 mmol/mol)

Prediabetes er en tilstand der pasienten har et lett forhøyet blodsukker over normale grenseverdier, men som likevel ikke er høyt nok til å sette diagnosen T2DM. Prediabetes er ikke sykdom i seg selv, og definisjonen varierer mellom ulike kilder og land. I nasjonal faglige retningslinjer for diabetes utarbeidet av Helsedirektoratet benyttes begrepet «høy risiko for diabetes type 2» om prediabetes, hvor pasientene anbefales årlig måling av HbA1c (9). Prediabetes kan utvikle seg videre til manifestert T2DM, men denne prosessen kan forsinkes eller utsettes ved livsstiltak knyttet til kosthold, fysisk aktivitet og vektnedgang (fem til ti prosent av kroppsvekt) dersom man er overvektig (10). Tilstanden prediabetes er i de aller fleste tilfeller symptomfri.

Ifølge medisinsk fagekspert Legemiddelverket har kontaktet er prediabetes et mindre innarbeidet begrep i norsk klinisk praksis. Medisinsk fagekspert forteller at prediabetes refererer til personer med lett forhøyet blodsukker og/eller HbA1c uten at eksakte grenser brukes i klinisk praksis. ADA-kriteriene som ble benyttet for å definere prediabetes i de kliniske studiene for Wegovy (HbA1c tilsvarende 5,7-6,4 %) brukes i liten grad i norsk klinisk praksis.

De medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konferert med er enige om at prediabetes er en tilstand av klinisk betydning, men gir sprikende tilbakemeldinger knyttet til hvordan det vektlegges i klinisk praksis. Det påpekes at tilstanden i hovedsak er symptomfri, noe som kan bidra til at pasientene ikke fanges opp i tilstrekkelig grad i dag.

### 1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Forhåndsgodkjent refusjon kan bare innvilges dersom ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet (lovdata).

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med fedme eller overvekt. Nærmere omtale finnes i Appendiks 2 Alvorlighetsberegninger.

For utvalgte legemidler til behandling av fedme har Helsedirektoratet fastsatt retningslinjer for hva som ansees som alvorlig når det vurderes om de oppfyller kriteriene for individuell refusjon:

Dagens alvorlighetskriterier for å oppfylle krav til individuell refusjon (stønad til legemidler ved blåreseptforskriftens §3):

KMI  $\geq 35$  og  $\text{kg/m}^2$  og  $< 40 \text{ kg/m}^2$ , og  
en vektrelatert tilleggssykdom, eller  
en tilleggslidelse/-sykdom som øker risikoen for alvorlig fedmerelatert sykdom  
eller  
KMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$

Helsedirektoratet legger i sitt [Vedlegg 1 til § 5-14, Legemiddellisten](#) til grunn at overvekt med KMI (kroppsmasseindeks) under 35 er ikke ansett som alvorlig sykdom, eller risikofaktor som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 1b.

## 1.4 Behandlingssupplement til diett og økt fysisk aktivitet for vektkontroll hos voksne pasienter med fedme eller overvekt

### 1.4.1 Behandling med Wegovy

#### Indikasjon

Semaglutid (Wegovy) er indisert som tillegg til diett med redusert kaloriinntak og økt fysisk aktivitet for vektkontroll, inkludert vekttap og vedlikehold av vekt, hos voksne med initial KMI på

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (fedme) eller
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  til  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (overvekt) ved forekomst av minst én vektrelatert komorbiditet, som dysglykemi (prediabetes eller diabetes mellitus type 2), hypertensjon, dyslipidemi, obstruktiv søvnapne eller kardiovaskulær sykdom

Denne metodevurderingen omfatter en innskrenket pasientpopulasjon som beskrevet i Kapittel 1.1 og 1.3.

### *Virkningsmekanisme*

Wegovy er en glukagonliknende peptid-1-analog (GLP-1-analog) som bindes til og aktiverer GLP-1-reseptoren. Endogent GLP-1 har flere funksjoner innen glukose- og appetittregulering, samt i det kardiovaskulære systemet. GLP-1 er en fysiologisk regulator av appetitt og kaloriinntak, og GLP-1-reseptoren er til stede i flere områder av hjernen som er involvert i appetittregulering. Kliniske studier har vist at Wegovy reduserer energiinntaket ved å øke metthetsfølelsen og redusere sultfølelsen, samt hyppighet og intensitet av matsug. Ved å aktivere GLP-1-reseptorer reduserer Wegovy blodglukose gjennom å stimulere til insulinsekresjon, og hemme glukagonsekresjon på en glukoseavhengig måte. Ved hypoglykemi reduseres utskillelsen av insulin.

### *Dosering*

Wegovy administreres som ukentlige subkutane injeksjoner. Vedlikeholdsdosen av Wegovy er 2,4 mg én gang per uke. For å redusere sannsynligheten for gastrointestinale bivirkninger bør dosen trappes opp i løpet av en 16-ukers periode (se doseopptrappingsplan Tabell 3).

Tabell 3: Doseopptrappingsplan (1)

<b>Doseopptrapping</b>	<b>Ukentlig dose</b>
Uke 1–4	0,25 mg
Uke 5–8	0,5 mg
Uke 9–12	1 mg
Uke 13–16	1,7 mg
<b>Vedlikeholdsdose</b>	<b>2,4 mg</b>

Ved betydelige gastrointestinale symptomer bør det vurderes å utsette doseopptrappingen eller å redusere dosen til den foregående dosen inntil symptomene har blitt bedre.

### *Bivirkninger*

I fire fase 3a-studier ble 2650 pasienter eksponert for Wegovy. Studienes varighet var 68 uker. De hyppigst rapporterte bivirkningene av Wegovy var gastrointestinale bivirkninger, inkludert kvalme, diaré, forstoppelse og oppkast. I løpet av studieperioden på 68 uker forekom kvalme hos 43,9 % av pasientene som ble behandlet med Wegovy (16,1 % for placebo), diaré hos 29,7 % (15,9 % for placebo) og oppkast hos 24,5 % (6,3 % for placebo).

Det henvises til preparatomtalen til Wegovy for ytterligere informasjon og beskrivelse av Wegovy (1).

### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Det foreligger nasjonale faglige retningslinjer med tittelen «Forebygging, utredning og behandling av overvekt og fedme hos voksne» som ble utarbeidet i 2011 (11). Medisinske fageksperter Legemiddelverket har konferert med har bekreftet at dette er de nyeste tilgjengelige nasjonale faglige retningslinjene. I retningslinjene anbefales en generell vektreduksjon på 5-10 %, for å oppnå ønsket helsegevinst, og dette anses som et klinisk relevant vekttap. Ved fedme isolert og ved fedme med vektrelaterte komplikasjoner som T2DM eller søvnapne, kan det være nødvendig med større vektreduksjon enn 5-10 %. Etter den initiale vektreduksjonen er det viktig å begrense ny vektøkning etter endt behandling. Det trekkes frem at bare et lite mindretall oppnår normalvekt som følge av behandling av overvekt og fedme, og at tilbakefall er vanlig. Dette skyldes komplekse, sammensatte prosesser som inkluderer sentralnervesystemet og appetittreguleringen hvor kroppen ønsker å

vedlikeholde en høy kroppsvekt når den først er blitt etablert. Genetiske disposisjoner kan også ha innvirkning på effekt ved vektreduserende intervensjoner. Personer med  $KMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ , eller  $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  ledsaget av alvorlig vektrelaterte sykdommer bør tilbys oppfølging og eventuell behandling.

Det foreligger anbefalinger om økt fysisk aktivitet og endret kosthold (livsstilsendringer), som både et virkemiddel for forebygging, men også behandling av fedme. Regelmessig fysisk aktivitet og energireduert diett virker sammen på energiomsetningen, men kostomlegging anses som nødvendig for å oppnå vektreduksjon.

Det er kommet flere nye legemidler på markedet til behandling av fedme og vektkontroll siden de nasjonale retningslinjene sist ble oppdatert i 2011. I Norge finnes det per dags dato tre legemidler markedsførte for vektreduksjon, Mysimba® (bupropion og naltrekson), Xenical® (orlistat) og Saxenda® (liraglutid). Nevnte legemidler er ikke metodevurdert, og kan derfor ikke forskrives på forhåndsgodkjent refusjon etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14. For disse legemidlene er det derimot mulig å søke individuell stønad etter blåreseptforskriften § 3. Helsedirektoratet har utarbeidet særlige retningslinjer for disse legemidlene som fremgår av vedlegg 1<sup>1</sup> til § 5-14. Kort oppsummert kan pasienter få innvilget individuell refusjon for behandling ved  $KMI$  over eller lik 35 med en vektrelatert tilleggssykdom eller en tillegglidelse som øker risikoen for alvorlig fedmerelatert sykdom. Av kostnadshensyn skal Mysimba® prøves først. Hvis pasienten ikke får tilstrekkelig effekt på Mysimba kan de eventuelt få stønad for Saxenda®.

Fedmekirurgi er en effektiv behandling for personer med sykkelig fedme som ikke oppnår varig vektreduksjon på annen måte. De siste årene har det blitt utført om lag 2500 fedmeoperasjoner årlig i Norge. De to vanligste fedmeoperasjonene i Norge er gastrisk sleeve<sup>2</sup> og gastrisk bypass<sup>3</sup>. For å bli operert for fedme i Norge må man vanligvis tilfredsstille internasjonalt aksepterte kriterium for fedmekirurgi:

- $KMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$  eller
- $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  med en følgesykdom som type 2 diabetes, søvnapne (nattlig pustestopp) eller belastningsrelaterte smerter i vekt bærende ledd eller
- Type 2-diabetes med  $KMI 30 - 35 \text{ kg/m}^2$

Medisinske fagekspert Legemiddelverket har kontaktet bekrefter at dagens behandling av sykkelig overvekt, i tillegg til livsstilsintervensjon, består av ulike legemidler for vektkontroll, samt bariatrisk kirurgi. I hovedsak er Xenical lite brukt i norsk klinisk praksis, men kan være et behandlingsalternativ for enkelte pasienter som ønsker effekten av å kunne korrigere for inntak av fettrik mat. Mysimba er særlig et behandlingsalternativ for pasienter som vegrer seg for å sette injeksjoner (som er nødvendig ved behandling med Saxenda). Av legemidlene anser medisinske fagekspert at GLP1-analoger er de mest lovende for behandling av fedme, og denne legemiddelklassen forventes å ta en stor plass i det fremtidige behandlingstilbudet. Saxenda er per i dag det foretrukne legemidlet for pasienter med

<sup>1</sup> Vedlegg 1 (legemiddellisten) er utarbeidet av Helfo/Helsedirektoratet og oppdateres av Helfo

<sup>2</sup> Fjerner en stor del av magesekken. En fysisk avgrensning på hvor mye pasienten kan spise.

<sup>3</sup> Kobler ut det meste av magesekken og øvre del av tynntarmen. Fører til redusert matinntak og endring av matpreferanser.

sykelig fedme, til tross for at pasienter som søker om individuell stønad må forsøke Mysimba før de kan få stønad for Saxenda (se Tabell 4). Medisinske fageksperter er tydelige på at Wegovy har en betydelig bedre effekt på vektnedgang enn dagens tilgjengelige legemidler, og vil kunne bli et førstevalg ved initiering av medikamentell behandling av fedme i norsk klinisk praksis.

Tabell 4: Oversikt over antall søknader på fedmelegemidler fra januar til og med august i 2022, individuell stønad (§3). Kilde: Helfo

ATC-kode	Varenavn	Totalt	Innvilget	Avslått	Prosentvis økning fra samme tidsperiode i 2021
A08AA62	Mysimba	16 941	16 201	740	98,7 %
A08AB01	Xenical	207	193	14	33,5 %
A10BJ02	Saxenda	18 283	16 797	1 486	151,0 %

Legemiddelverket har bedt medisinske fageksperter om å estimere antall fedmeoperasjoner per år i Norge i dag, samt å si noe om forventet utvikling framover. De har spilt inn at antall inngrep ligger på 2000-2500 per år, men at det er utfordrende å finne nøyaktige tall for antall inngrep som utføres hvert år. I tillegg til det offentlige tilbudet er det også flere private aktører som utfører inngrepene, og de registreres ikke i noe felles register. Antall inngrep har gått ned de siste årene, fra tidligere rundt 3000 fedmeoperasjoner per år, og det antas at antallet vil fortsette å synke de neste årene. Kirurgi vil sannsynligvis ha en plass i klinisk praksis også i fremtiden, men i mindre grad enn tidligere. Effektiv medikamentell fedmebehandling som kan gi en betydelig vektnedgang vil også kunne utsette eller redusere behovet for fedmekirurgi, og kunne redusere bruken av denne behandlingsformen ytterligere.

### 1.4.3 Komparator

Komparator skal i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer være de eller det alternativet som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis erstattet dersom det nye legemiddelet tas i bruk. Som beskrevet over er det flere behandlingsalternativer, både fedmekirurgi og legemidler, som helt eller delvis kan foretrekkes dersom Wegovy innvilges forhåndsgodkjent refusjon til behandling av sykelig fedme. Livsstiltiltak er grunnleggende i all vektreduserende behandling og er førstelinjebehandling i norsk klinisk praksis i dag. Utover dette er legemidler for vektkontroll og fedmekirurgi behandlingsalternativer for pasienter med sykelig fedme.

Legemiddelverket anser ikke fedmekirurgi som relevant komparator for analysen, siden fedmekirurgi kun er aktuelt for en svært liten andel av pasientpopulasjonen som vurderes. Videre er det heller ikke avklart om fedmekirurgi er kostnadseffektivt, og Legemiddelverket forventer at fedmekirurgi for de fleste aktuelle pasienter vil være et behandlingsalternativ i en senere linje enn Wegovy. Legemidler for vektkontroll og vektnedgang vil i hovedsak forsøkes før fedmekirurgi siden behandling med legemidler er en mindre invasiv metode som medfører mindre risiko. Dette støttes av medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Basert på innspill fra medisinske fagekspertar anser Legemiddelverket at dagens mest brukte legemidler, Saxenda og Mysimba, i stor grad vil bli erstattet av Wegovy. Hverken Saxenda eller Mysimba er derimot tidlegare metodevurdert, og det er derfor ikkje avklart om disse behandlingene er kostnadseffektive. Hvis det ikkje er avklart om komparator er kostnadseffektiv, vil en analyse mot denne komparatoren normalt ikkje belyse kostnadseffektiviteten i tilstrekkelig grad. Ifølgje Legemiddelverkets retningslinjer skal da analysen som regel inkludere en analyse mot placebo, best supportive care, eller et alternativ som det er rimelig å anta er kostnadseffektivt (12).

Legemiddelverket mener, basert på avsnittene over, at relevant komparator for denne metodevurderingen er livsstilsendringar alene.

## 2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget for Wegovy som tillegg til diett med redusert kaloriinntak og økt fysisk aktivitet for vektkontroll hos voksne pasienter med KMI på  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (fedme) eller  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  til  $> 30 \text{ kg/m}^2$  (overvekt) ved forekomst av minst én vektrelatert komorbiditet er undersøkt i flere randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase 3-studier. Utviklingsprogrammet til Wegovy er omfattende og inkluderer blant annet følgende studier:

- STEP 1 Vektkontroll
- STEP 2 Vektkontroll hos pasienter med T2DM
- STEP 3 Vektkontroll med intensiv atferdsterapi
- STEP 4 Vedvarende vektkontroll
- STEP 5 To års vektkontroll
- STEP 8 Vektkontroll sammenlignet med liraglutid

Studiene som lå til grunn for den aktuelle markedsføringstillatelsen til Wegovy® var STEP 1-4. I den helseøkonomiske analysen inngår dokumentasjon fra STEP 1, med tilleggsdata fra STEP 5 og STEP 8.

Novo Nordisk viser til et tidligere litteratursøk for effekt og sikkerhetsdata gjennomført i relevante databaser i forbindelse med innsendelsen av dokumentasjonspakken til Saxenda (liraglutid). Novo Nordisk har i tillegg utført systematiske litteratursøk for nyttevekter (2018) og for beregning av risikoligninger (2017). Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Legemiddelverket har bedt Novo Nordisk om oppdaterte litteratursøk for nyttevekter og risikoligninger. Dette har Novo Nordisk levert. Legemiddelverket har ikke bedt om et nytt søk for effekt og sikkerhetsdata da relativ effekt av Wegovy bygger på studier mot komparator som er relevant for norsk klinisk praksis.

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 5: Oversikt over relevante, innsendte studier

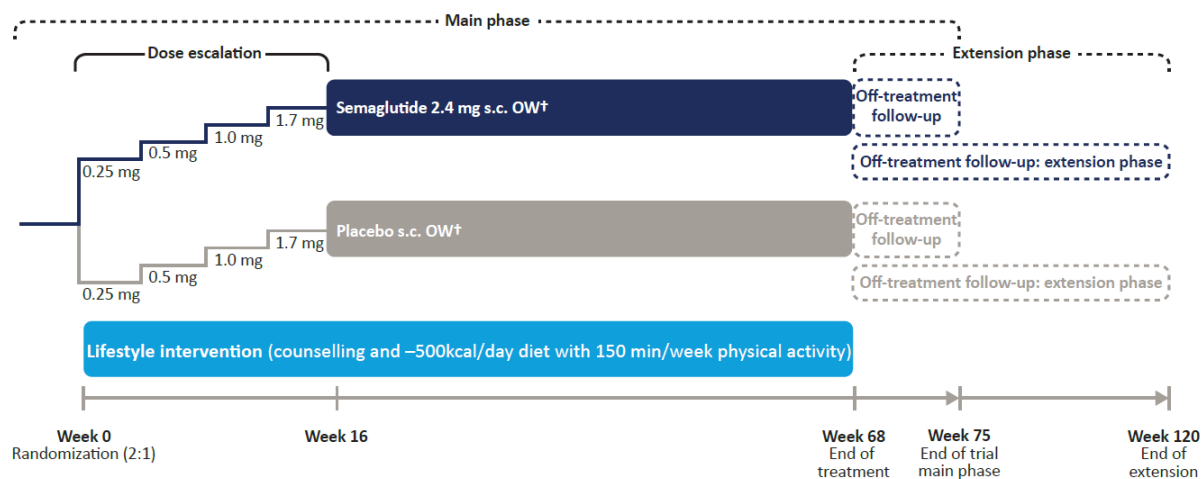
Studie	Populasjon	Intervensjon	Komparator	Primære utfallsmål
STEP 1 Vektkontroll <a href="#">NCT03548935</a> (13)	Voksne pasienter med fedme (KMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) eller overvekt (KMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> ) i tillegg til minst en vektrelatert komorbiditet (ikke diabetes type 2) (n=1961)	Semaglutid 2,4 mg ukentlig + livsstilsendring	Placebo + livsstilsendring	Uke 68: Endring i kroppsvekt (%) fra baseline Andel pasienter som oppnådde minst 5 % reduksjon i kroppsvekt fra baseline
STEP 1 Utvidet studiefase («Extention phase») <a href="#">NCT03548935</a> (14)	Pasienter som hadde fullført 68 ukers studieperiode i STEP 1 (n=327)	Ingen	Ingen	Etter 52 uker uten behandling (kun eksploratoriske utfallsmål): Endring i kroppsvekt og kardiometabolske risikofaktorer Behandlingseffekt av 68 ukers semaglutid relativt til effekt av placebo i hovedstudiefasen og i den utvidede studiefasen (grad av konsistens).
STEP 2 Vektkontroll hos pasienter med T2DM <a href="#">NCT03552757</a> (15)	Voksne pasienter med type 2 diabetes og fedme eller overvekt (KMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> ) (n=1210)	Semaglutid 2,4 mg ukentlig + livsstilsendring	Semaglutid 1 mg ukentlig + livsstilsendring  Placebo + livsstilsendring	Uke 68: Endring i kroppsvekt (%) fra baseline Andel pasienter som oppnådde minst 5 % reduksjon i kroppsvekt fra baseline
STEP 3 Vektkontroll med intensiv adferdsterapi <a href="#">NCT03611582</a> (16)	Voksne pasienter med overvekt eller fedme (KMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) eller overvekt (KMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> ) i tillegg til minst en vektrelatert komorbiditet (ikke diabetes type 2) (n=611)	Semaglutid 2,4 mg ukentlig + intensiv adferdsterapi	Placebo + intensiv adferdsterapi	Uke 68: Endring i kroppsvekt (%) fra baseline Andel pasienter som oppnådde minst 5 % reduksjon i kroppsvekt fra baseline



<p>STEP 4 Vedvarende vektkontroll  <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03548987">NCT03548987</a>  (17)</p>	<p>Voksne pasienter med overvekt eller fedme (KMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>) eller overvekt (KMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup>) i tillegg til minst en vektrelatert komorbiditet (ikke diabetes type 2)  (n=902)</p>	<p>Uke 1-20:  Semaglutid doseopptrapping + livsstilsendring</p> <p>Uke 20: Semaglutid 2,4 mg ukentlig + livsstilsendring</p>	<p>Uke 1-20:  Semaglutid doseopptrapping + livsstilsendring</p> <p>Uke 20: Placebo + livsstilsendring</p>	<p>Uke 20 - 68:  Endring i kroppsvekt (%) fra randomisering</p>
<p>STEP 5 To års vektkontroll  <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03693430">NCT03693430</a></p>	<p>Voksne pasienter med fedme (KMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>) eller overvekt (KMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup>) i tillegg til minst en vektrelatert komorbiditet (ikke diabetes type 2)  (n=304)</p>	<p>Semaglutid 2,4 mg ukentlig + livsstilsendring</p>	<p>Placebo + livsstilsendring</p>	<p>Uke 104:  Endring i kroppsvekt (%) fra baseline  Andel pasienter som oppnådde minst 5 % reduksjon i kroppsvekt fra baseline</p>
<p>STEP 8 Vektkontroll sammenlignet med liraglutid  <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04074161">NCT04074161</a>  (18)</p>	<p>Voksne pasienter med fedme (KMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>) eller overvekt (KMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup>) i tillegg til minst en vektrelatert komorbiditet (ikke diabetes type 2)  (n=338)</p>	<p>Semaglutid 2,4 mg ukentlig + livsstilsendring</p>	<p>Liraglutide 3 mg daglig + livsstilsendring</p>	<p>Uke 68:  Endring i kroppsvekt (%) fra baseline</p>

Det er resultatene fra studien STEP 1, STEP 5 og STEP 8 som inngår i den helseøkonomiske modellen og som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen. Det er derfor disse studiene som vil bli beskrevet videre i denne metodevurderingen. Novo Nordisk har ikke inkludert data fra studiene STEP 2 (kun pasienter med T2DM inkludert), STEP 3 (studien inkluderte en intensiv livsstilsintervensjon som ikke ble ansett som relevant i norsk klinisk praksis) eller STEP 4 (målte endring i vekt etter 68 uker hos pasienter som fortsatte på Wegovy etter 20 uker i forhold til pasienter som byttet til placebo).

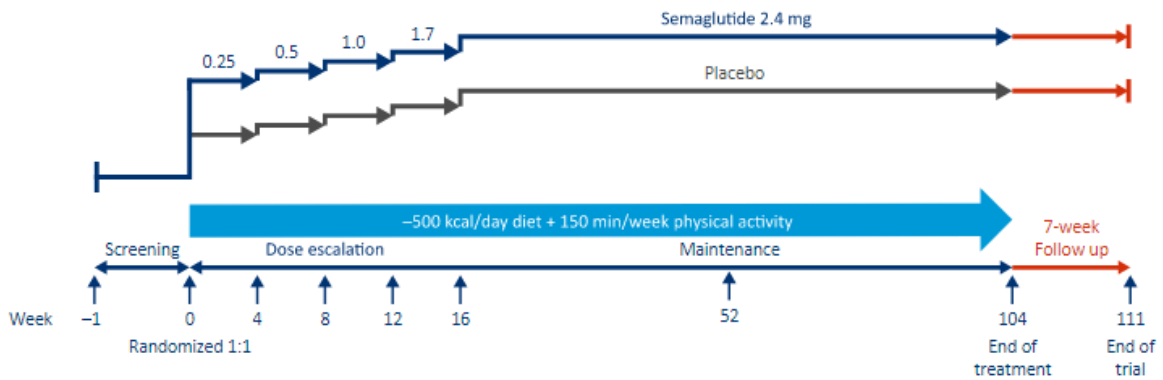
STEP 1 inkluderte 1961 pasienter med fedme tilsvarende en KMI på 30 kg/m<sup>2</sup>, eller overvektige pasienter med en KMI  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> med tilstedeværelse av minst én vektrelatert komorbiditet (behandlet eller ubehandlet): hypertensjon, dyslipidemi, obstruktiv søvnapne eller kardiovaskulær sykdom. Studien omfattet ikke pasienter med T2DM. Inkluderte pasienter ble randomisert 2:1 til behandling med Wegovy eller placebo i 68 uker i tillegg til livsstilsintervensjon. Livsstilsintervensjonen omfattet månedlig veiledning for kosthold, et daglig kaloriunderskudd på 500 kcal, samt 150 minutter fysisk aktivitet i uka. Pasientene skulle notere matinntak og fysisk aktivitet i notatbok eller via en app for å lettere kunne evaluere intervensjonen underveis. Wegovy ble administrert etter en opptrappingsplan på 16 uker til en vedlikeholdsdose på 2.4 mg ukentlig. Primærendepunktet var prosentvis endring i kroppsvekt fra baseline, og andel pasienter som oppnådde 5 % vektnedgang eller mer fra baseline.



Figur 3: Studiedesign STEP 1 (19).

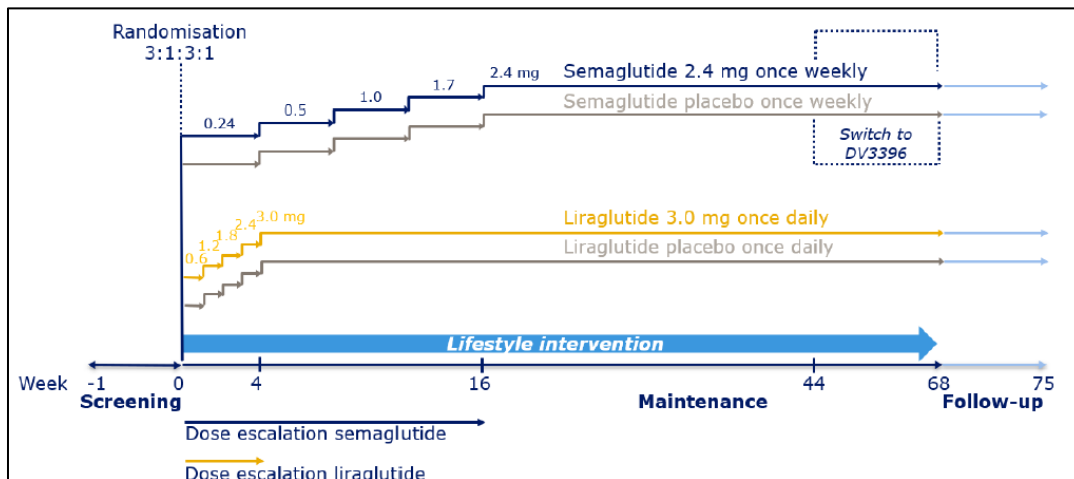
Etter fullført 68 ukers studieperiode i STEP 1 kunne pasienter fra begge studiearmene gå inn i en utvidet studiefase («Extension phase»). Denne delen av studien undersøkte effekten av behandlingsseponering (av Wegovy med livsstilstiltak eller livsstilstiltak alene) på kroppsvekt og kardiometabolske risikofaktorer. 327 pasienter ble fulgt i totalt 52 uker etter seponering av behandling. Etter 52 uker ble de eksplorative utfallsmålene (se Tabell 5: Oversikt over relevante, innsendte studier Tabell 5) evaluert.

STEP 5-studien omfattet samme inklusjonskriterier som STEP 1. Totalt ble 304 pasienter inkludert i studien. Til forskjell fra STEP 1, ble pasientene i STEP 5 randomisert 1:1 til behandling med Wegovy eller placebo i 104 uker i tillegg til livsstilsintervensjon. Primærendepunktene var de samme som i STEP 1, dvs. prosentvis endring i kroppsvekt fra baseline, og andel pasienter som oppnådde mer eller lik 5 % vektnedgang fra baseline.



Figur 4: Studiedesign STEP 5 (19)

STEP 8-studien omfattet samme inklusjonskriterier som STEP 1 og STEP 5. Totalt ble 338 pasienter inkludert i studien. Pasientene ble randomisert 3:1:3:1 til å motta ukentlig injeksjon med Wegovy eller matchende placebo, eller daglig injeksjon med liraglutid (Saxenda) eller matchende placebo, i tillegg til livsstilsintervensjon. Primærendepunktet var prosentvis endring i kroppsvekt fra baseline til uke 68.



Studiedesign STEP 8. Kilde Novo Nordisk

**Pågående studier**

Et utvalg av pågående studier med Wegovy 2,4 mg er oppsummert i tabellen nedenfor. Studiene inkluderer behandling med Wegovy til ulike indikasjoner og aldersgrupper. Spesielt SELECT-studien skiller seg ut som en stor fase III-studie med sentrale utfallsmål inkludert alvorlige kardiovaskulære hendelser/endepunkter (MACE), død uansett årsak og tid til kardiovaskulær død hos pasienter med overvekt eller fedme. Resultater fra SELECT studien er forventet å foreligge i slutten av 2023.

Tabell 6: Pågående studier. Kilde: Novo Nordisk

STEP 9	NCT05064735	Research Study Looking at How Well Semaglutide Works in People Suffering From Obesity and Knee Osteoarthritis
--------	-------------	---

STEP 10	NCT05040971	Research Study Looking at How Well Semaglutide Works in People Living With Obesity and Prediabetes
STEP-HFpEF	NCT04788511	Research Study to Investigate How Well Semaglutide Works in People Living With Heart Failure and Obesity
STEP HFpEF DM	NCT04916470	Research Study to Look at How Well Semaglutide Works in People Living With Heart Failure, Obesity and Type 2 Diabetes
STEP Teens	NCT04102189	A Research Study on How Well Semaglutide Works in Adolescents With Overweight or Obesity
SELECT	NCT03574597	Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity
ESSENCE	NCT04822181	Research Study on Whether Semaglutide Works in People With Non-alcoholic Steatohepatitis

### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Wegovy som vektsenkende behandling har et omfattende utviklingsprogram som består av mange både pågående og avsluttede fase III-studier. STEP 1-studien var en global, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet fase III-studie som undersøkte effekt av Wegovy som vektsenkende behandling hos pasienter med fedme ( $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), eller pasienter med overvekt ( $KMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) og minst en vektrelatert komorbiditet. Siden STEP 1 inkluderte en bredere pasientpopulasjonen enn det som er aktuell populasjon i metodevurderingen, har Novo Nordisk levert resultater av flere post-hoc-analyser fra STEP 1-studien med ulike pasientpopulasjoner. Post-hoc-analyser som ikke er predefinert medfører usikkerhet generelt, da skjevheter i pasientkarakteristika og/eller prognostiske faktorer kan introduseres mellom behandlingsarmene som påvirker resultatene av analysene.

Studiene i utviklingsprogrammet for Wegovy benyttet utfallsmål hvor effekten av Wegovy på endring i kroppsvekt (%) fra baseline samt andel pasienter som oppnådde minst 5 % reduksjon i kroppsvekt fra baseline ble målt. Legemiddelverket vurderer innsendt klinisk dokumentasjon for relativ effekt av Wegovy som tilstrekkelig for å belyse vektneidgang på kort sikt. Studiene er derimot ikke tilstrekkelige for å belyse varighet av vektreduksjon utover 2 år eller den mulige effekten av vektneidgangen på komorbiditeter relatert til fedme og overvekt, på grunn av mangel på langtidsdata og data for effekt på harde endepunkter. Dokumentasjonen vil videre vurderes for klinisk relevans i kapittel 3: PICO.

Legemiddelverket er kjent med at den pågående placebokontrollerte studien SELECT (20) undersøker Wegovy sin effekt på kardiovaskulær død, samt ikke-fatale hjerteinfarkt og hjerneslag hos pasienter

med overvekt og fedme. Estimert sluttdato for studien er september 2023. Data herfra kan bidra til å belyse Wegovy sin effekt på kardiovaskulær sykdom og død.

## 3 PICO<sup>4</sup>

### 3.1 Pasientpopulasjonen

#### Norsk klinisk praksis

I henhold til godkjent preparatomtale er Wegovy indisert som tillegg til diett med redusert kaloriinntak og økt fysisk aktivitet for vektkontroll. Dette inkluderer vekttap og vedlikehold av vekt hos voksne med initial KMI på  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (fedme) eller  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> til  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (overvekt) ved forekomst av minst én vektrelatert komorbiditet, som dysglykemi (prediabetes eller diabetes mellitus type 2), hypertensjon, dyslipidemi, obstruktiv søvnapne eller kardiovaskulær sykdom. Det er derimot en innskrenket pasientpopulasjon som vil være aktuell for denne behandlingen i norsk klinisk praksis. I norske retningslinjer for individuell stønad av legemidler til behandling av fedme som er utarbeidet av Helsedirektoratet fastslås det at pasienter med KMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> eller pasienter med KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og minst en fedmerelatert tilleggssykdom har alvorlig sykdom, eller risikofaktor som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom etter folketrygdloven § 5-14, jf. Blåreseptforskriftens § 1b.

Medisinske fageksperter Legemiddelverket har kontaktet støtter at subgruppen definert av Helsedirektoratet inkluderer pasientene som er mest aktuelle for behandling med Wegovy i norsk klinisk praksis. Subgruppen oppfyller kriteriene som foreligger per i dag for å få behandling for fedme dekket på individuell stønad (§ 3). Videre er det i hovedsak samme kriterier som ligger til grunn ved vurdering av fedmekirurgi. En medisinsk fagekspert poengterer at dette er godt etablerte kriterier som det vil være hensiktsmessig å videreføre. Det trekkes fram som viktig at de samme definisjonene og kriteriene som brukes for refusjon på § 3 i dag bør gjelde for Wegovy dersom forhåndsgodkjent refusjon innvilges.

Data fra TU og HUNT som presentert i kapittel 1.2 viser at forekomst av sykkelig overvekt er høyere hos kvinner sammenlignet med menn. Dette reflekteres også i pasientpopulasjonen med sykkelig overvekt som får innvilget individuell stønad for behandling av fedme med Saxenda og Mysimba i dag<sup>5</sup>, hvor i overkant av 70 % er kvinner. Majoriteten av pasientene er mellom 40 og 60 år.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Som beskrevet i kapittel 2 legges resultater fra en post-hoc-subgruppeanalyse fra STEP-studiene til grunn som effektdokumentasjon i metodevurderingen. Studiene omfattet en bredere pasientpopulasjon. Se Figur 5 for pasientkarakteristika for hele studiepopulasjonen i STEP 1-studien. STEP 1-studien inkluderte ikke pasienter med T2DM. Pasientkarakteristika for relevant subgruppe er beskrevet i avsnittet under («Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)»).

---

<sup>4</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

<sup>5</sup> Tall fra Helsedirektoratet/Helfo

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline.\***

Characteristic	Semaglutide (N = 1306)	Placebo (N = 655)
Age — yr	46±13	47±12
Female sex — no. (%)	955 (73.1)	498 (76.0)
Race or ethnic group — no. (%)†		
White	973 (74.5)	499 (76.2)
Asian	181 (13.9)	80 (12.2)
Black or African American	72 (5.5)	39 (6.0)
Other	80 (6.1)	37 (5.6)
Hispanic or Latino ethnic group — no. (%)‡	150 (11.5)	86 (13.1)
Body weight — kg	105.4±22.1	105.2±21.5
Body-mass index‡		
Mean	37.8±6.7	38.0±6.5
Distribution — no. (%)		
<30	81 (6.2)	36 (5.5)
≥30 to <35	436 (33.4)	207 (31.6)
≥35 to <40	406 (31.1)	208 (31.8)
≥40	383 (29.3)	204 (31.1)
Waist circumference — cm	114.6±14.8	114.8±14.4
Glycated hemoglobin — %	5.7±0.3	5.7±0.3
Prediabetes — no. (%)§	593 (45.4)	263 (40.2)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	126±14	127±14
Diastolic	80±10	80±10
Pulse — beats/min	72±10	72±10
Lipid levels — geometric mean mg/dl (coefficient of variation)¶		
Total cholesterol	189.6 (20.5)	192.1 (19.4)
HDL cholesterol	49.4 (25.6)	49.5 (25.0)
LDL cholesterol	110.3 (31.6)	112.5 (29.8)
VLDL cholesterol	24.5 (45.8)	24.9 (46.5)
Free fatty acids	12.3 (57.9)	12.7 (53.8)
Triglycerides	126.2 (47.4)	127.9 (49.0)
Estimated glomerular filtration rate — geometric mean ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (coefficient of variation)¶	96.3 (18.7)	95.9 (18.3)
Coexisting conditions at the time of screening**		
Dyslipidemia — no. (%)	499 (38.2)	226 (34.5)
Hypertension — no. (%)	472 (36.1)	234 (35.7)
Knee osteoarthritis — no. (%)	173 (13.2)	102 (15.6)
Obstructive sleep apnea — no. (%)	159 (12.2)	71 (10.8)
Asthma or chronic obstructive pulmonary disease — no. (%)	147 (11.3)	80 (12.2)
Nonalcoholic fatty liver disease — no. (%)	101 (7.7)	62 (9.5)
Polycystic ovarian syndrome — no./total no. (%)††	62/955 (6.5)	34/498 (6.8)
Coronary artery disease — no. (%)	32 (2.5)	17 (2.6)

No. of coexisting conditions at screening – no. (%)**		
None	328 (25.1)	163 (24.9)
1	337 (25.8)	187 (28.5)
2	298 (22.8)	135 (20.6)
3	183 (14.0)	96 (14.7)
4	96 (7.4)	43 (6.6)
≥5	64 (4.9)	31 (4.7)
SF-36††		
Physical functioning score	51.0±6.9	50.8±7.9
Physical component summary score	51.1±7.3	51.1±7.9
Mental component summary score	55.4±5.7	55.5±5.9
IWQOL-Lite-CT§§		
Physical function score	65.4±24.0	64.0±24.4
Total score	63.6±21.2	63.3±20.9

\* Plus-minus values are means ±SD. HDL denotes high-density lipoprotein, LDL low-density lipoprotein, and VLDL very-low-density lipoprotein.

† Race and ethnic group were reported by the investigator. The category of "other" includes Native American, Hawaiian or other Pacific Islander, any other ethnic group, and "not applicable," the last of which is the way race or ethnic group was recorded in France.

‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

§ The presence of prediabetes was determined by investigators on the basis of available information (e.g., medical records, concomitant medication, and blood glucose variables) and in accordance with American Diabetes Association criteria.<sup>17</sup>

¶ Baseline lipid levels were reported for 1281 to 1301 participants per variable in the semaglutide group, and 645 to 649 participants per variable in the placebo group. The coefficient of variation is expressed as a percentage.

|| The coefficient of variation is expressed as a percentage.

\*\* A coexisting condition was a history of any of the following conditions, as reported at screening: dyslipidemia, hypertension, coronary artery disease, cerebrovascular disease, obstructive sleep apnea, impaired glucose metabolism, reproductive system disorders, liver disease, kidney disease, osteoarthritis, gout, or asthma or chronic obstructive pulmonary disease.

†† Data on polycystic ovarian syndrome include only female participants.

‡‡ Scores on the 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) are norm-based, transformed to a scale on which the 2009 general population of the United States has a mean score of 50 and a standard deviation of 10; higher scores indicate better quality of life. Baseline scores are reported for 1296 participants in the semaglutide group and 650 participants in the placebo group.

§§ Baseline scores on the Impact of Weight on Quality of Life–Lite Clinical Trials Version (IWQOL-Lite-CT; scores range from 0 to 100, with higher scores indicating better patient functioning) are reported for 1296 participants in the semaglutide group and 649 participants in the placebo group.

Figur 5: Pasientkarakteristika ved baseline i STEP 1-studien (hele populasjonen)

### Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I Innsendt modell er det mulig å velge mellom tre ulike pasientpopulasjoner: KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og prediabetes, KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og en tilleggssykdom, eller KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og høy risiko for å utvikle diabetes type 2 og høy risiko for kardiovaskulære sykdommer. Pasientkarakteristika til pasientpopulasjonene i modellen er hentet direkte fra STEP 1 studien og varierer utfra hvilken subgruppe man ønsker å anvende i sin analyse. Se Tabell 7 for relevante pasientkarakteristikk.

Tabell 7 Pasientkarakteristikk fra STEP1 studien anvendt i modellen

Pasientkarakteristikk	KMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> med prediabetes	KMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> og minst en vektrelatert følgesykdom	KMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> med prediabetes og høy risiko for kardiovaskulære sykdommer
Alder	48,54	47,45	48,12

KMI (kg/m <sup>2</sup> )	41,95	41,69	42,13
Høyde	167 cm	167 cm	167 cm
SBP (mmHg)	129,61	128,61	131,06
Total kolesterol (mg/dL)	196,13	193,78	204,30
HDL-kolesterol (mg/dL)	48,57	49,36	47,00
Gjennomsnittlig Hba1c ved T2DM	7,5 %	7,5 %	7,5 %
Triglyserid (mg/dL)	155,84	145,44	165,86
Andel med triglyserid ≥ 150 mg/dL	41,50 %	37,75 %	42,27 %
Andel røykere	12,61 %	11,38 %	13,78 %
Andel kvinner	71,48 %	75,05 %	74,58 %
Andel på lipidsenkende legemiddelbehandling	23,58 %	21,15 %	20,43 %
Andel på blodtrykksdempende legemiddelbehandling	30,71 %	30,01 %	30,64 %
Andel med normal glukosetoleranse	0 %	42,80 %	0 %
Andel med prediabetes*	100 %	55,09 %	100 %
Andel med type 2 diabetes	0 %	2,11 %**	0 %

\* Definert etter ADA-kriterier, 39-47 mmol/mol

\*\* Andelen pasienter med type 2 diabetes samsvarer ikke med eksklusjonskriteriet i STEP1-studien, og Legemiddelverket velger derfor å sette populasjonen med type 2 diabetes til null. Dette har ingen innvirkning på resultatet.

### Legemiddelverkets vurdering

STEP-studiene undersøkte effekt og sikkerhet av Wegovy i en bred pasientpopulasjon, og Novo Nordisk har derfor sendt inn flere post-hoc-subgruppeanalyser til metodevurderingen, der populasjonen er mer begrenset. I den helseøkonomiske modellen kan det velges mellom tre ulike populasjoner. I sin grunnanalyse har Novo Nordisk valgt subgruppen med KMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> med prediabetes.

I de nasjonale retningslinjene for behandling av diabetes benyttes begrepet «høy risiko for utvikling av T2D», hvor pasientene anbefales (svak anbefaling) å måle HbA1c årlig. Høy risiko for utvikling av T2D er definert som når et av følgende kriterier er oppfylt (9):

- Fastende glukose på 6,1-6,9 mmol/L (diabetes:7,0 mmol/l eller høyere), eller



- Glukoseverdi to timer etter inntak av 75 g glukose på 7,8-11,0 mmol/L (diabetes: 11,1 mmol/l eller høyere, eller
- HbA1c 42 – 47 mmol/mol (diabetes: 48 mmol/mol)

Dette skiller seg noe fra de amerikanske kriteriene for prediabetes (HbA1c 39-47 mmol/mol) som ble benyttet i STEP 1-studien, hvilket innebærer at en andel av subgruppen definert med prediabetes i STEP 1 ikke ville blitt klassifisert til å ha prediabetes eller høy risiko for utvikling av T2D basert på de aktuelle måleintervallene i norsk klinisk praksis. Til tross for at prediabetes er et begrep de fleste klinikere kan forholde seg til, er definisjonen av prediabetes mindre godt innarbeidet, og innspill fra norske medisinske fageksperter er at et slikt kriterium for å kvalifisere til vektsenkende behandling med Wegovy ikke vil være en hensiktsmessig avgrensning av pasientpopulasjonen.

Medisinske fageksperter fikk presentert pasientkarakteristika for alder, KMI, blodtrykk, kolesterol, kjønnsfordeling, etnisk bakgrunn, røykestatus og tidligere historikk med kardiovaskulær sykdom. Pasientene som er aktuelle å behandle i norsk klinisk praksis vil ha høy KMI, og en gjennomsnittlig KMI på i overkant av 40 kg/m<sup>2</sup> virker rimelig for de medisinske fagekspertene Legemiddelverket har kontaktet. Kjønnsfordelingen i STEP 1-studien var skjevfordelt med anslagsvis 70 % kvinner og 30 % menn. Både alder og kjønnsfordeling i STEP 1 anses å gjenspeile norske pasienter ifølge medisinske fageksperter. Dette støttes opp av tall for pasientpopulasjonen som i dag får legemidlene Mysimba og Saxenda til behandling av fedme på individuell stønad, og styrker studiepopulasjonens relevans for norsk klinisk praksis. Medisinske fageksperter vurderer at pasientpopulasjonen i STEP-studiene, og i aktuell subgruppe fremstår som representativ for den norske pasientpopulasjonen, men påpeker at det vil være en andel pasienter i norsk klinisk praksis som både har T2DM og sykkelig fedme.

Pasienter med T2DM ikke er belyst i dokumentasjonsgrunnlaget som benyttes i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har bedt Novo Nordisk om å utdype hvorfor STEP 2-studien ikke er inkludert i deres analyse. Novo Nordisk påpekte at det ville vært mulig å inkludere resultater fra STEP 2 i analysen, men at modellen er tilpasset fedme og er dårlig egnet til å vurdere kostnader og utfallsmål knyttet til diabetes. Mer spesifikt modelleres ikke kostnader, livskvalitet og forekomst av mikrovaskulære komplikasjoner ved T2DM. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at pasienter med T2DM primært behandles for denne diagnosen, og at de fleste med T2DM og fedme allerede kvalifiserer til å bruke semaglutid i form av legemiddelet Ozempic. Dette støttes av medisinske fageksperter Legemiddelverket har kontaktet. Basert på innsendt dokumentasjon kan Legemiddelverket ikke vurdere om behandling med Wegovy er kostnadseffektiv hos pasienter med sykkelig fedme og samtidig T2DM.

Pasientpopulasjonen i STEP 1-studien med påfølgende post-hoc-subgruppeanalyser er tilstrekkelig overførbar til norsk klinisk praksis, og Legemiddelverket legger denne populasjonen til grunn i metodevurderingen. Novo Nordisk har i sin grunnanalyse innskrenket pasientpopulasjonen til å kun omfatte pasienter med KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og prediabetes. Dette er strengere kriterier enn dagens retningslinjer for fedmekirurgi og for å oppfylle kriteriene for vektsenkende behandling på individuell stønad (§ 3). Helsedirektoratet har tidligere vurdert at pasienter med KMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> eller pasienter med KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og minst en vektrelatert tilleggssykdom eller en tilleggslidelse som øker risikoen for alvorlig fedmerelatert sykdom anses å oppfylle alvorlighetskriteriet etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 1b. Medisinske fageksperter Legemiddelverket har kontaktet mener et absolutt krav om prediabetes ikke er et hensiktsmessig kriterium for å kvalifisere til vektsenkende behandling med Wegovy. Legemiddelverket mener relevant populasjon for denne metodevurderingen er pasientpopulasjonen som i dag oppfyller Helsedirektoratets krav til legemiddelbehandling av fedme på § 3. Denne populasjonen inkluderer også pasienter med KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og prediabetes.

Legemiddelverket endrer derfor pasientpopulasjon fra pasienter med KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og prediabetes (Novo Nordisk sin grunnanalyse), til pasienter med KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og med minst én vektrelatert følgesykdom i sin analyse (Legemiddelverkets analyse).

## 3.2 Intervensjon

### Norsk klinisk praksis

Wegovy forventes dosert i henhold til godkjent preparatomtale i norsk klinisk praksis. Wegovy leveres i ferdigfylte penner som settes subkutan, og pasienten kan administrere legemiddelet selv. Startdosen er 0,25 mg ukentlig, og følger videre en doseopptrappingsplan som skissert i Tabell 8. Vedlikeholdsdosen er 2,4 mg en gang per uke.

Tabell 8: Doseopptrapping Wegovy (Wegovy) (6)

Doseopptrapping	Ukentlig dose
Uke 1–4	0,25 mg
Uke 5–8	0,5 mg
Uke 9–12	1 mg
Uke 13–16	1,7 mg
<b>Vedlikeholdsdose</b>	<b>2,4 mg</b>

Medisinske fagekspert poengterer viktigheten av at Wegovy vil være et supplement til livsstilsendring, og ikke er tenkt å brukes alene. Dette fremkommer også i godkjent indikasjon. Det er viktig med tett oppfølging av pasienter som bruker Wegovy for vektnedgang og vektkontroll for å støtte opp under livsstilsendringen.

Det er usikkert hvor lenge behandling med Wegovy vil pågå i norsk klinisk praksis. I en artikkel fra flere norske medisinske fagekspert på fedmeområdet påpekes det at det er stor sannsynlighet for at mange pasienter vil bruke Wegovy for vektkontroll over lang tid (21). Medisinske fagekspert Legemiddelverket har konferert med bekrefter dette, og legger til at behandling med Wegovy vil fortsette så lenge pasientene har tilstrekkelig effekt og ikke opplever u håndterlige bivirkninger. En medisinske fagekspert påpeker at behandlingen kun har effekt på vektkontroll når den er i bruk, og skal man beholde effekt blir behandlingen dermed «livslang». Utvidet studiefase av STEP 1-studien viser at seponering av Wegovy medfører betydelig vektoppgang, selv om vektøkningen ikke kom opp i vekt ved baseline (14). Ifølge medisinske fagekspert vil om lag 10-25 % av pasientene seponere Wegovy hvert år.

For refusjon av Saxenda (liraglutid) er det et krav at effekten over en viss tidsperiode er av klinisk betydning (minst 5 % vektnedgang fra utgangsvekt). Medisinske fagekspert ble spurt om det vil være relevant å se til en slik stoppregel ved bruk av Wegovy. Medisinske fagekspert har gitt innspill på at det kan være hensiktsmessig å ta i bruk en stoppregel der Wegovy bør seponeres dersom ikke fem prosent vektnedgang oppnås etter en tidsperiode på tre-fire måneder på vedlikeholdsdosen. En medisinske fagekspert understreker at det vil være lite relevant å begrense bruken til en viss tidsperiode, slik det er gjort i NICE sin vurdering av Wegovy (22).

**Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Intervensjonen i STEP 1 var Wegovy 2.4 mg som ukentlig injeksjon i tillegg til livsstilsintervensjon. Livsstilsintervensjonen, som var den samme i intervensjonsarmen som i komparatorarmen, omfattet månedlig veiledning for kosthold, et daglig kaloriunderskudd på 500 kcal, samt 150 minutter fysisk aktivitet i uka. Pasientene skulle notere matinntak og fysisk aktivitet i notatbok eller via en app for å lettere kunne evaluere intervensjonen underveis. Wegovy ble administrert etter en opptrappingsplan på 16 uker til en vedlikeholdsdose på 2.4 mg ukentlig.

Pasientene ble behandlet med Wegovy i 68 uker. Av 1961 randomiserte pasienter (1306 i Wegovyarmen og 655 i placeboarmen) gjennomførte 94,3 % behandlingen. 223 pasienter seponerte behandling i Wegovyarmen før studieslutt, hvorav 91 av tilfellene skyldtes bivirkninger.

STEP 5 undersøkte effekt over 2 år. Data fra STEP 5 er ikke publisert, men Novo Nordisk har sendt inn resultater fra en presentasjon av data fra studien. Av 304 randomiserte pasienter var det 132 av 152 i Wegovyarmen (86.8 %) som fullførte behandlingen. I placeboarmen fullførte 111 av 152 (73.0 %) behandlingen.

Et sentralt moment knyttet til effekt er hva som skjer med pasientene etter seponering av Wegovy. Dokumentasjon fra studien STEP 4 (17) kan bidra til mer innsikt i dette. Studien undersøkte forskjellen mellom to grupper pasienter, der alle (n = 902) fikk Wegovy fra start, og startet på doseeskalering. Etter 20 ukers behandling med Wegovy ble pasienter som nådde vedlikeholdsdosen på 2.4 mg Wegovy (n = 804) randomisert 2:1. Den ene gruppen (n = 535) fortsatte behandling med Wegovy frem til uke 68, mens den andre (n = 268) byttet til placebo. Studien var dobbeltblindet, og i begge armer var livsstilsintervensjon en del av behandlingen. Gjennomsnittlig vekttap for hele gruppen fra 0 til 20 uker var – 10.6 %. Gjennomsnittlig endring i vekt fra 20 til 68 uker var – 7.9 % for Wegovygruppen og + 6.9 % for pasienter som byttet til placebo. Pasienter som fortatte å få Wegovy etter 20 uker gikk altså ytterligere ned i vekt, mens pasienter som seponerte Wegovy gikk opp igjen i vekt. Riktignok var ikke den prosentvise vektoppgangen like stor som den initiale vektnedgangen fra 0-20 uker. Legemiddelverket har også fått tilgang på data fra Novo Nordisk på pasienter som deltok i STEP 1-studien og som ble fulgt opp etter seponering av behandling i den kliniske studien. På samme måte som i STEP 4, viser disse dataene at pasienter går opp igjen i vekt etter seponering av behandling med Wegovy.

**Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)**

Wegovy administreres i tillegg til fysisk aktivitet og kalorireduert diett. Basert på data fra STEP 1 studien er det inkludert en andel pasienter som ikke vil respondere på behandlingen. Behandlingslengden er i Novo Nordisk sin grunnanalyse satt til 3 år, men det er mulig å øke behandlingslengden opp til 6 år i modellen. Stoppregel for pasienter som ikke responderer på behandlingen er inkludert. Stoppregelen anvendes på pasienter som ikke oppnår  $\geq 5\%$  vektnedgang etter 28 uker med behandling, altså pasienter som har mottatt Wegovy vedlikeholdsdose i 12 uker og etter 2 sykluser i modellen. For å fastslå hvilken andel av pasientene som ikke responderer blir en ikke-respons sannsynlighet anvendt i modellens 3. syklus, se Tabell 9. Data for andelen pasienter som ikke responderer er hentet fra STEP 1. Pasienter som ikke responderer på behandlingen, vil gå over til komparatorarmen (fysisk aktivitet og kalorireduert diett) i modellen.

Tabell 9 Ikke-respons sannsynlighet for de ulike subgruppene inkludert i helseøkonomisk modell.

Table 42: Likelihood of non-response observed in STEP 1 base case and other subgroups

	Semaglutide 2.4 mg		Source
	Mean	SEM	
Base case: BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> and prediabetes			
Trial product, week 28	19.7%	2.1%	Appendix G 14.8
BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> prediabetes and high-risk of CVD			
Trial product, week 28	20.5%	2.4%	Appendix G 14.8
BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> $\geq$ 1 co-morbidity			
Trial product, week 28	18.9%	1.5%	Appendix G 14.8

### Legemiddelverkets vurdering

Etter innspill fra medisinske fageksperter mener Legemiddelverket at Wegovy vil doseres som angitt i godkjent preparatomtale. Det er et viktig poeng at Wegovy vil være et supplement til livsstilsendring, og ikke er tenkt å brukes alene. Videre påpekes det av medisinske fageksperter at det vil være relevant å evaluere effekt fortløpende, og ved manglende klinisk relevant effekt (dvs. < 5 % vektnedgang) bør behandlingen seponeres. Legemiddelverket godtar derfor at en stoppregel for non-respondere inkluderes i modellen, til tross for at dette ikke er beskrevet i preparatomtalen til Wegovy. Dette må reflekteres i eventuelle vilkår knyttet til mulig refusjonsberettiget bruk. Det har stor innvirkning på kostnadseffektiviteten i Novo Nordisk grunnanalyse at man inkluderer denne stoppregelen. Å slå stoppregelen av øker IKER med om lag █████ NOK i Novo Nordisk sin grunnanalyse. En inkludering/ekskludering av stoppregelen i Legemiddelverkets analyse har liten innvirkning på IKER.

Et vesentlig usikkerhetsmoment knyttet til intervensjonen er hvor lenge pasienter med fedme vil behandles med Wegovy. Preparatomtalen angir ingen rammer for behandlingens lengde, og studieresultater er bare tilgjengelige for omtrent to års behandling med Wegovy. Studieresultater fra STEP 1, STEP 4 og innspill fra norske medisinske fageksperter tyder på at effekten på vektkontroll vil avta raskt etter seponering av Wegovy, og at vekten gradvis vil øke igjen. Det er velkjent at en klinisk relevant vektnedgang hos pasienter med fedme vil kunne medføre gunstige effekter på både metabolske og vektrelaterte risikofaktorer (8, 23, 24). Det er imidlertid usikkert hvordan risikoen påvirkes dersom pasienten går opp igjen i vekt kort tid etter et initialt vekttap. En utvidet studiefase av STEP 1 der et utvalg pasienter i begge studiearmene seponerte behandling (inkludert livsstilstiltakene) viste at seponering av behandling reverserte effektene av Wegovy (vekt, KMI, blodtrykk, HbA1C og lipidprofil) som ble observert under behandlingsperioden. De samme effektene kunne også observeres i placeboarmen, etter seponering av livsstilstiltak(14). I dialog med medisinske fageksperter har Legemiddelverket fått innspill på at behandling av fedme potensielt krever livslang behandling, gitt at fedme er en kronisk tilstand. Siden seponering av Wegovy fører til vekt oppgang vil det for mange pasienter kunne være utfordrende å stoppe på behandlingen.

Legemiddelverket vurderer at varighet av behandling med Wegovy i norsk klinisk praksis vil være betydelig lengre sammenlignet med hva som er undersøkt i de kliniske studiene som danner

dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen. Legemiddelverket ønsket derfor opprinnelig å utforske betydningen av å modellere behandling over en lengre tidsperiode til tross for at studiedata er av kortere varighet. Behandlingslengden er i Novo Nordisk sin grunnanalyse satt til 3 år, men det er mulig å øke behandlingslengden opp til 6 år i modellen. Novo Nordisk viser resultater av en endring fra 3 til 6 år i en scenarioanalyse. I denne scenarioanalysen estimeres behandlingseffekten sett i uke 68 i STEP 1 å vedvare i syklus 7, 8 og 9 (år 4, 5 og 6 med behandling), og det antas ingen seponering fra år 3 til år 6. Legemiddelverket anser denne antagelsen som svært usikker. Hvorvidt nedgangen i vekt (behandlingseffekten) opprettholdes over tid, er ikke kjent. Ved behandling med Wegovy oppnår de fleste pasienter en vektneidgang før de når en platåfase i overkant av ett år etter behandlingsstart. Videre er det usikkert hvor stabil vekten holder seg, og om pasienter vil kunne gå gradvis opp i vekt igjen, gitt de fysiologiske mekanismene som ligger bak energiregulering og regulering av kroppsvekt. Effekten er også vist hos pasienter som fikk tett oppfølging i forbindelse med livsstils- og kostholdsendringer. Legemiddelverket mener det er lite trolig at en tilsvarende oppfølging er overførbar til, og gjennomførbar i norsk klinisk praksis over lang tid. Ved seponering av livsstiltak og / eller legemiddelbehandling med Wegovy reverseres flere av de observerte helseeffektene i løpet av kort tid.

Legemiddelverket godtar Novo Nordisks hovedscenario med en behandlingstid på 3 år til tross for at behandling med Wegovy i norsk klinisk praksis sannsynligvis vil foregå over en lengre periode. Vi mener at denne analysen er den mest informative i denne sammenhengen ettersom den baserer seg i størst grad på observasjoner fra STEP programmet. Modellering over 6 år, som er et mulig valg, vurderes å være svært usikker og mindre plausibel gitt sterke antagelser som ligger til grunn til tross for begrenset kunnskap om effekt over tid. Dersom forutsetningen om at vekten holder seg stabil over tid etter at platåfasen er nådd på behandlingen ved Wegovy, vil lengre behandlingstid kunne gi økt nytte i form av en lavere KMI over tid og dertil redusert risiko for utvikling av fedmerelaterte hendelser og følgesykdommer. Samtidig vil imidlertid behandlingstid fortsette å påløpe. I fravær av kunnskap om hvordan forholdet mellom nytte og kostnader vil utvikle seg over tid, er det vanskelig å si hvordan kostnadseffektiviteten påvirkes av behandlingstid. Modellering med 6 års behandlingstid øker IKER i Novo Nordisks analyse. I Legemiddelverket sin analyse har valg av behandlingstid mindre betydning på IKER, og 6 års behandlingstid vil derfor heller ikke presenteres i en scenarioanalyse.

### 3.3 Komparator

#### Norsk klinisk praksis

Livsstiltak er grunnleggende i all vektreduserende behandling og er førstelinjebehandling i norsk klinisk praksis i dag. Utover dette er legemidler for vektkontroll og fedmekirurgi behandlingstilbud for pasienter med sykkelig fedme. Medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at legemidler for vektkontroll og vektneidgang i hovedsak vil forsøkes før fedmekirurgi siden behandling med legemidler er en mindre invasiv metode som medfører mindre risiko.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Sammenlikningsalternativet i de kliniske studiene STEP 1 og STEP 5 var livstilsendringer i kombinasjon med placebobehandling gitt som ukentlig injeksjon (tilsvarende dosering som for Wegovy).

I en tilleggsanalyse er sammenlikningsalternativet liraglutid i daglige injeksjoner, hentet fra STEP 8-studien.

**Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)**

I innsendt modell er komparatorarmen kalorireduert diett og fysisk aktivitet. Det er ikke knyttet noen kostnader til legemiddelbehandling av fedme i komparatorarmen.

**Legemiddelverkets vurdering**

Basert på innspill medisinske fagekspertter anser Legemiddelverket at dagens mest brukte legemidler, Saxenda og Mysimba, i stor grad vil bli erstattet av Wegovy. Ettersom disse ikke er metodevurdert, skal analysen ifølge legemiddelverkets retningslinjer gjøres mot placebo eller best supportive care. Legemiddelverket har i kapittel 1.4.3 fastslått at relevant komparator for denne metodevurderingen er livsstilsendringer alene.

Legemiddelverket godtar komparator brukt i innsendt analyse for å vurdere kostnadseffektiviteten av Wegovy som tillegg til diett med redusert kaloriinntak og økt fysisk aktivitet.

Novo Nordisk har også levert en tilleggsanalyse med liraglutid som komparator. Legemiddelverket vil ikke belyse den aktuelle tilleggsanalysen annet enn hva som kommer frem i kap. 3.4.

## 3.4 Utfallsmål

### 3.4.1 Effekt

**Innsendt klinisk dokumentasjon**

Data for behandlingseffekten av Wegovy er hentet fra STEP 1 (med data opptil 68 uker) og STEP 5 (med data opptil 104 uker), og har prosentvis endring i vekt fra baseline, samt andel som oppnådde et vekttap 5 % som primære utfallsmål. I tillegg undersøkes andel som oppnår høyere prosentvise vekttap samt effekt på glykemisk status, blodtrykk og lipidprofil. En tilleggsanalyse henter effektdata fra STEP 8, en direkte sammenlignende studie mellom Wegovy og liraglutid (Saxenda).

Novo Nordisk viser for de fleste utfallsmål både «treatment policy estimand» og «trial product estimand». Førstnevnte representerer en tilnærmet intention-to-treat analyse, dvs. undersøker hva behandlingseffekten er for alle pasienter inkludert i studien uavhengig av om pasientene slutter med tildelt behandling, eller benytter annen behandling («rescue medication») underveis i studieperioden. «Trial product estimand» undersøker derimot hva behandlingseffekten ville vært dersom alle pasienter hadde fortsatt på tildelt randomisert behandling akkurat som tiltenkt gjennom studieperioden (25). Det er i hovedsak treatment policy estimand som rapporteres i studiene. I kapittelet under fremstilles effekt fra hele populasjonen fra publiserte data, samt effektdata for den relevante subgruppen med sykkelig fedme.

***STEP 1 – placebokontrollert RCT, effekt av Wegovy med livsstilsendring sammenliknet med livsstilsendring alene***

STEP 1 var en randomisert placebokontrollert studie som undersøkte effekt av Wegovy over en periode på 68 uker. Begge studiearmer, Wegovy og placebo, skulle samtidig gjennomføre livsstiltiltak for kosthold og aktivitet (se kapittel 2).

## Resultater fra hele populasjonen i STEP 1.

Table 2. Coprimary, Confirmatory, and Selected Supportive Secondary and Exploratory End Points for the Treatment Policy Estimand.*					
End Point	Semaglutide (N=1306)	Placebo (N=655)	Difference between Semaglutide and Placebo (95% CI)†	Odds Ratio	P Value
<b>Coprimary end points assessed in the overall population</b>					
Percent body-weight change from baseline to wk 68	-14.85	-2.41	-12.44 (-13.37 to -11.51)		<0.001
Participants with body-weight reduction ≥5% at wk 68 — %‡	86.4	31.5		11.2 (8.9 to 14.2)	<0.001
<b>Confirmatory secondary end points assessed in the overall population</b>					
Participants with body-weight reduction ≥10% at wk 68 — %‡	69.1	12.0		14.7 (11.1 to 19.4)	<0.001
Participants with body-weight reduction ≥15% at wk 68 — %‡	50.5	4.9		19.3 (12.9 to 28.8)	<0.001
<b>Change from baseline to wk 68</b>					
Waist circumference — cm	-13.54	-4.13	-9.42 (-10.30 to -8.53)		<0.001
Systolic blood pressure — mm Hg	-6.16	-1.06	-5.10 (-6.34 to -3.87)		<0.001
SF-36 physical functioning score	2.21	0.41	1.80 (1.18 to 2.42)		<0.001
IWQOL-Lite-CT physical function score	14.67	5.25	9.43 (7.50 to 11.35)		<0.001
<b>Supportive secondary end points assessed in the overall population§</b>					
Participants with body-weight reduction ≥20% at wk 68 — %‡	32.0	1.7		26.9 (14.2 to 51.0)	
<b>Change from baseline to wk 68</b>					
Body weight — kg	-15.3	-2.6	-12.7 (-13.7 to -11.7)		
Body-mass index	-5.54	-0.92	-4.61 (-4.96 to -4.27)		
Glycated hemoglobin — percentage points	-0.45	-0.15	-0.29 (-0.32 to -0.26)		
Fasting plasma glucose — mg/dl	-8.35	-0.48	-7.87 (-9.04 to -6.70)		
Diastolic blood pressure — mm Hg	-2.83	-0.42	-2.41 (-3.25 to -1.57)		
<b>Lipid levels, ratio of wk 68 value to baseline¶</b>					
Total cholesterol	0.97	1.00	0.97 (0.95 to 0.98)		
HDL cholesterol	1.05	1.01	1.04 (1.02 to 1.05)		
LDL cholesterol	0.97	1.01	0.96 (0.94 to 0.98)		
VLDL cholesterol	0.78	0.93	0.84 (0.81 to 0.87)		
Free fatty acids	0.83	0.93	0.89 (0.83 to 0.94)		
Triglycerides	0.78	0.93	0.84 (0.81 to 0.87)		
C-reactive protein, ratio of wk-68 value to baseline¶	0.47	0.85	0.56 (0.51 to 0.61)		

Figur 6: Resultater for primære og utvalgte sekundære endepunkter fra STEP 1-studien (13).

\* The treatment policy estimand assesses treatment effect regardless of treatment discontinuation or rescue intervention; see Table S2 for corresponding data for the estimand (which assessed treatment effect assuming all participants adhered to treatment and did not receive rescue intervention). Continuous end-point analyses were conducted with the use of the analysis-of-covariance method, with randomized treatment as a factor and baseline end-point value as a covariate and a multiple imputation approach for missing data. 15 Analyses of categorical end points were conducted with the use of logistic regression, with the same factor and covariate.

† The difference is the estimated difference between the groups except in the case of lipid and C-reactive protein levels, for which the comparison is the ratio of values for semaglutide to those for placebo.

‡ Denominators for the percentages of participants observed to have body-weight reduction of ≥5%, ≥10%, ≥15%, and ≥20% at week 68 are the numbers of participants for whom data were available at the week 68 visit — 1212 participants in the semaglutide group and 577 participants in the placebo group.

§ Supportive secondary and exploratory end point analyses were not adjusted for multiplicity, and P values are therefore not reported for these end points.

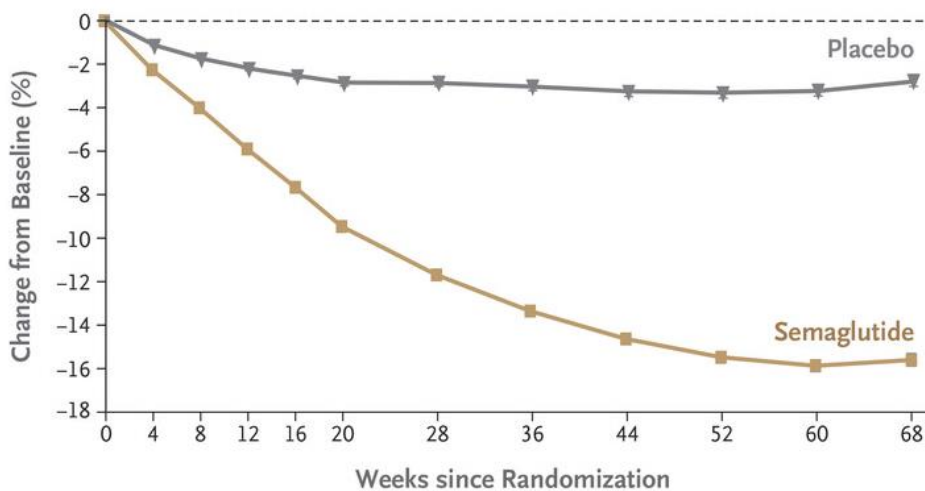
¶ Ratios to baseline and corresponding baseline values were log-transformed before analysis.

|| The exploratory end point in the prediabetes subpopulation was assessed in 593 participants in the semaglutide group and in 263 in the placebo group.

\*\* The percentage-point change in glycated hemoglobin was not a prespecified end point.

Da effekt mellom behandlingsarmene ble undersøkt etter 68 uker, var gjennomsnittlig endring i kroppsvekt på -14.9 % og -2.4 % for henholdsvis Wegovy og placebo. Dette utgjorde en statistisk signifikant placebojustert vekt nedgang på -12.4 prosentpoeng (95 % KI: -13.4 til -11.5). Viktige sekundære endepunkt som minst 5, 10 og 15 % vekt nedgang samt endring i midjemål og blodtrykk viste alle en signifikant forskjell i favør av Wegovy sammenliknet med placebo.

### Body Weight Change from Baseline by Week, Observed In-Trial Data



No. at Risk

	0	4	8	12	16	20	28	36	44	52	60	68
Placebo	655	649	641	619	615	603	592	571	554	549	540	577
Semaglutide	1306	1290	1281	1262	1252	1248	1232	1228	1207	1203	1190	1212

Figur 7: Endring i kroppsvekt (i %) fra baseline til 68 uker fra STEP 1-studien (13).

### Resultater fra aktuell subgruppe med sykkelig fedme (KMI $\geq 40$ kg/m<sup>2</sup> eller med KMI $\geq 35$ kg/m<sup>2</sup> og med minst én vektrelatert følgesykdom)

Table 1: Percentage change from baseline estimate - Body weight (kg) - trial 4373 - subgroup: Baseline BMI  $\geq 35$  with  $\geq 1$  co-morbidity - full analysis set

Estimand	At week		Sema 2.4 mg	Placebo
Hypothetical	Week 28	Subjects in subgroup (N)	655	338
		Non-missing at visit (N)	561	276
		LS Mean (SD)	-11.31 (5.445)	-2.86 (5.465)
	Week 68	Subjects in subgroup (N)	655	338
		Non-missing at visit (N)	476	222
		LS Mean (SD)	-15.93 (9.016)	-2.65 (9.204)

Figur 8: Endring i kroppsvekt (%) fra baseline fra STEP 1-studien for pasienter med KMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> eller med KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og med minst én vektrelatert følgesykdom). Trial product estimand. Kilde: Novo Nordisk

Ved innvilgelse av markedsføringstillatelse kommenterte EMA på en observert effektforskjell i STEP 1 studien mellom menn og kvinner. Begge gruppene oppnådde likevel en klinisk relevant effekt på vekt, dvs. en placebojustert vekt nedgang på henholdsvis 8 % for menn og 14 % for kvinner (26). Den



observerte forskjellen i effekt kunne ikke forklares av forskjeller i vekt ved baseline eller «exposure differences». Lignende forskjeller ble observert i STEP 2 og STEP 4 studiene, men ikke i STEP 3 studien.

### STEP 1 – utvidet studiefase, effekt av behandlingsseponering

Etter fullført 68 ukers studieperiode i STEP 1 kunne pasienter fra begge studiearmene gå inn i en utvidet studiefase («STEP 1 extension phase») (14). Denne delen av studien undersøkte effekten av 52 ukers behandlingsseponering for pasienter fra behandlingsarmen og kontrollarmen (se kapittel 2).

	Baseline (week 0)		Week 68				Week 120					
	Semaglutide arm		Placebo arm		Semaglutide arm		Placebo arm		Semaglutide arm		Placebo arm	
	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean	N	Mean
Body weight (kg), mean ± SD	228	105.6 ± 21.8	99	105.4 ± 25.6	228	87.5 ± 21.4	99	103.2 ± 25.6	197	99.0 ± 22.5	93	105.5 ± 26.2
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ), mean ± SD	228	37.6 ± 7.0	99	37.7 ± 8.0	228	31.2 ± 7.2	99	36.9 ± 8.0	197	35.0 ± 7.1	93	37.6 ± 8.2
Systolic blood pressure (mmHg), mean ± SD	228	129 ± 14	99	130 ± 15	228	121 ± 14	99	128 ± 13	197	131 ± 15	93	132 ± 15
Diastolic blood pressure (mmHg), mean ± SD	228	81 ± 10	99	80 ± 10	228	78 ± 11	99	79 ± 9	197	82 ± 10	93	81 ± 11
HbA1c (%), mean ± SD	228	5.7 ± 0.3	99	5.7 ± 0.3	227	5.2 ± 0.3	98	5.5 ± 0.4	196	5.6 ± 0.3	91	5.7 ± 0.5
Lipid levels (mg/dl), geo mean (CV%) <sup>a</sup>												
Total cholesterol	227	193.4 (18.4)	97	194.8 (19.4)	228	184.6 (20.9)	99	194.9 (19.7)	195	191.4 (19.7)	92	193.4 (20.2)
HDL cholesterol	227	49.3 (23.9)	97	48.9 (26.8)	228	52.8 (23.8)	99	50.1 (26.2)	193	53.1 (26.2)	92	49.4 (25.2)
LDL cholesterol	227	113.4 (29.4)	97	113.7 (27.2)	228	108.2 (32.0)	99	115.0 (32.8)	194	108.5 (30.4)	92	108.8 (33.4)
VLDL cholesterol	227	25.5 (44.7)	97	25.9 (54.1)	228	18.6 (49.1)	99	23.4 (52.4)	194	23.5 (52.7)	92	27.4 (56.4)
Triglycerides	227	131.1 (46.5)	97	132.7 (53.7)	228	95.7 (50.1)	99	119.4 (51.9)	194	122.4 (57.3)	92	140.8 (57.7)
C-reactive protein (mg/L), geo mean (CV%)	228	2.95 (170.1)	98	3.08 (112.8)	228	1.28 (211.6)	99	2.69 (142.9)	195	1.83 (183.9)	93	2.65 (152.2)

Note. Data are for the ExAS from the in-trial period. Abbreviations: CV, coefficient of variation; ExAS, extension analysis set; geo, geometric; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; N, number of participants in the ExAS; SD, standard deviation; VLDL, very-low-density lipoprotein.<sup>a</sup> Free fatty acids are not reported because of different fasting requirements in the main phase (weeks 0-68) and the extension phase (weeks 75-120).

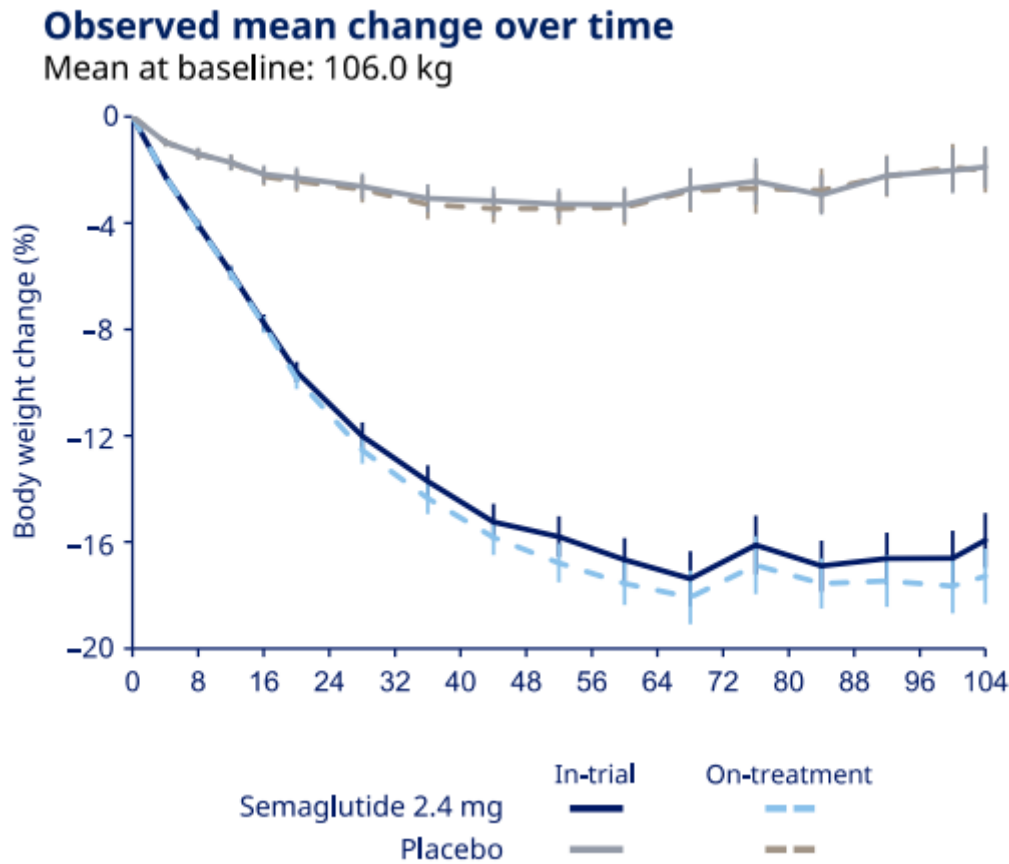
Figur 9: Resultater fra utvidet fase av STEP 1-studien, kroppsvekt, BMI, kardiovaskulære risikofaktorer og glukosemetabolisme ved baseline i STEP 1, ved avsluttet studieperiode (68 uker) og avsluttet utvidet fase (etter 120 uker).

Den utvidede studiefasen undersøkte hvordan behandlingsseponering påvirker kroppsvekt, KMI og en rekke kardiovaskulære og metabolske risikofaktorer. Resultatene er oppsummert i Figur 9 og viser resultater fra baseline (studiestart STEP 1), etter 68 uker (slutten av STEP 1 hovedfase) og 120 uker (slutten av STEP 1 utvidet fase). 52 uker etter seponering av Wegovy og livsstiltiltak hadde pasientene i studien gått opp igjen i vekt og BMI hadde økt. Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg, ± SD) i Wegovyarmen var 105.6±21.8 ved baseline, 87.5 ± 21.4 etter 68 uker med Wegovy og 99.0 ± 22.5 etter 120 uker (52 uker etter behandlingsseponering). Blodtrykk og HbA1c økte, og lipidprofilen ble endret i en ugunstig retning. Seponering av behandling reverserte altså flere av de gunstige effektene av Wegovy. De samme effektene kunne også observeres i placeboarmen, der fravær av behandling (livsstiltiltak) bidro til reversering av flere gunstige helseeffekter. Da effekt i placeboarmen var mye mindre etter 68 uker, ble imidlertid ikke utslagene etter seponering like store.

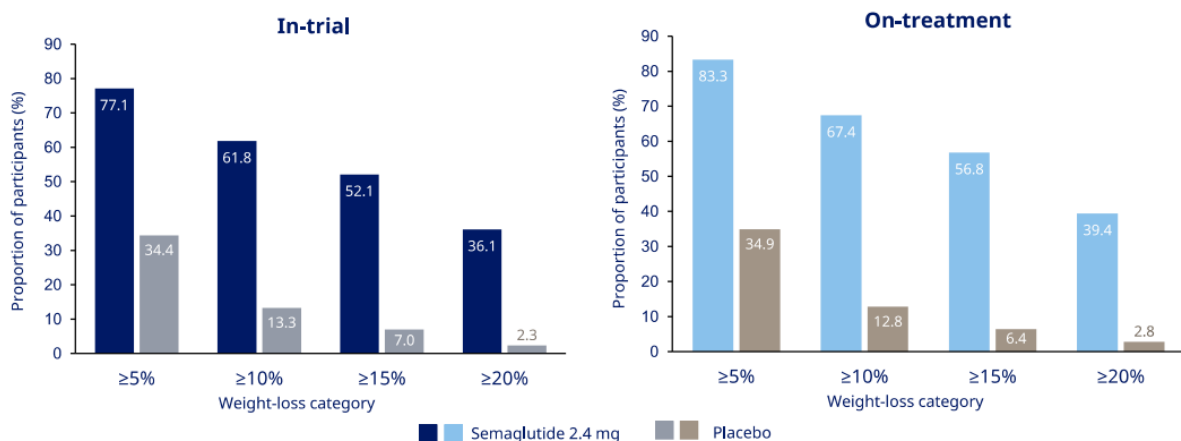
### STEP 5 – effekt og sikkerhet over to år

Studien målte effekt av Wegovy 2.4 mg mot placebo over en periode på 2 år (104 uker). Begge studiearmene mottok månedlig livsstilsrådgivning for kaloriunderskudd på 500 kcal/dag og 150 aktivitetsminutter i uka, og deltagerne førte dagbok over matinntak og fysisk aktivitet.

Resultater fra studien er foreløpig ikke publisert. Novo Nordisk har sendt inn resultater fra en presentasjon av data fra studien. STEP 5 studien hadde en stor del manglende data ved uke 68 (30 %), begrunnet med coronapandemien i 2020. Disse manglende dataene ble ikke imputert, og det ble antatt at årsaken til manglende data var tilfeldig («missing at random»).



Figur 10: Endring i kroppsvekt (i %) fra baseline til 104 uker. Kilde: Innsendt dokumentasjon fra Novo Nordisk: Garvey W.T., et al. Presented at the 39th Annual Meeting of The Obesity Society (TOS) held at ObesityWeek, virtual meeting, November 1-5, 2021



Figur 11: Andel pasienter som oppnådde et vekttap på minst 5, 10, 15 og 20 % etter 104 ukes behandling med Wegovy og placebo. Kilde: Innsendt dokumentasjon fra Novo Nordisk: Garvey W.T., et al. Presented at the 39th Annual Meeting of The Obesity Society (TOS) held at ObesityWeek, virtual meeting, November 1-5, 2021

Resultater fra STEP 5 viser at pasienter i Wegovyarmen oppnådde et signifikant større vekttap enn pasienter i placeboarmen. Figur 8 viser også at en stor andel pasienter i Wegovyarmen oppnådde et

stort prosentvis vekttap, og at denne andelen var større sammenlignet med i placeboarmen. Over 50 % gikk ned minst 15 % i vekt, og 1/3 gikk ned minst 20 % i vekt i Wegovyarmen.

Innsendte studiedata fra STEP 5 for endepunkter som inkludert livvidde, blodtrykk, CRP, HbA1C, fastende blodsukker og triglyserider viste også en statistisk signifikant forskjell i Wegovys favør.

### **STEP 8 – H2H-studie Wegovy og liraglutid (Saxenda)**

Studien sammenliknet Wegovy med liraglutid (Saxenda) med utfallsmål som endring i vekt, blodtrykk, kolesterol og glykemisk status. Novo Nordisk har ikke utført subgruppeanalyser for denne studien, da dette ikke var mulig på grunn av lavere pasientantall (n = 253). Da effekt mellom behandlingsarmene ble undersøkt etter 68 uker var gjennomsnittlig endring av kroppsvekt -15.8 % og -6.4 % for pasienter som fikk henholdsvis Wegovy og liraglutid. Dette utgjorde en statistisk signifikant forskjell på -9.4 prosentpoeng (95 % KI: -12.0 til -6.8). Flere viktige sekundære endepunkter (endring i livvidde, kolesterolnivå, LDL, triglyserider, HbA1C, fastende blodsukker og CRP viste også en signifikant forskjell i Wegovys favør.

### **Innsendt modell:**

Den helseøkonomiske modellen er en Markov-kohortmodell med mange forskjellige helsetilstander som skal modellere komplikasjoner relatert til fedme og overvekt. I modellen fanges behandlingseffekten av Wegovy vs. placebo opp via endringer i KMI, systolisk blodtrykk, lipider (total og HDL-kolesterol) og reversering av prediabetes til midlertidig normal glukosetoleranse. Disse kliniske surrogatendepunktene anvendes deretter i en rekke risikoligninger for å beregne hendelsesrater eller overgangssannsynligheter i modellen. Behandling med Wegovy sees dermed på som forebyggende og er forventet å forsinke opptreden av vektrelaterte komplikasjoner og spesielt type 2 diabetes.

Følgende helsetilstander er modellert basert på risikoligninger og inkludert i modellen:

1. Ingen komorbiditet
2. Prediabetes
3. Midlertidig reversert prediabetes
4. Type 2 diabetes
5. Post akutt koronarsyndrom
6. Post slag
7. Post akutt koronarsyndrom + post slag
8. Post slag + type 2 diabetes
9. Post akutt koronarsyndrom + type 2 diabetes
10. Post akutt koronarsyndrom + post slag + type 2 diabetes
11. Kreft
12. Kreft + type 2 diabetes
13. Kreft + post slag
14. Kreft + post akutt koronarsyndrom
15. Kreft + post akutt koronarsyndrom + type 2 diabetes
16. Kreft + post akutt koronarsyndrom + post slag
17. Kreft + post slag + type 2 diabetes
18. Kreft + post akutt koronarsyndrom + post slag + type 2 diabetes
19. Død

### **Behandlingseffekt**

Novo Nordisk antar følgende lineære sammenheng for behandlingseffekt: En enhets reduksjon i vekt antas å ha samme reverserende effekt som en enhets økning i vekt på sannsynligheten for en

komplikasjon. Det er også antatt at endring i vekt har en umiddelbar effekt på risikoen for komplikasjoner.

#### Behandlingslengde

I Novo Nordisk sin grunnanalyse er behandlingens lengde satt til 3 år og effekten av Wegovy på vekt nedgang er basert på studiedata fra STEP 1 og STEP 5 studien. Siden STEP 1 kun har en varighet på 68 uker anvendes data fra denne studien til å informere modellen det første året. Deretter anvendes STEP 5. Dataene er anvendt på følgende måte i modellens ulike sykluser:

- Andre og tredje syklus (4 til 9 måneder med behandling): Prosentvis vektendring i uke 28 sammenlignet med behandlingsstart (baseline) fra STEP 1.
- Fjerde syklus (10, 11 og 12 måneder med behandling): Prosentvis vektendring i uke 68 sammenlignet med behandlingsstart (baseline) fra STEP 1.
- Femte og sjette syklus (år 2 og 3 med behandling): Her anvendes data fra STEP 5 studien som pågikk i 104 uker. I stedet for å sammenligne prosentvis endring fra baseline anvender man i disse to syklusene ratioen mellom prosentvis vektendring i uke 104 mot uke 68 i STEP 5.

Det antas ingen behandlingseffekt i første syklus, kun kostnader. Det er inkludert en per syklus diskontinueringsrate som er basert på digitalisering av en figur i STEP 1 sin studierapport (CSR). Novo Nordisk antar en lineær diskontinueringsrate slik at raten i syklus 6 er dobbelt så høy som i foregående.

Tabell 10 Per syklus behandlingens diskontinueringsrate i Novo Nordisks grunnanalyse.

Model cycle	Model year	Semaglutide 2.4 mg
Cycle 1	Year 1	0.0 %
Cycle 2	Year 1	5.8 %
Cycle 3	Year 1	8.5 %
Cycle 4	Year 1	10.4 %
Cycle 5	Year 2	16.6 %
Cycle 6	Year 3	33.1 %
Cycle 7+	Year 4+	100 %

I en scenarioanalyse med behandling i 6 år benyttes behandlingseffekten sett i uke 68 i STEP 1 også i modellering av syklus 7, 8 og 9 (år 4, 5 og 6 med behandling). Novo Nordisk legger til grunn at ingen slutter på behandlingen fra år 3 til år 6 i dette scenarioet.

#### Estimand

I sin grunnanalyse anvender Novo Nordisk trial product estimand i modellen. Dette begrunnes med at denne estimanden utelukker effekt av annen fedmebehandling, og gir et klinisk relevant bilde av effekten hvis alle pasientene holdt seg til behandling som beskrevet i studieprotokollen. Dette vil si at den antar at samtlige pasienter fullførte behandling eksakt som i protokollen, en «on-treatment» estimering. Trial product estimand er med andre ord behandlingseffekten uten konfunderende effekt av behandlingsavbrudd. Novo Nordisk beskriver at den kohorten som mottar Wegovy i modellen er et vektet gjennomsnitt av effekt på Wegovy hos de som responderte og effekten av diett og trening i full analysis set (FAS).

I en scenarioanalyse belyses treatment policy estimand der effekten hentes fra FAS i STEP 1 og 5 og avbrudd er basert på det som ble observert i studiene.

### Responder behandlingseffekt

Modellen har to behandlingseffektestimater

1. FAS<sup>6</sup> : alle pasientene som starter behandling tilordnes den effekten som ble observert i FAS
2. Responder-effekt: de som responderer på behandlingen tilordnes en effekt observert hos tidlig-responderer (studiedeltakere som oppnådde  $\geq 5$  % vektreduksjon etter uke 28), mens de som ikke responderer tilordnes effekten som ble observert i komparatorarmen. Stopp-regel er beskrevet ytterligere i kap 3.2.

Novo Nordisk brukte responder-effekt i sin grunnanalyse.

Behandlingseffekten av Wegovy modelleres som endringer i KMI, systolisk blodtrykk, lipider (total og HDL-kolesterol) og reversering av prediabetes til midlertidig normal glukosetoleranse. Disse kliniske surrogatendepunktene anvendes deretter i en rekke risikoligninger for å beregne hendelsesrater eller overgangssannsynligheter for komorbiditeter og dødelighet i modellen. Inputdata per syklus og behandlingsår for endringene i vekt, systolisk blodtrykk, lipider (total og HDL-kolesterol) og reversering av prediabetes belyses i tabellene under. Disse estimatene er basert på post hoc subgruppeanalyser og trial product estimand fra STEP 1 og STEP 5.

Prosentvis endring i vekt per syklus i modellen er vist under for populasjonen BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>  $\geq 1$  komorbiditet.

Tabell 11 Prosentvis vektendring i modellen for populasjonen med BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>  $\geq 1$  comorbidity, trial product estimand, i Novo Nordisks grunnanalyse.

Model cycle	Model year	Wegovy 2.4 mg - FAS		Diet exercise – FAS		Wegovy 2.4 mg – early responder	
		Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
<b>Base case: using combined STEP 1 and STEP 5 efficacy</b>							
Cycle 1	Year 1	0	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0
Cycle 2	Year 1	-11.31	0.21	<b>-2.86</b>	0.30	<b>-11.31**</b>	0.21
Cycle 3	Year 1	-11.31	0.21	<b>-2.86</b>	0.30	<b>-12.45</b>	0.21
Cycle 4	Year 1	-15.93	0.35	<b>-2.65</b>	0.50	<b>-17.46</b>	0.37
Cycle 5	Year 2	-15.23	0.35	<b>-1.90</b>	0.50	<b>-17.74</b>	0.37
Cycle 6	Year 3	-14.55	0.35	<b>-1.35</b>	0.50	<b>-18.02</b>	0.37
<b>Scenario: alternative efficacy in years 2 and 3 using on STEP 1 only</b>							
Cycle 5	Year 2	-15.93	0.35	-2.65	0.50	-17.46	0.37
Cycle 6	Year 3	-15.93	0.35	-2.65	0.50	-17.46	0.37

Values used in analysis are highlighted in bold; \*\*FAS efficacy with Wegovy 2.4 mg is always applied in Cycle 2; SEM – standard error of the mean

Gjennomsnittlig endring i systolisk blodtrykk fra baseline per modellsyklus er vist under.

<sup>6</sup> FAS full analysis set

Tabell 12 Gjennomsnittsendring i systolisk blodtrykk fra baseline for BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>  $\geq 1$  komorbiditet, trial product estimand, i Novo Nordisks grunnanalyse.

Model cycle	Model year	Wegovy 2.4 mg - FAS		Diet exercise – FAS		Wegovy 2.4 mg – early responder	
		Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
<b>Using combined STEP 1 and STEP 5 efficacy</b>							
Cycle 1	Year 1	0	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0
Cycle 2	Year 1	-5.60	0.49	<b>0.23</b>	0.69	<b>-5.60**</b>	0.52
Cycle 3	Year 1	-5.60	0.49	<b>0.23</b>	0.69	<b>-6.18</b>	0.52
Cycle 4	Year 1	-7.40	0.52	<b>-1.11</b>	0.75	<b>-7.92</b>	0.57
Cycle 5	Year 2	-7.33	0.79	<b>-1.00</b>	<b>1.09</b>	<b>-7.92</b>	0.57
Cycle 6	Year 3	-6.28	0.79	<b>-0.90</b>	<b>1.09</b>	<b>-7.92</b>	0.57

Values used in the subgroup deterministic analysis are highlighted in bold; \*\*FAS efficacy with Wegovy 2.4 mg is always applied in Cycle 2, SBP - Systolic blood pressure; SEM - Standard error of mean

Gjennomsnittlig absolutt endring i total kolesterol (mg/dl) vs baseline STEP 1 BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>  $\geq 1$  komorbiditet, trial product estimand er vist under.

Tabell 13 Gjennomsnitt absolutt endring i total kolesterol (mg/dl) vs baseline STEP 1 BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>  $\geq 1$  komorbiditet, trial product estimand, i Novo Nordisks grunnanalyse.

Model cycle	Model year	Wegovy 2.4 mg - FAS		Diet exercise – FAS		Wegovy 2.4 mg – early responder	
		Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
Cycle 1	Year 1	0	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0
Cycle 2	Year 1	-13.68	0.13	<b>1.20</b>	0.02	<b>-13.68**</b>	0.15
Cycle 3	Year 1	-13.68	0.13	<b>1.20</b>	0.02	<b>-13.71</b>	0.15
Cycle 4	Year 1	-6.24	0.06	<b>0.60</b>	0.01	<b>-6.86</b>	0.07
Cycle 5	Year 2	-6.24	0.06	<b>0.60</b>	0.01	<b>-6.86</b>	0.07
Cycle 6	Year 3	-8.98	2.24	<b>0.60</b>	0.01	<b>-6.86</b>	0.07

Values used in the subgroup deterministic analysis are highlighted in bold; T-chol – total cholesterol; SEM - Standard error of mean \*\*FAS efficacy with Wegovy 2.4 mg is always applied in Cycle 2

Tabellen under viser gjennomsnitt absolutt endring i HDL kolesterol (mg/dl) vs baseline STEP 1 BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>  $\geq 1$  komorbiditet, trial product estimand.

Tabell 14 Gjennomsnitt absolutt endring i HDL kolesterol (mg/dl) vs baseline STEP 1 BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>  $\geq 1$  komorbiditet, trial product estimand, i Novo Nordisks grunnanalyse.

Model cycle	Model year	Wegovy 2.4 mg - FAS		Diet exercise – FAS		Wegovy 2.4 mg – early responder	
		Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
Cycle 1	Year 1	0	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0
Cycle 2	Year 1	-4.45	0.04	<b>-1.45</b>	0.02	<b>-4.45**</b>	0.05
Cycle 3	Year 1	-4.45	0.04	<b>-1.45</b>	0.02	<b>-4.54</b>	0.05
Cycle 4	Year 1	2.61	0.03	<b>1.00</b>	0.01	<b>2.91</b>	0.03
Cycle 5	Year 2	2.61	0.03	<b>1.00</b>	0.01	<b>2.91</b>	0.03
Cycle 6	Year 3	-4.45	0.04	<b>-1.00</b>	0.02	<b>2.91</b>	0.03

Values used in the scenario analysis conducted are highlighted in bold; HDL – High density lipoprotein cholesterol; \*\*FAS efficacy with Wegovy 2.4 mg is always applied in Cycle 2

Endring i glykemisk status er vist under. Endring i HbA1C er ikke tatt hensyn til i modellen.

Tabell 15 Endring glykemisk status (%) fra prediabetes to normal glukosetoleranse (syklus 2) og vedlikehold av behandlingsindusert reversering, BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>  $\geq 1$  komorbiditet, trial product estimand, i Novo Nordisks grunnanalyse.

Model cycle	Model year	Semaglutide 2.4 mg - FAS		Diet exercise – FAS		Semaglutide 2.4 mg – early responder	
		Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
<b>Treatment-induced prediabetes reversal</b>							
Cycle 1	Year 1	0	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0
Cycle 2	Year 1	90.28%	1.56%	<b>43.85%</b>	3.63%	<b>90.28%**</b>	1.56%
<b>Maintenance of treatment-induced prediabetes reversal</b>							
<b>Using combined STEP 1 and STEP 5 efficacy</b>							
Cycle 3	Year 1	90.28%	1.56%	<b>43.85%*</b>	3.63%	<b>90.28%*</b>	1.56%
Cycle 4	Year 1	90.28%	1.56%	<b>43.85%*</b>	3.63%	<b>90.28%*</b>	1.56%
Cycle 5	Year 2	80.06%	1.56%	<b>25.79%</b>	3.63%	<b>80.79%</b>	1.77%
Cycle 6	Year 3	70.99%	1.56%	<b>15.17%</b>	3.63%	<b>72.54%</b>	1.77%

Values used in the base case deterministic analysis are highlighted in bold; \*represents no change vs previous cycle, thus initial reversal rate fully maintained; \*\*FAS efficacy with semaglutide 2.4 mg is always applied in Cycle 2 with semaglutide 2.4 mg; NGT – normal glucose tolerance; SEM - Standard error of mean

Ved behandlingsslutt vil kohorten etter en catch-up-rate gradvis returnere til enten vekten ved baseline eller en vekt som følger progresjonen ved kalori redusert diett og fysisk aktivitet. Vekten de returnerer til avhenger av om de ved behandlingsslutt fortsetter med kalori redusert diett og fysisk aktivitet eller avslutter all videre behandling av fedme.

Catch-up-raten aktiveres i syklusen etter at behandlingen har blitt avsluttet, med unntak av pasientene som avslutter behandling etter andre syklus fordi de ikke oppnår effekt. Effekten av catch-up-raten er å returnere alle kliniske effektparametere (KMI, systolisk blodtrykk, lipider, HbA1c, og prediabetes status) tilbake til baselineverdier. Ergo er all effekt av Wegovy reversert ved enden av catch-up perioden, og behandlingsarmene er helt like. Data fra oppfølgingsdelen av STEP 1 (14) er brukt for å beregne catch-up-raten. I denne delen av studien ble pasienter som hadde fullført behandling i 68 uker tatt av all behandling for vektkontroll og fulgt opp i ytterligere 52 uker. Deres vekt og glykemiske status ble vurdert ved uke 120. En eksponentiell modell ble tilpasset de observerte endringene i vekt ved uke 75, 80, 104 og 120 for å utlede input for modellen utover ett år. Tabellen under viser catch-up-rate etter behandlingsslutt.

Tabell 16 Catch-up-rate etter behandlingsslutt i Novo Nordisks grunnanalyse.

Cycle after treatment stop	Weight, SBP, lipids, HbA1c	Prediabetes reversal
Base case using STEP 1 extension data		
+ 1 cycle	64 %	34 %
+ 2 cycles	87 %	69 %
+ 3 cycles	95 %	100 %
+ 4 cycles	100 %	100 %

Etter catch-up perioden antas vekten å øke med 0,463 kg per år for hele kohorten, dvs. 0,402 kg/m<sup>2</sup> for menn og 0,486 kg/m<sup>2</sup> for kvinner.

Systolisk blodtrykk og lipider ble antatt ikke å endres ytterligere etter catch-up perioden da det de fleste pasientene er forventet å motta lipid- og blodtrykkssenkende medikamenter.

### Hendelser

Effekt av behandling med Wegovy på kardiovaskulære hendelser, artrose (kneproteseoperasjon) og bariatrisk kirurgi ble ikke undersøkt i de STEP-studiene som er inkludert i denne metodevurderingen.

Kardiovaskulære hendelser (inkludert hjerteinfarkt, ustabil angina, slag og transitorisk iskemiske angrep), artrose og bariatrisk kirurgi er inkludert som hendelser. I modellen antas artrose å være hendelsen kneproteseoperasjon. Baseline risiko for kneproteseoperasjon er 0,8 per 100 000 for folk i alderen ≤ 64 år og 4 per 100 000 for alderen >64 år. I tillegg til odds ratio (OR) per KMI og kjønn, hentet fra Wendelboe et al (27).

Andel pasienter som gjennomgår bariatrisk kirurgi bestemmes ut fra gjennomsnittlig KMI ved kirurgitidspunktet, årlig insidensrate og kohortens alder. I Norge ble median KMI satt til 42 kg/ m<sup>2</sup> (28) med insidens på 2,26 (3000 per år). Effekten av bariatrisk kirurgi på vekttap ble hentet fra en svensk studie, mens effekten på systolisk blodtrykk, serumlipider og HbA1C ble hente fra en studie i England (29). Videre ble det antatt en dødelighetsrate og insidens for re-operasjon fra ytterligere to kilder (30, 31). Tabellen under viser modellert effekt av bariatrisk kirurgi.



Tabell 17 Prosentvis endring av vekt ved bariatrisk kirurgi i Novo Nordisks grunnanalyse.

	Treatment effect		Reference	Weights (%-patients)	
	Mean	SEM		Mean	SEM
Weight, %-change (weighted average for three types of surgery below)	-27.8	0.1	Calculated		
gastric bypass	-32.0	0.1	(32, 33)	50.7 %	0.1
lap banding	-20.0	0.1	(32, 33)	17.9 %	0.0
sleeve gastrectomy	-25.0	0.1	(32, 33)	31.5 %	0.1
SBP, mean change (mmHg)	-9.0	2.3	(34)		
T-chol, mean change (mg/dl)	-29.0	7.2	(34)		
HDL-chol, mean change (mg/dl)	6.3	1.6	(34)		
HbA1c %-point change	-2.2	0.0	(34)		

### Søvnapne

Effekt av behandling med Wegovy på forekomst av søvnapne ble ikke undersøkt i de STEP-studiene som er inkludert i denne metodevurderingen.

Søvnapne, som modelleres som en tilbakevendende kostnads- og livskvalitetsreduksjon, ble antatt å ikke påvirke dødelighet eller overganger mellom helsetilstander, og er derfor ikke inkludert som en egen helsetilstand. Novo Nordisk beskrev dette som en begrensning i modellen, men at det ble gjort for å redusere modellens kompleksitet. Søvnnapne har en gitt prevalens ved baseline som påvirkes av endringer i vekt. I modellen anvender Novo Nordisk studien til Young et al basert på Sleep Heart Health Study (35) til å koble søvnapne til KMI-nivå i hver syklus som vist under.

Tabell 18 Prevalens av søvnapne per KMI nivå i Novo Nordisks grunnanalyse.

BMI level (kg/m <sup>2</sup> )	Sleep Apnoea Prevalence	BMI level (kg/m <sup>2</sup> )	Sleep Apnoea Prevalence	BMI level (kg/m <sup>2</sup> )	Sleep Apnoea Prevalence
24	0.0%	32	22.2%	40	47.5%
25	11.4%	33	24.4%	41	52.3%
26	12.5%	34	26.8%	42	57.5%
27	13.8%	35	29.5%	43	63.3%
28	15.2%	36	32.5%	44	69.6%
29	16.7%	37	35.7%	45	76.5%
30	18.3%	38	39.3%	46	84.2%
31	20.2%	39	43.2%	47	92.6%

BMI: Body mass index

### Risikoligninger:

Sykdomsforløpet modelleres som bevegelser gjennom helsetilstander og forekomst av hendelser, som bestemmes av risikoligninger eller risikofunksjoner. Endring i vekt (KMI), lipider, systolisk blodtrykk og

glykemisk status fungerer som surrogatendepunkter og inngår som dynamiske risikovariabler i risikoligningene. I tillegg til de behandlingsavhengige variablene, vil statiske variabler som alder, kjønn og etnisitet påvirke risikoen for ulike hendelser. Disse er definert ved baseline. Behandlingseffekten på forekomsten av hendelser vil fanges opp i modellen gjennom disse risikoligningene som påvirker sannsynligheten for å gå fra en helsetilstand til en annen. De hendelsene som modelleres via risikoligninger er henholdsvis diabetes type 2, kardiovaskulære sykdommer og kreft. Det benyttes flere ulike risikoligninger hentet fra litteraturen og disse likningene benyttes samtidig. Novo Nordisk mener disse samlet danner et bilde av Wegovys påvirkning på sykkelig fedme og komplikasjoner av dette over tid dvs. gjennom modellens tidshorisont (livstidsperspektiv). Kneprotesekirurgi og bariatrisk kirurgi modelleres som hendelser basert på risikofunksjoner som beskrevet over, og kan oppstå i alle helsetilstander i modellen.

### **Risikoligning for diabetes type 2**

Et eksplorativt endepunkt i STEP 1 var endring fra baseline til uke 68 i glykemisk kategori dvs. endring til normal glukosetoleranse, prediabetes eller type 2 diabetes.

Sannsynligheten for at pasienter med normal glukosetoleranse (NGT) eller prediabetes utvikler T2DM har Novo Nordisk modellert basert på QDiabetes-2018 risiko modellen. QDiabetes er en prospektiv kohortstudie som anvender data fra 1904 privatpraktiserende legesentre i England og Wales. Tabell 34 i Appendiks 1 viser hvilke risikofaktorer som er inkludert i QDiabetes-2018 algoritmen.

En Cox proporsjonal hasardsmodell ble så brukt for å estimere regresjonskoeffisienter som representerer effekten av risikofaktorene separat for menn og kvinner. Insidensraten per syklus er beregnet basert på kohortens alder, KMI, CVD historie fra tidligere syklus, bruk av statiner og blodtrykksmedisiner, etnisitet og glykemisk status (NGT eller prediabetes). Det er ulik risiko for røykere og ikke-røykere. For hver enhets endring i KMI øker sannsynligheten for utvikling av T2DM, opp til KMI 40 Kg/m<sup>2</sup> hvor risikoen vil være lik til tross for økende KMI. Risikoen for å utvikle type 2 diabetes modelleres høyere hos de som hadde prediabetes enn hos de med normal glukosetoleranse.

Novo Nordisk anbefaler QDiabetes-2018 framfor Framingham Offspring-likningen som også kan velges i modellen. Den siste er basert på data fra USA og anbefales ikke for Europa.

### **Risikoligning for kardiovaskulære sykdommer**

Effekt av behandling med Wegovy på forekomst av kardiovaskulære hendelser er ikke målt i de STEP-studiene som er inkludert i denne metodevurderingen.

I modellen defineres kardiovaskulære sykdommer som akutt koronarsyndrom (AKS), hjerteinfarkt, ustabil angina, og slag inkludert transitorisk iskemisk anfall (TIA). Det anvendes ulike risikoligninger for første hendelse og tilbakevendende hendelser. T2DM er en risikofaktor i alle ligningene, derfor er det mulig å skille mellom risikoen for de med T2DM, prediabetes eller normal glukosetoleranse (NGT).

For å estimere de første kardiovaskulære hendelsene ved NGT og prediabetes anvender Novo Nordisk QRisk3 modellen. Per syklus sannsynlighet for kardiovaskulære hendelse er gitt kohortens alder, KMI, ratio total-kolesterol/HDL-kolesterol og systolisk blodtrykk. Det er ulik risiko for røykere og ikke røykere. For å modellere tilbakevendende kardiovaskulære hendelser bruker Novo Nordisk Framingham Recurrent Coronary Heart Disease model med samme variabler som over, unntatt KMI og type 2 diabetes satt til null.

For å estimere første kardiovaskulære hendelse for pasienter med T2DM anvendes QRisk3, men her «slås diabetes parameteren på». For tilbakevendende kardiovaskulære hendelser anvendes UKPDS82

risk modellen, med variablene er LDL-kolesterol og makro/mikro-albuminuri (for tilbakevendende MI), alder ved T2DM diagnose, makro/mikro-albuminuri og røykestatus for tilbakevendende hjerneslag inkludert (36). KMI er ikke med som en variabel i denne modellen.

### **Kreft**

Effekt av behandling med Wegovy på forekomst av kreft ble ikke undersøkt i de STEP-studiene som er inkludert i denne metodevurderingen.

Novo Nordisk har inkludert tre krefttyper som er assosiert med overvekt og fedme i modellen. Baseline hendelsesrater er hentet fra det norske kreftregisteret, hvor KMI-avhengige hasard ratioer blir anvendt for hver enhets økning i KMI. De tre inkluderte krefttypene er tykktarmskreft, brystkreft og livmorkreft etter overgangsalder. Baseline insidensrate vises i Tabell 35 i Appendiks 1.

Den økte insidensen for tykktarmskreft per enhets økning i KMI ble hentet fra the Body Mass and Colorectal Cancer Risk in the NIH-AARP Cohort Study. (37) Sammenhengen mellom KMI og brystkreft etter overgangsalderen ble hentet fra en systematisk litteraturgjennomgang og metaanalyser på ulike kreftsinsidenser. (38) (39) For livmorkreft etter overgangsalderen ble sammenhengen hentet fra The Million Women Study (40).

### **Dødelighet**

Effekten av Wegovy på generell eller årsaksspesifikk dødelighet ble ikke undersøkt i de STEP-studiene som er inkludert i denne metodevurderingen.

Dødelighet modelleres trinnvis

1. Generell befolkningsdødelighet justeres for alder og kjønn
2. Så ekskluderes dødsfall relatert til de modellerte fedmekomplikasjonene ved å trekke årsaksspesifikk død fra generell dødelighet. Dette kaller Novo Nordisk "ikke-sykdomsspesifikk dødelighet"
3. Deretter justeres denne ikke-sykdomsspesifikke dødeligheten med hasardratioer for økt dødelighetsrisiko per enhets økning i KMI (KMI-avhengig dødelighet)
4. Til slutt blir rater assosiert med fatale hendelser i modellen inkludert i den syklusen hver hendelse inntraff

Novo Nordisk har brukt flere ulike kilder til overgangssannsynlighetene for sykdomsspesifikk dødelighetsrate (41-44). Generell dødelighet er basert på norske tall (statistisk sentralbyrå). Oversiktstabeller over dødelighetssannsynligheter er vist i Appendiks 1. Hasard ratio for dødelighet per KMI nivå og sykdomsspesifikk dødelighet er også vist i Appendiks1

### **Legemiddelverkets vurdering**

#### Kliniske studiedata

Wegovy viste i STEP 1-studien en statistisk signifikant, og klinisk relevant effekt på vektnedgang i løpet av 68 uker. Placebojustert vektnedgang var 12,44 prosentpoeng i favør av Wegovy, og noe bedre effekt ble observert hos kvinner sammenlignet med hos menn. Med vektnedgangen medfulgte både redusert livvidde og redusert systolisk blodtrykk, som var sentrale sekundære endepunkter. STEP 5 studien viste at effektdata over en lengre studieperiode (opptil 2 år) var tilnærmet lik som vist i STEP 1. Medisinske fagekspertene Legemiddelverket har kontaktet oppgir at 5 % vektnedgang anses som et klinisk relevant vekttap. I de kliniske studiene til Wegovy oppnådde en vesentlig andel pasienter større prosentvise vekttap. I STEP 1 og 5 studiene gikk om lag halvparten av pasientene i Wegovy-armen ned minst 15 % i vekt, sammenlignet med kun 5-7 % vektnedgang i placeboarmen. Det er likevel verdt å merke seg at

det ble observert en klinisk relevant vekt nedgang for en andel pasienter i placeboarmen. I overkant av 30 % og 10 % av pasientene oppnådde et vekttap på henholdsvis minst 5 % og 10 %. Dette skyldes livsstilsintervensjonen med kaloriunderskudd, fysisk aktivitet og rådgivning, som var en del av grunnbehandlingen i begge studiearmene (Wegovy og placebo). Dette underbygger også viktigheten av livsstilsendringer i behandling av fedme.

Dokumentasjonsgrunnlaget for den delen av input i den helseøkonomiske modellen som er basert på studiedata baseres i hovedsak på post-hoc-analysene fra STEP 1-studien. Post-hoc-analyser som ikke er predefinert medfører usikkerhet generelt, da skjevheter i pasientkarakteristika og/eller prognostiske faktorer kan introduseres mellom behandlingsarmene som påvirker resultatene av analysene. Legemiddelverket mener det er viktig å påpeke at input i den helseøkonomiske modellen stort sett baseres på antagelser og input fra andre studier enn STEP-studiene.

Legemiddelverket ønsker videre å trekke frem at pasienter med T2DM ikke er belyst i dokumentasjonsgrunnlaget som benyttes i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har bedt Novo Nordisk om å utdype hvorfor STEP 2-studien ikke er inkludert i deres analyse. Novo Nordisk påpekte at det ville vært mulig å inkludere resultater fra STEP 2 i analysen, men at modellen er tilpasset fedme og er dårlig egnet til å vurdere kostnader og utfallsmål knyttet til diabetes. Mer spesifikt modelleres ikke kostnader, livskvalitet og forekomst av mikrovaskulære komplikasjoner ved T2DM. Legemiddelverket erkjenner at pasienter med T2DM har en annen grunnbehandling enn hva pasienter med fedme har. Pasienter med T2DM behandles i utstrakt grad med GLP1-analoger. Dette kan også komplisere en helseøkonomisk analyse, da komparator for pasienter med T2DM kan være forskjellig fra pasienter uten T2DM. Basert på innsendt dokumentasjon kan Legemiddelverket ikke vurdere om behandling med Wegovy er kostnadseffektiv hos pasienter med sykkelig fedme og T2DM.

#### Virkning ved endring av estimand

I sin grunnanalyse benytter Novo Nordisk effektdata basert på trial product estimand. Dette estimatet bygger på forutsetningen om at alle pasientene fortsetter med legemiddelet i henhold til studieprotokollen. Legemiddelverket mener dette er urealistisk og kan overestimere effekten av Wegovy, og dermed ikke gi et representativt bilde av klinisk praksis. Dette, i tillegg til at effektdata allerede er selektert ut ifra respondere og non-respondere gjør at Legemiddelverket velger å endre til treatment policy estimand, som bedre reflekterer studiedata og effekt på populasjonsnivå. Treatment policy estimand tar hensyn til annen medisinerings og behandlingsavbrudd av ulike årsaker og gjenspeiler dermed bedre klinisk praksis, samt at den følger intention-to-treat prinsippet.

I legemiddelverkets analyse vil endring til "treatment policy estimand med inklusjon av stoppregel og per syklus diskontinuerings" fra "trial product estimand med inklusjon av stoppregel og per syklus diskontinuerings" gi en liten nedgang i helsegevinst. Inkrementell QALY går ned fra [REDACTED], med små utslag på kostnader. IKER går derfor opp. Da treatment policy estimand skal ta hensyn til avbrudd på behandlingen, har Legemiddelverket valgt å modellere uten "per syklus diskontinuerings". Dette øker helsegevinsten [REDACTED] men også kostnadene, og IKER øker.

Valg av estimand har innvirkning på de kliniske effektparameterne inkludert i modellen, se Tabell 39 i Appendiks 1. Treatment policy estimand estimerer mindre endring fra baseline og per syklus i de kliniske parameterne enn trial produkt estimand for begge behandlingsarmene. Slik sett er treatment policy estimand mer konservativ enn trial product, men også mer representativ for klinisk praksis da den tar hensyn til ulike typer endringer som opptrer gjennom behandlingsforløpet.

### Risikolikninger og komorbiditeter

Fedme og overvekt er assosiert med mange og alvorlige komorbiditeter slik Novo Nordisk har beskrevet i sin innsendelse. Fedme kan også medføre økt dødelighet. Legemiddelverket mener de komorbiditetene Novo Nordisk har beskrevet er relevante i sammenheng med vektendringer både som følge av medikamentell og ikke-medikamentell behandling. En britisk studie med 0,5 millioner pasienter fra primærhelsetjenesten viste at intensjonell vektnedgang reduserte risikoen for type 2 diabetes, søvnapne, hypertensjon, ugunstig lipidprofil og kronisk nyresykdom, mens det var mindre eller ingen reduksjon i risiko for hjertesvikt, angina og atrieflimmer (45). Dette belyser at kardiovaskulære sykdommer kan ha et mer sammensatt risikobilde og kan ta lengre tid å redusere risikoen for, enn tilstander som for eksempel obstruktiv søvnapne og type 2 diabetes.

De STEP-studiene som inngår i modellen til Novo Nordisk har ikke undersøkt effekten av behandling med Wegovy på komorbiditeter som kardiovaskulære hendelser, kreft, artrose og søvnapne. Studiene undersøkte heller ikke effekten av Wegovy på hverken årsaksspesifikk eller generell dødelighet. Risikolikningene antar at vektreduksjon har en momentan innflytelse på komorbiditeter og antar også at tidligere vekt ikke påvirker risiko for utvikling av komorbiditeter. Vektreduksjon antas videre å gi momentant lavere dødelighet som ikke er relatert til forebygging av komorbiditeter. Dette mener Legemiddelverket er urimelige antakelser.

Selv om Wegovy viste effekt på vektreduksjon opp til to år, kan ikke denne vektreduksjonen overføres til en direkte lineær momentan reduksjon i risiko for vektrelaterte komorbiditeter og død ved behandling med Wegovy i forhold til placebo.

Novo Nordisk har ikke dokumentert at behandling med Wegovy i kombinasjon med livsstilsendringer har effekt på utvikling av kardiovaskulære sykdommer, kreft, artrose, søvnapne, forekomst av bariatrisk kirurgi eller dødelighet sammenliknet med placebo i kombinasjon med livsstilsendringer. Selv om det er rimelig å anta at vektreduksjon kan forebygge forekomst av komorbiditeter har Legemiddelverket ikke grunnlag for å kvantifisere i hvor stor grad behandling med Wegovy vil kunne forebygge disse sykdommene. Dette gjenspeiles også i godkjent indikasjon for Wegovy som ikke omfatter forebyggende behandling av fedmerelaterte komorbiditeter, men kun *«tillegg til diett med redusert kaloriinntak og økt fysisk aktivitet for vektkontroll, inkludert vekttap og vedlikehold av vekt»*.

Legemiddelverket mener en klinisk relevant vektnedgang over lengre tid sannsynligvis vil kunne redusere risiko for utvikling av følgetilstander av fedme, forutsatt en langvarig behandling hvor vekttap opprettholdes over tid. Dette vil mulig gi en høyere helsegevinst, men også medføre høyere legemiddelkostnader. Det er usikkert hvordan IKER vil påvirkes. Legemiddelverket påpeker at det er en pågående randomisert, blindet, placebokontrollert studie kalt SELECT (n = 17 500, [NCT03574597](#)) som vil undersøke Wegovy sin effekt på kardiovaskulær sykdom hos pasienter med overvekt eller fedme. Primærendepunktet er et komposittendepunkt bestående av flere komponenter, tid til død av kardiovaskulær årsak, tid til ikke-fatalt hjerteinfarkt eller tid til ikke-fatalt hjerneslag. Studien har estimert sluttdato høsten 2023. Den pågående studien SELECT vil kunne tette noen av de kunnskapshullene som foreligger vedrørende om behandling med Wegovy vil ha innvirkning på kardiovaskulære endepunkter.

Basert på avsnittene ovenfor velger Legemiddelverket å benytte modellen uten inklusjon av effekt på kardiovaskulære sykdommer, kreft, artrose, søvnapne, forekomst av bariatrisk kirurgi eller dødelighet med unntak av generell befolkningsdødelighet. Legemiddelverket har vist effekten av å inkludere søvnapne i en scenarioanalyse, siden det i flere studier er vist at vekttap gjennom både

livsstilsendringer og/eller legemiddelbehandling kan forbedre symptomer relatert til søvnapne. Legemiddelverket har ikke validert modelleringen av søvnapne.

Legemiddelverket har ikke validert risikolikningene som Novo Nordisk har anvendt fordi de ikke blir anvendt i Legemiddelverkets analyse.

Type 2 diabetes beholdes i modellen fordi endring i glykemisk status inkludert type 2 diabetes ble vurdert i studien som et eksplorativt endepunkt. Legemiddelverket mener likevel modellering av type 2 diabetes er komplisert og basert på en risikolikning det er vanskelig å vurdere validiteten til. Legemiddelverket har som en forenkling ikke validert denne risikolikningen.

Legemiddelverkets endringer på modellering av komorbiditeter reduserer helsegevinsten og IKER øker fra Novo Nordisk sin grunnanalyse.

### 3.4.2 Bivirkninger

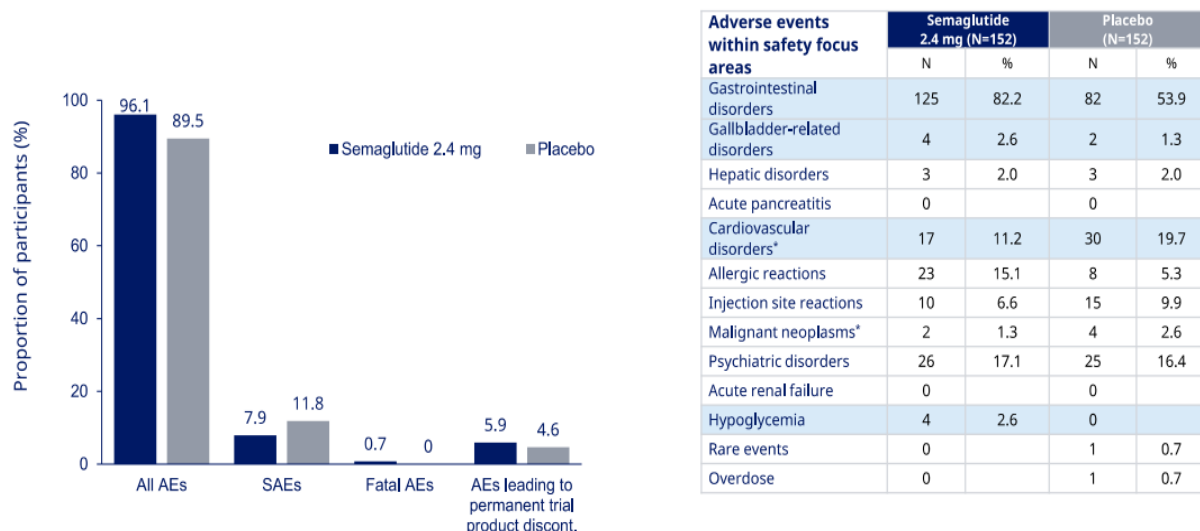
Gastrointestinale bivirkninger som magesmerter, kvalme, oppkast, forstoppelse og diaré er svært vanlige ved behandling med Wegovy. Hypoglykemi hos pasienter med T2DM og gallestein kan forekomme. Akutt pankreatitt er en potensielt alvorlig, men sjeldent forekommende bivirkning (1).

Medisinske fagekspertene som har erfaring med behandling av pasienter med semaglutid (Ozempic) hos pasienter med T2DM angir at behandlingen stort sett tolereres godt. En medisinske fagekspert erfaring med GLP1-analoger er at om lag 1/3 opplever bivirkninger, men det er få som seponerer behandlingen på grunn av dette. Pasienter som opplever stor effekt vil tolerere en god del bivirkninger, og bivirkningsprofilen for disse legemidlene er stort sett tolererbar.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

I STEP 1 var bivirkninger i stor grad gastrointestinale og av mild til moderat karakter. Bivirkninger førte til diskontinuering av behandlingen hos 7 % i Wegovyarmen og 3,1 % i placeboarmen. Det var flere alvorlige bivirkninger i Wegovyarmen (13).

STEP 5 undersøkte effekt og sikkerhet over en enda lengre periode enn i STEP 1 (104 uker). Bivirkninger fra studien er vist i figuren under:



Figur 12: Bivirkninger i STEP 5-studien. Kilde: Innsendt dokumentasjon fra Novo Nordisk: Garvey W.T., et al. Presented at the 39th Annual Meeting of The Obesity Society (TOS) held at ObesityWeek, virtual meeting, November 1-5, 2021

*\*Events occurred during the in-trial period. AE: adverse event, discontin: discontinuation, N: number of participants with event(s), SAE: serious adverse event, %: proportion of participants with event(s)*

Som vist i Figur 12 var det en liten overvekt av pasienter som sluttet på behandling på grunn av bivirkninger i Wegovyarmen sammenliknet med placeboarmen. Gastrointestinale bivirkninger var vanligst, og forekom hos 82 % av pasientene som fikk Wegovy, mot 54 % i placeboarmen.

### **Innsendt modell**

I modellen er følgende behandlingsrelaterte bivirkninger inkludert i de første 6 syklusene:

- Ikke-alvorlig hypoglykemi
- Alvorlig hypoglykemi
- Alvorlige gastrointestinale bivirkninger

Forekomsten er basert på studiedata fra STEP 1. Fordi moderate gastrointestinale bivirkninger er mest vanlig i studien har Legemiddelverket bedt Novo Nordisk om en oppdatert modell som inkluderer disse bivirkningene. Dette ble ikke levert med begrunnelse om at moderate gastrointestinale bivirkninger ikke fører til bruk av medisinske ressurser, og dermed ikke ekstra kostnader. I tillegg påpeker Novo Nordisk at omfanget av bivirkningene er så kortvarige at de ikke vil ha noen vesentlig effekt på pasienters livskvalitet. For å underbygge disse argumentene har de utført en scenarioanalyse hvor nyttetap forbundet med moderate gastrointestinale bivirkninger er inkludert (satt lik nyttetapet for alvorlige gastrointestinale bivirkninger). Dette hadde minimal effekt på IKER.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket er av den oppfatning av at de vanligste bivirkningene bør inkluderes i den helseøkonomiske modellen. Det er hovedsakelig gastrointestinale bivirkninger som magesmerter, kvalme, oppkast, forstoppelse og diaré som dominerer ved behandling med Wegovy. Til tross for dette er gastrointestinale bivirkninger med moderat alvorlighet ikke inkludert i modellen. Novo Nordisk har derimot ved hjelp av en scenarioanalyse vist at inklusjon av dette har minimal effekt på kostnadseffektiviteten. Legemiddelverket har også undersøkt effekten av å inkludere bivirkninger i modellen. Dette har lite innvirkning på resultatet i modellen, og Legemiddelverket velger derfor å godta valg av bivirkninger i innsendt dokumentasjon.

## **3.4.3 Helsenytte/helsetap**

### **Innsendt dokumentasjon**

I STEP 1 ble pasientrapportert helserelatert livskvalitet (HRQoL) vurdert ved hjelp av Short form (36) helseundersøkelse versjon 2 (SF-36v2)-spørreskjema. SF-36 er et generisk instrument som inneholder 36 spørsmål og er inndelt etter 8 dimensjoner: fysisk funksjon, rollebegrensning – fysisk, smerte, generell sykdomsopplevelse, energi og tretthet (vitalitet), sosial funksjon, rollebegrensning – emosjonell, og mental helse.

SF-36-verdiene har blitt konvertert til EuroQoL 5-Dimensions (EQ-5D) verdier, ved hjelp av algoritmen av Rowen et al. (46). EQ-5D verdiene ble brukt i den helseøkonomiske analysen.

### **Innsendt modell**

I modellen er HRQoL avhengig av både pasientens alder, kjønn og KMI-nivå, og er definert som en baseline nytteverdi uten fedmekomplikasjoner. Baseline nyttevekter blir deretter justert for reduksjoner i HRQoL (nyttetap) assosiert med fedmerelaterte komplikasjoner (helsetilstander) og akutte hendelser. Modellen inkluderer også nyttetap knyttet til bivirkninger av behandling med

Wegovy. Baseline komplikasjonsfri nytte er ved modelleringens start beregnet til 0,913 (STEP 1) og 0,917 (Søltøft et al.).

*Komplikasjonsfrie nyttevekter /Baseline nyttevekt:*

I innsendt modell kan man modellere komplikasjonsfrie nyttevekter på forskjellige måter:

- STEP 1 (valgt i Novo Nordisks grunnanalyse):

Ved modelleringsstart legger Novo Nordisk det de kaller for en komplikasjonsfri nyttevekt til grunn. Denne nyttevekten angir helsenytte som kun er avhengig av pasientens KMI og alder. Dataene som brukes i beregningen av denne komplikasjonsfrie nyttevekten er hentet fra STEP 1 studien og er basert på FAS/ITT populasjonen. Korrelasjonen mellom baseline nytte og KMI er estimert basert på multiple lineær regresjonsanalyse hvor den avhengige variabelen i analysen er EQ-5D nytteverdi ved baseline og følgende kovariater ble inkludert i regresjonsligningen:

- KMI ved baseline (lineære, kvadratiske og kubiske effekter)
- Prediabetes status ved baseline (definert som  $5.5 \text{ mmol/L} \leq \text{FPG} \leq 6.9 \text{ mmol/L}$  eller  $6.0\% \leq \text{HbA1c} \leq 6.4\%$  ved baseline)
- Alder (år)
- Kjønn (kvinne og mann)
- Koronararterielidelser ved baseline (ja/nei)
- Hypertensjon (ja/nei)
- Røykerstatus (røyker, tidligere røyker eller aldri røkt)

Det ble utført separate analyser for kvinner og menn. Tabell 19 viser deskriptiv statistikk for ITT populasjonen, samt komplikasjonsfri nyttevekt anvendt ved baseline.

Tabell 19 Deskriptiv statistikk for baseline KMI og EQ-5D score. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	N (missing)	Gjennomsnitt (standardavvik)
KMI	1 961 (0)	37,87 (6,656)
EQ-5D nytteverdi	1 961 (0)	██████████

Tabell 20 viser regresjonsmodellenes predikerte EQ-5D nyttevekter per KMI-nivå. Resultatene viser at økt vekt og dermed økt KMI gir lavere helsenytte for pasienten. Baseline (komplikasjonsfri) nytte er i modellen et vektet gjennomsnitt av andelen kvinner og menn i kohorten og kjønnets estimerte komplikasjonsfrie nyttevekt.



Tabell 20 Regresjonsmodellenes predikerte EQ-5D nyttevekter per KMI-nivå. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

EQ 5D Utility Functions		
BMI	Females	Males
27	0,979	0,961
28	0,975	0,959
29	0,970	0,957
30	0,966	0,955
31	0,961	0,952
32	0,957	0,948
33	0,952	0,945
34	0,948	0,941
35	0,943	0,937
36	0,938	0,933
37	0,934	0,929
38	0,929	0,925
39	0,924	0,920
40	0,919	0,915
41	0,914	0,911
42	0,909	0,906
43	0,903	0,901
44	0,898	0,897
45	0,893	0,892
46	0,887	0,887
47	0,881	0,883
48	0,876	0,878
49	0,870	0,874
50	0,864	0,870
51	0,857	0,866
52	0,851	0,862
53	0,844	0,858
54	0,838	0,855
55	0,831	0,852
56	0,824	0,849
57	0,817	0,846
58	0,809	0,844
59	0,802	0,842
60	0,794	0,841

Som beskrevet ovenfor, var den gjennomsnittlige EQ-5D nytteverdien ved baseline for hele populasjonen i STEP 1 [REDACTED]. Gjennomsnittsalder i STEP 1 var 46 år ved studiestart, og livskvalitetsvekten for norsk generell befolkning basert på Stavem et al. (47) er på 0,846 ved en alder av 46 år. Gitt at nyttevekten på [REDACTED] i studien er høyere enn 0,846 for norsk generell befolkning (ved samme alder), har Novo Nordisk også utført aldersjustering med multiplikativ metode.

- Søltoft et al. (alternativ komplikasjonsfri nyttevekt, ikke valgt i Novo Nordisks grunnanalyse): Som et alternativ til å hente estimer for den komplikasjonsfrie nyttevekten direkte fra STEP 1 har Novo Nordisk gjort det mulig å anvende estimer fra Søltoft et al. (48). I denne studien er sammenhengen (korrelasjonen) mellom KMI og HRQoL (EQ-5D-verdi) analysert ved hjelp av lineære regresjonsanalyser. Det ble samlet inn EQ-5D-svar til 14 416 voksne gjennom en helsespørreundersøkelse i England (2003 Health Survey for England). I regresjonsanalysen ble det justert for tilstedeværelsen av fedmerelaterte komorbiditeter. Slik kan nyttevektene anses som komplikasjonsfrie nyttevekter. Korrelasjonen mellom baseline nytte og KMI er estimert basert på multiple lineær regresjonsanalyse hvor den avhengige variabelen i analysen er nytte ved baseline og følgende uavhengige variabler ble inkludert i regresjonsligningen:

- KMI ved baseline (lineære, kvadratiske og kubiske effekter)
- Alder (års grupper)

- Kjønn (kvinne og mann)
- Sosioøkonomiske karakteristikk
- Psykisk velvære
- Diagnostiserte komorbiditeter (diabetes type 2, hjertefeil, respirasjonsproblemer, muskelskjelettplager og kreft)
- Alder ved fullført utdanning (under 15, over 18 eller uferdig)
- Ikke-manuelt arbeid

Søltoft et al. studien viste at det var en klar sammenheng mellom livskvalitet og KMI, hvor både undervekt og overvekt hadde en negativ effekt på livskvaliteten. Livskvaliteten var høyest ved en KMI på 26,0 blant menn og 24,4 blant kvinner.

Estimatene fra Søltoft et al (48) anvendes i den helseøkonomiske analysen ved hjelp av en polynommodell. For KMI 15-35 kg/m<sup>2</sup> ble nyttevektene re-estimert ved en hjelp av et tredjegradspolynom. Deretter ble med en logaritmisk funksjon tilpasset dataene for KMI fra 27-35 kg/m<sup>2</sup> og ekstrapolert/fremskrevet til KMI 60 kg/m<sup>2</sup>. Nyttvektene er i tillegg aldersjustert med multiplikativ metode. Tabell 21 viser de predikerte baseline EQ-5D nyttevekter per KMI-nivå.

Tabell 21 Baseline EQ-5D nyttevekter per KMI-nivå. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	Utility Females	Utility Males	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	Utility Females	Utility Males
30.0					
30.5					
31.0					
31.5					
32.0					
32.4					
33.1					
33.5					
34.0					
34.5					
35.0					
35.5					
36.5					
37.5					
38.5					
39.5					

BMI: Body mass index

*Reduksjoner i HRQoL (nyttetap) assosiert med fedmerelaterte komplikasjoner (helsetilstander) og akutte hendelser:*

Ettersom kohorten beveger seg gjennom modellens ulike helsetilstander og via ulike hendelser trekkes det nyttetap fra den komplikasjonsfrie nytten. Dermed avhenger nytten til enhver tid av kohortens alder, KMI, og hvilke helsetilstander kohorten befinner seg i. Nyttetap forbundet med ulike fedmerelaterte komplikasjoner er hentet fra litteraturen ved hjelp av et systematisk litteratursøk. Tabell 22 viser helsetapene forbundet med helsetilstander og hendelser i modellen.

Tabell 22 Helsetap ved gitt helsetilstand og per hendelse. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	Gjennomsnitt (SE)	Instrument, Kilde
<b>Helsetap ved helsetilstand</b>		
T2DM	-0,029 (0,007)	EQ-5D, (49)
Post-AKS/koronarsyndrom	-0,037 (0,009)	EQ-5D, (50)
Søvnapne	-0,013 (0,003)	EQ-5D, (49)

Kreft	-0,073 (0,018)	EQ-5D, (49)
Post-hjerneslag	-0,035 (0,009)	EQ-5D, (50)
<b>Helsetap per akutt hendelse</b>		
Batriarkisk kirurgi	-0,184 (0,046)	Ikke oppgitt, (50)
Akutt koronarsyndrom	-0,129 (0,032)	EQ-5D, (51)
Muskuloskeletal	-0,023 (0,006)	EQ-5D, (50)
Hjerneslag	-0,181 (0,045)	EQ-5D, (51)
Transitorisk iskemisk anfall (TIA)	-0,033 (0,008)	EQ-5D, (50)
Alvorlig gastrointestinal hendelse	-0,001 (0,0002)	EQ-5D, (52)
Alvorlig glykemi	-0,015 (0,002)	Ikke oppgitt, (53)
Ikke-alvorlig glykemi	-0,0062 (0,004)	EQ-5D, (53)

Når helsetilstander inkluderer en, to eller flere fedmekomplikasjoner, summeres nyttetapene til hver enkelt komplikasjon sammen og totalsummen trekkes fra den komplikasjonsfrie nyttevekten.

*Nyttetap knyttet til bivirkninger av behandling med Wegovy:*

Nyttetap forbundet med bivirkninger er hentet fra litteraturen ved hjelp av et systematisk litteratursøk.

*Tabell 23: Nyttetap ved bivirkninger. Kilde: (innsendt dokumentasjon).*

Bivirkning	Gjennomsnitt (SE)	Instrument, Kilde
Alvorlig gastrointestinal hendelse	-0,001 (0,0002)	EQ-5D, (52)
	-0,015 (0,002)	Ikke oppgitt, (53)
Ikke-alvorlig glykemi	-0,0062 (0,004)	EQ-5D, (53)

### Legemiddelverkets vurdering

*Komplikasjonsfrie nyttevekter /Baseline nyttevekt:*

I sin grunnanalyse legger Novo Nordisk til grunn innsamlet data fra STEP 1 studien for å estimere komplikasjonsfrie nyttevekter, men gjør det mulig å velge Søltøft et al. (48). Legemiddelverket har vurdert begge valg, og mener at de har forskjellige styrker og svakheter.

En styrke ved å bruke data fra STEP 1 er at livskvalitetsdata i modellen da er hentet fra den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt. Livskvalitetsdata vil da være samlet inn hos pasienter som faktisk har fått behandling med Wegovy. QALYs skal brukes som mål på nytte i metodevurderinger på gruppenivå, og skal som hovedregel være basert på pasientrapporterte målinger (12). At det foreligger data basert på pasientrapporterte målinger hos en populasjon behandlet med det legemidlet under vurdering, anser Legemiddelverket som svært viktig, og noe som medfører økt troverdighet og validitet. Det er imidlertid ikke gjort målinger av livskvalitet med EQ-5D i STEP 1 studien. Som hovedregel skal QALYs være basert på pasientrapporterte målinger gjort med EQ-5D (12). Novo Nordisk har konvertert SF-36-verdiene fra STEP 1 til EQ-5D-verdier, ved hjelp av algoritmen av Rowen et al. (46). Konvertering (eller mapping) er nødvendig ved mangel på pasientrapporterte EQ-5D data, men i de fleste tilfeller bør mapping anses som et nest beste alternativ etter direkte innsamlede EQ-5D data. Grunnen til dette er at mapping vil føre til økt usikkerhet rundt estimatene for helserelatert nytte (54). Ved å bruke Søltoft et al. (48) i estimeringen av komplikasjonsfrie nyttevekter, unngår vi ekstra usikkerhet på grunn av mapping siden det er EQ-5D verdier som brukes i denne studien, men pasientene i Søltoft et al har derimot ikke fått behandling med Wegovy, det legemidlet som er under vurdering her.

En annen styrke (i tillegg til at det brukes EQ-5D data) ved å bruke data fra Søltoft et al. (48) er at datagrunnlaget anses som mer robust pga. størrelsen på studiepopulasjonen (dvs. antallet deltakere). Denne studien har brukt HRQoL data fra EQ-5D svar til 14 416 voksne som har svart på *2003 Health Survey for England*, i motsetning til 1 916 voksne i STEP 1 studien. Det er imidlertid viktig å påpeke at det i STEP 1 studien ble inkludert voksne med fedme (KMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) eller overvekt (KMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>). En subgruppe av studiepopulasjonen i STEP 1 (de med KMI  $\geq 35$ ) anser vi til å gjenspeile forventet pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis. Hvis Søltoft et al. (48) legges til grunn i estimeringen av komplikasjonsfrie nyttevekter, vil de estimerte HRQoL-verdiene være basert på en studiepopulasjon som bare inkluderte pasienter med KMI  $\leq 35$ . Novo Nordisk har ekstrapolert data fra Søltoft et al. (48) for å estimere nytteverdier for KMI  $> 35$ . Dette er suboptimalt gitt aktuell pasientpopulasjon i Norge, og det antatte forholdet mellom KMI og HRQoL i ekstrapoleringen ved KMI  $> 35$  kan ha påvirket resultatene i ukjent retning og grad.

For å sørge for at de estimerte nytteverdiene kan anses som komplikasjonsfrie nytteverdier ble det i regresjonsanalysene justert for ulike kovariater (f.eks., kjønn og tilstedeværelsen av fedmerelaterte komorbiditeter). Legemiddelverket vurderer at analysen utført med data fra Søltoft et al. (48) kontrollerer for flere, mer relevante komplikasjoner i regresjonsanalysen enn i analysen hvor data fra STEP 1 brukes. Sosioøkonomiske karakteristikk (som var med i analysen med data fra Søltoft et al.) har vist seg å være viktige og relevante i denne sammenhengen. Tilstedeværelsen av prediabetes ved baseline justeres for når data fra STEP 1 brukes, men det er uvisst om det å ha prediabetes reduserer livskvalitet. Prediabetes krever ingen behandling og mange med prediabetes er ikke klar over at de har det. Legemiddelverket ser at flere av koeffisientene er små og ikke signifikante (bl.a., prediabetes), og ønsker å påpeke at det er viktig at det ikke blir «over-fitting» av modellen. Om, og hvor mye modellene eventuelt har blitt «over-fitted» har vi ikke tatt stilling til.

En siste sammenligning Legemiddelverket ønsker å presentere her, gjelder tidspunkt for innsamling av livskvalitetsdata. Søltoft et al. bruker EQ-5D data som ble samlet inn i 2003, mens STEP 1 studien ble startet i 2018. Dette betyr ikke nødvendigvis at dataene fra Søltoft et al. er utdaterte, men det har vært utviklinger i behandlingen av overvekt og fedme, samt mer fokus på viktigheten av en sunn livsstil (og dermed overvekt og fedme) i samfunnet de siste årene.

I sin grunnanalyse legger Novo Nordisk til grunn innsamlet data fra STEP 1 studien. Legemiddelverket har også valgt å legge til grunn dataene fra STEP 1 i beregningen av komplikasjonsfrie nyttevekter i egne analyser. Basert på en vurdering av styrkene og svakhetene mener vi at vi ikke har overbevisende argumenter som gjør at vi foretrekker verken den ene eller den andre metoden. Vi belyser innvirkningen av en endring fra STEP 1 til Søltøft et al. (48) på modellresultatet (IKER) i en scenarioanalyse (se Tabell 33). Endringen har stor innvirkning på IKER.

Generell økt sykkelighet og nedsatt funksjonsevne forbundet med økende alder, medfører at HRQoL i den generelle befolkningen reduseres over tid. På bakgrunn av dette bør utviklingen av livskvalitetsvekter aldersjusteres i helseøkonomiske modeller (12). Legemiddelverket mener det blir en form for dobbel aldersjustering å justere livskvalitetsvekter etter våre retningslinjer i tillegg til å justere ved hjelp av alderskoeffisienten fra regresjonsmodellen. Dermed velger Legemiddelverket å ekskludere den ekstra aldersjusteringen i egne analyser og mener den som blir gjort i utgangspunktet er tilstrekkelig for å korrigere for generell økt sykkelighet og nedsatt funksjonsevne forbundet med økende alder.

*Reduksjoner i HRQoL (nyttetap) assosiert med fedmerelaterte komplikasjoner (helsetilstander) og akutte hendelser:*

Når helsetilstander inkluderer en, to eller flere fedmekomplikasjoner, summeres nyttetapene til hver enkelt komplikasjon sammen og totalsummen trekkes fra den komplikasjonsfrie nyttevekten. Legemiddelverket mener at det er fare for at denne modelleringsmåten kan ha ført til dobbelttelling av nyttetap. I innsendt dokumentasjon beskrives det at nyttetapsverdiene er hentet fra kilder hvor nyttetapene har blitt justert for effekten av andre komplikasjoner og hendelser, noe som bør føre til at dobbelttelling har blitt unngått (delvis). Legemiddelverket mener det er vanskelig å si noe om den endelige størrelsen på dobbelttelling av nyttetap i analysen, men nyttetapene var ikke sentrale parametere i analysen.

*Nyttetap knyttet til bivirkninger av behandling med Wegovy:*

Endringer i nyttetap har liten betydning for resultatet av analysen. Estimaten er derfor ikke vurdert inngående av Legemiddelverket.

*Legemiddelverket godtar de innsendte livskvalitetsvektene og modelleringen, men har valgt å fjerne aldersjusteringen som gjøres i tillegg til justeringen i regresjonsmodellen.*

## 4 Økonomisk analyse

I den helseøkonomiske analysen sammenlignes Wegovy 2,4 mg i kombinasjon med en kalorireduert diett og fysisk aktivitet med kalorireduert diett og fysisk aktivitet alene.

### 4.1 Modell, metode og forutsetninger

#### Modellbeskrivelse

Den helseøkonomiske modellen er en Markov-kohort-modell<sup>7</sup> som modellerer pasientens sykdomsforløp for å evaluere kostnader og helseutfall ved alvorlige fedmerelaterte komplikasjoner. Følgende alvorlige fedmerelaterte komplikasjoner er inkludert i modellen: diabetes type 2, hjerte- og cerebrovaskulære sykdommer<sup>8</sup>, søvnapne, kneproteseoperasjon (som følge av artrose) og bariatrisk kirurgi. Modellen består av helsetilstander<sup>9</sup> og akutte hendelser<sup>10</sup> som representerer henholdsvis følgesykdommer og komorbiditeter assosiert med sykkelig fedme. I tillegg til disse helsetilstandene, kan pasienter i alle helsetilstander (bortsett fra død) utvikle søvnapne, som modelleres som en tilbakevendende kostnads- og livskvalitetsreduksjon, men som ikke påvirker overgangen fra en helsetilstand til en annen. Akutte hendelser kan oppstå fra alle helsetilstander. De aktuelle helsetilstandene og hendelsene er identifisert ved hjelp av et systematisk litteratursøk fra 2021. Figur 13 viser modellstrukturen.

Modellen genererer nytte og kostnader per syklus relatert til helsetilstandene og hendelsene assosiert med fedme. Så lenge pasienten befinner seg i en helsetilstand vil det genereres tilhørende kostnader og nytte. For akutte hendelser vil det kun påløpe kostnad og nytte i den syklusen hendelsen inntreffer. Pasientene må oppholde seg i et av de stadiene (helsetilstandene) til enhver tid, og på slutten av hver modellsyklus kan pasientene enten forbli i samme stadium eller forflytte seg til et annet stadium. Dette gjelder ikke død som er et absorberende stadium (dvs. det er ikke mulig å forlate stadiet). Modellen har en sykluslengde på 3 måneder det første året, deretter varer syklusene ett år. Sykdomsforløpet modelleres som bevegelser gjennom helsetilstander og forekomst av hendelser, som bestemmes av insidensrater og risikoligninger. Endring i vekt (KMI), lipider (total og HDL-kolesterol), systolisk blodtrykk og glykemisk status (reversering av prediabetes til midlertidig normal glukosetoleranse) fungerer som surrogatendepunkter og inngår som dynamiske risikovariabler i risikoligningene. I tillegg til de behandlingsavhengige variablene vil statiske variabler som alder, kjønn og etnisitet påvirke risikoen for ulike hendelser, disse er definert ved baseline. Behandlingseffekten vil fanges opp i modellen gjennom disse risikoligningene. Se kap. 3.4.1 for mer informasjon om risikoligninger. Risikoen for samtlige hendelser inkludert i modellen øker med økt KMI.

Pasienter går inn i modellen i helsetilstandene normal glukosetoleranse (NGT), prediabetes og diabetes mellitus type 2 (T2DM) avhengig av hvilken pasientpopulasjon man ser på i analysen. I Novo Nordisk sin grunnanalyse starter alle pasienter i modellen med prediabetes. Pasienter med

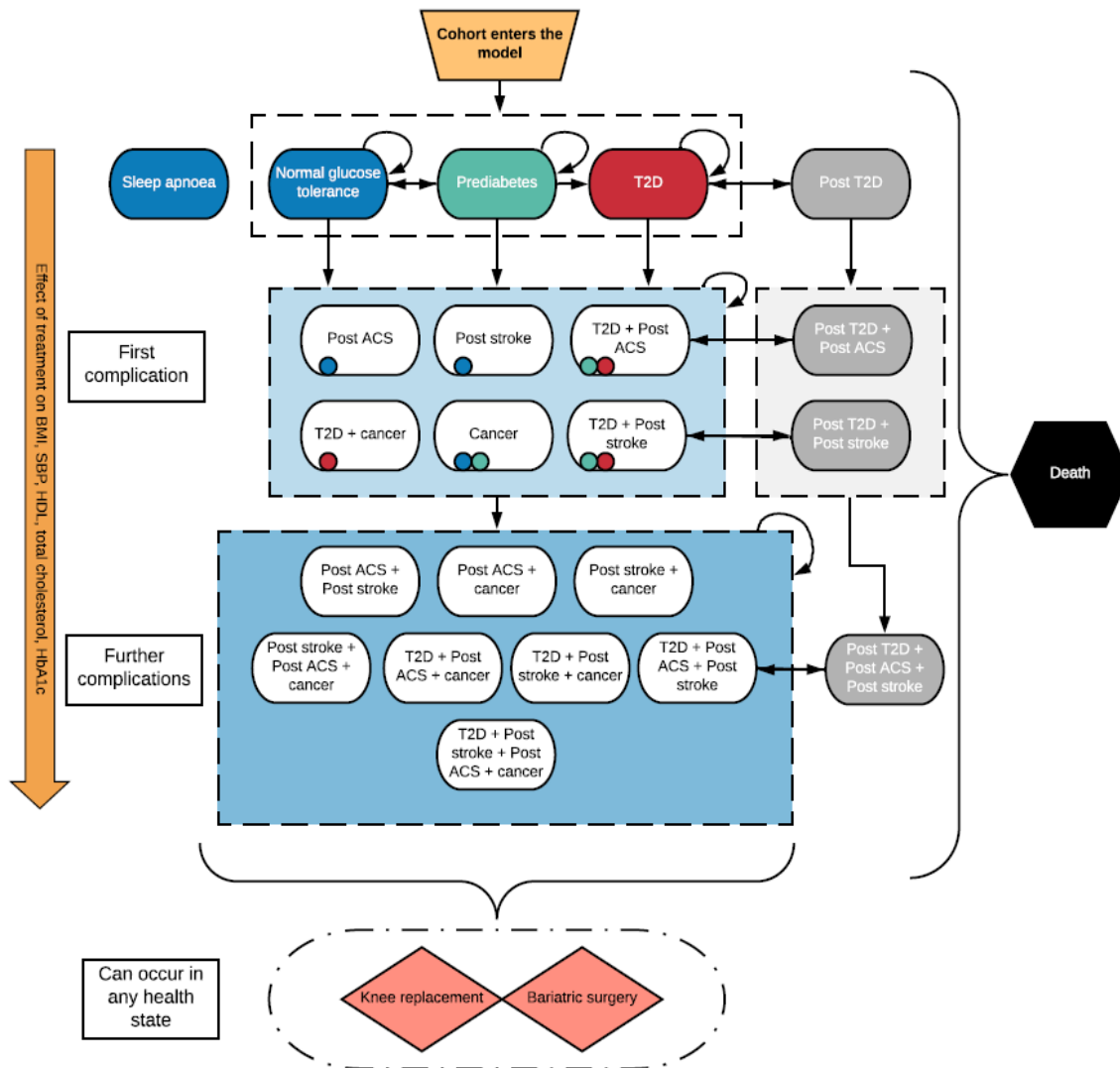
<sup>7</sup> Core Obesity Model (COM), versjon 17. Tidligere versjoner har blitt publisert og validert.

<sup>8</sup> Akutt koronarsyndrom (AKS) som inkluderer hjerteinfarkt og ustabil angina; og hjerneslag som inkluderer hjerneslag og transitorisk iskemisk anfall (TIA).

<sup>9</sup> Normal glukosetoleranse (NGT), prediabetes, diabetes mellitus type 2 (T2D), post AKS, post hjerneslag, T2D + post AKS, T2D + kreft, kreft, T2D + post hjerneslag, post AKS + post hjerneslag, post AKS + kreft, post hjerneslag + kreft, post hjerneslag + post AKS + kreft, T2D + post AKS + kreft, T2D + post AKS + kreft, T2D + post hjerneslag + kreft, T2D + post AKS + post hjerneslag, T2D + post hjerneslag + post AKS + kreft, og død.

<sup>10</sup> Kneproteseoperasjon og bariatrisk kirurgi.

prediabetes forflytter seg til helsetilstanden T2D + post AKS eller T2D + post hjerneslag etter henholdsvis en AKS- eller slaghendelse. Figur 13 viser en oversikt over modellstrukturen.



Figur 13 Modellstruktur

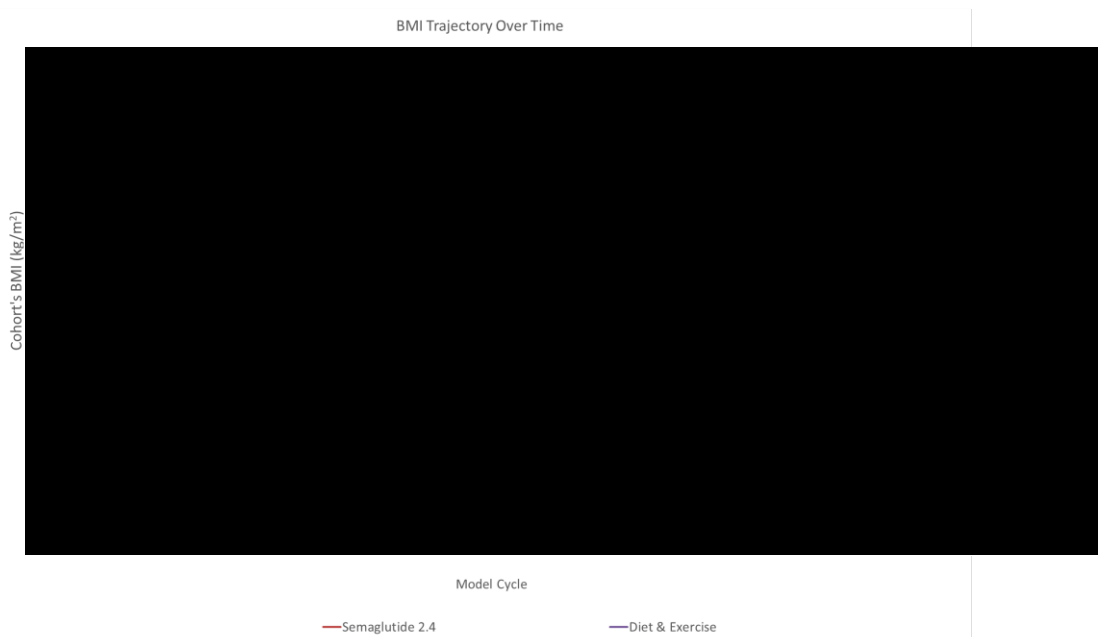
#### Modellantagelser:

- Pasienter som seponerer behandlingen med Wegovy vil gå over til komparatorarmen (fysisk aktivitet og kalorireduert diett) i modellen. I Novo Nordisks grunnanalyse brukes det en såkalt «catch-up rate», noe som betyr at behandlingseffekten antas å avta gradvis i en periode på tre år (dvs. «treatment waning»), og ikke direkte med én gang etter seponering. Ved slutten av «catch-up» perioden har KMI og surrogatmarkører for pasienter i intervensjonsarmen gått tilbake til samme nivåer som pasienter i komparatorarmen.
- Utover «catch-up» perioden ble kroppsvekten antatt å øke med 0,402 kg/år og 4,886 kg/år hos henholdsvis menn og kvinner. Det antas ingen økning i kroppsvekt etter kohorten har fylt 68 år i modellen. Det ble ikke lagt inn endringer i systolisk blodtrykk eller lipider utover «catch-



up» perioden fordi det antas at de fleste pasienter står på behandling med kolesterolsenkende legemidler og legemidler mot høyt blodtrykk. Figur 14 viser utviklingen av KMI over tid i begge behandlingsarmer.

- Pasienter med prediabetes forflytter seg til helsetilstanden T2D + post AKS eller T2D + post hjerneslag etter henholdsvis en AKS- eller slaghendelse. I modellen antas det altså at pasienter utvikler diabetes type 2 etter en AKS- eller slaghendelse.
- Mikrovaskulære komplikasjoner knyttet til diabetes type 2 er ikke inkludert som en egen helsetilstand. Isteden gis en andel av kohorten som befinner seg i T2D helsetilstander en høyere kostnad for å reflektere mulige mikrovaskulære komplikasjoner.
- Slitasjegikt er inkludert i modellen som en akutt hendelse, i form av kneproteseoperasjon. Denne hendelsen kan forekomme når som helst, gitt en årlig sannsynlighet. Slitasjegikt er ikke tatt med som en egen helsetilstand, men for å kompensere for redusert livskvalitet ved slitasjegikt vil et engangs nyttetap ved kneprotese ganges med 3 for å inkludere tapt livskvalitet årene før operasjon.
- Bariatrisk kirurgi er implementert som påfølgende behandling i modellen og fører til en reduksjon i KMI, systolisk blodtrykk, HbA1c og lipider for andelen pasienter som får bariatrisk kirurgi. Andelen er satt til 0,26 % i begge armer, basert på en insidens på cirka 3 000 kirurgiske inngrep som utføres i Norge årlig. I modellen vil bariatrisk kirurgi inntreffe når gjennomsnittlig KMI for kohorten når 42 kg/m<sup>2</sup> og alderen er under 55 år. I Novo Nordisks grunnanalyse nådde ingen kohort KMI-nivået for fedmekirurgikvalifisering før etter fylte 55 år, og slik fedmekirurgi er modellert har det ingen påvirkning på modellresultatet.
- Søvnapne er ikke en egen helsetilstand, men kan forekomme samtidig som de andre helsetilstandene. Tilstedeværelsen av søvnapne er ikke antatt å ha effekt på dødeligheten eller påvirke sannsynligheten for kardiovaskulære hendelser.
- Behandlingslengden er i Novo Nordisk sin grunnanalyse satt til 3 år. En stoppregel for pasienter som ikke responderer på behandlingen er inkludert (se kapittel 3.2 for mer informasjon).
- Dødelighet er inkludert i modellen basert på overgangssannsynligheter for sykdomsspesifikk dødelighetsrate fra ulike kilder.



Figur 14 Utviklingen av KMI over tid i begge behandlingsarmer i modellen. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

### Legemiddelverkets vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon, men Legemiddelverket mener modellens mange helsetilstander og hendelser, samt bruken av flere risikoligninger og risikofunksjoner gjør modellen krevende å skulle validere. Bruken av en komplisert modellstruktur kombinert med utstrakt bruk av risikoligninger og data hentet fra eksterne kilder krever mye ressursbruk med tanke på å validere både modell og input data. Legemiddelverket har fokusert på å validere de antatt viktigste parameterne i modellen, basert på vurderingene i kap. 3.

Novo Nordisk henviser i innsendt dokumentasjon til en publikasjon av Lopes et al. (2020) når det gjelder ekstern validering av modellen (55). Der ble det rapportert at modellen (versjon 6.2) forutsa komplikasjoner relatert til sykelig fedme med en høy grad av nøyaktighet, men at virkningen av kardiovaskulær-risiko og dødelighet er nøkkelområder for fremtidig forbedring. Novo Nordisk beskriver at modellen derfor nylig ble oppdatert til å inkludere en KMI-justert dødelighet. Legemiddelverket har mottatt den oppdaterte versjonen av modellen. Vi ønsker å påpeke at den henviste validerende publikasjonen av Lopes et al. (2020) er forfattet og finansiert via Novo Nordisk. Legemiddelverket har selv utført en del kvalitetssjekker og har ikke funnet feil i modellen, noe som støtter den interne validiteten av modellen.

Som beskrevet i kap. 3 beholder Legemiddelverket modelleringen av T2DM, men utelater de andre risikoligningene. Legemiddelverket mener det er forhold også ved modelleringen av T2DM som ikke er plausible og som introduserer usikkerhet i analysen. I modellen er det en antagelse om at pasienter med prediabetes får T2DM etter en AKS- eller slaghendelse. Legemiddelverket mener denne antagelsen er lite plausibel. Evidence Review Group (ERG) (på vegne av NICE) har i sin vurdering av Wegovy også forklart at de vurderer denne antagelsen som usikker, og har pekt denne antagelsen ut som en av de viktigste problemene («key issue») i kostnadseffektivitetsanalysen (56). ERG foretrekker å anta at pasienter med prediabetes ikke automatisk utvikler T2DM etter en kardiovaskulær hendelse i modellen. De forklarer at de har fått klinisk råd som antyder at det ikke er mulig å anta at alle pasienter vil utvikle T2DM etter en kardiovaskulær hendelse, og at det ikke finnes gode data/evidens på andelen av pasienter som utvikler T2DM etter en kardiovaskulær hendelse i klinisk praksis. Legemiddelverket har spurt Novo Nordisk om de kan levere en modell hvor antagelsen om at alle pasienter med prediabetes som opplever en AKS- eller slaghendelse automatisk utvikler diabetes etter hendelsen er fjernet, med forbehold om at det ikke medfører lang tidsbruk. Dersom dette skulle medføre lang tidsbruk, ønsket Legemiddelverket i stedet å få tilsendt data på hva denne antagelsen har å si for resultatet i modellen. Novo Nordisk har forklart at en slik endring ville vært tidskrevende å implementere, og at antagelsen har blitt gjort for å redusere modellens kompleksitet og holde antall helsetilstander på et håndterbart nivå. Novo Nordisk henviser også til en analyse som ERG har utført. I denne analysen utvikler pasienter med prediabetes ikke automatisk T2DM etter en kardiovaskulær hendelse. IKER økte med cirka [REDACTED] sammenlignet med analysen som Novo Nordisk leverte til NICE. Novo Nordisk påpeker imidlertid at pasientpopulasjonen i analysen som er blitt levert til NICE er annerledes enn den som vi har mottatt: ca. 50 % av pasienter har prediabetes i modellen levert til NICE versus 100 % i modellen levert til SLV. Dette betyr at en fjerning av denne antagelsen i modellen som Legemiddelverket har mottatt vil ha større innvirkning på IKER enn det som var tilfellet i modellen ERG vurderte. Novo Nordisk antar at IKER ikke vil økes med mer enn 10 % i forhold til deres grunnanalyse (dvs. en økning på [REDACTED]). På grunn av endringene som Legemiddelverket har gjort forventer vi at en fjerning av denne antagelsen i våre analyser vil ha større innvirkning på IKER enn det Novo Nordisk beskriver.

Basert på en helhetsvurdering har Legemiddelverket valgt å godta den innsendte modellen, men vi utelater alle risikolikninger bortsett fra modelleringen av T2DM. Se nærmere beskrivelse i kap. 3.4.1.

#### 4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen er gjort i et helsetjenesteperspektiv. Både kostnader og nytte diskonteres med 4 % årlig. Tidshorizonten av analysen er satt til 40 år og startalder i modellen er 49 år.

##### Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektiv og diskontering er gjort i tråd med retningslinjene fra Legemiddelverket. Analysens tidshorizont skal være så lang at alle viktige framtidige forskjeller i kostnader og helseeffekter mellom alternativene fanges opp. Legemiddelverket mener et livstidsperspektiv er foretrukket, tatt i betraktning at sykkelig fedme er en kronisk sykdom. At en del av pasientene fortsatt er i live i modellen etter 40 år i Novo Nordisks grunnanalyse, tilsier at modellens tidshorizont bør være lengre enn 40 år. I analysen Legemiddelverket har mottatt var det ikke mulig å velge tidshorisonter lengre enn 40 år. Legemiddelverket har ikke etterspurt å få tilsendt en modell med muligheter for lengre tidshorisonter, da en endring fra 40 til 45 eller 50 år ikke forventes å ha stor innvirkning på IKER.

Startalder er 47 år i stedet for 49 år i Legemiddelverkets analyse, da vi benytter oss av en annen pasientpopulasjon enn Novo Nordisk.

Legemiddelverket godtar analyseperspektiv, diskontering og tidshorizonten.

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

##### Innsendt dokumentasjon

Enhetskostnader og kostnadsvekter (DRG-poeng) er fra 2020. Dermed er enhetsprisen som er lagt til grunn for kostnadsberegningene på 45 808 NOK (57).

Legemiddelkostnader:

For pasienter i intervensjonsarmen vil den eneste legemiddelkostnaden for behandling av fedme eller overvekt være kostnader knyttet til behandlingen med Wegovy. Pris i innsendt dokumentasjon skiller seg fra fastsatt maksimalpris for Wegovy. Legemiddelpris for Wegovy i analysen baseres på prisen Novo Nordisk har benyttet i innsendt dokumentasjon, fratrukket mva. Prisen for Wegovy er lik uansett dose i innsendt dokumentasjon, som betyr at kostnadene ikke vil være lavere i opptrappingsfasen. Tabellen under viser årlige legemiddelkostnader.

Tabell 24 Årlige legemiddelkostnader for Wegovy. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Klasse	Virkestoff	Dose anvendt i modellen	Årlig kostnad ekskludert mva. (NOK)
GLP-1 analog	Wegovy	2,4 mg én gang per uke	██████████

For pasienter i komparatorarmen er det ikke inkludert legemiddelkostnader for behandling av fedme eller overvekt.

I tillegg til legemiddelkostnadene tilknyttet behandlingen vil noen av pasientene (i begge armer) i modellen stå på blodtrykks- og diabetes type 2 medisiner, presentert i Tabell 25. Disse tallene er hentet fra en norsk studie (58) som kartla kostnadene ved å ha diabetes i 2011.

Tabell 25 Årlige legemiddelkostnader for behandling med blodtrykks- og diabetes type 2 legemidler. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Parameter	Årlig kostnad ekskludert mva. (NOK)	Beskrivelse	Kilde
Blodtrykksenkende legemiddelbehandling	2 994	Hentet fra litteraturen	(58)
Diabetes type 2 legemiddelbehandling	4 685	Hentet fra litteraturen	(58)

*Legemiddelkostnader – Legemiddelverkets vurdering:*

Novo Nordisk anvender litteraturen for å finne kostnadene forbundet med blodtrykksbehandling og legemiddelbehandling av diabetes type 2. Kilden de anvender er fra 2011, og det fremkommer ikke av innsendt dokumentasjon at firmaet har foretatt noen form for inflasjonsjustering av disse kostnadene, eller hvilke legemidler som inngår i de kostnadene. Dette gjorde det vanskelig å validere de innsendte kostnadene i Tabell 25 på en grundig måte. Novo Nordisk har kommet med tilleggsinformasjon, og forklarer at det ikke er mulig å oppgi hvilke typer legemidler som inngår i kostnaden for blodtrykksenkende behandling. De forventer at det vil være legemidler som brukes ofte i klinisk praksis. For legemiddelbehandling ved diabetes type 2 ble det inkludert kostnader for insulin, insulin analoger og ikke-insulin behandling. Novo Nordisk forklarer at kostnadene i Tabell 25 har blitt inflasjonsjustert. Disse kostnader har totalt sett liten betydning for IKER i denne analysen, og estimatene er derfor ikke vurdert inngående av Legemiddelverket.

*Monitoreringskostnader:*

Analysen inkluderer kostnader knyttet til monitorering/håndtering av fedmepasienter. Disse inngår i begge behandlingsarmer i modellen og består av kostnader knyttet til oppfølging av pasienter med fedme som gjennomfører livsstilstiltak med kalorireduert diett og fysisk aktivitet. Årskostnader forbundet med monitorering er vist i Tabell 26.

Tabell 26 Årlige monitoreringskostnader. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Parameter	Årlig kostnad (NOK)	Beskrivelse	Kilde
Monitoreringskostnader	1 649	Anvendt DRG 910 A for poliklinisk konsultasjon vedrørende diabetes type 2. Enhetspris 45 808 NOK * DRG kostnadsvekt 0,036	(57)

*Monitoreringskostnader – Legemiddelverkets vurdering:*

For Legemiddelverket er det uklart hvorfor Novo Nordisk ikke har valgt å anvende DRG kode 910C (poliklinisk konsultasjon vedrørende fedme og overvekt) i stedet for 910A (poliklinisk konsultasjon vedrørende diabetes mellitus). Legemiddelverket mener at monitoreringskostnadene kan ha blitt underestimert i forhold til norsk klinisk praksis. Det er spesielt ressursbruk/mengde vi er usikre på. Vi antar at en del av pasientpopulasjonen i Norge får jevnlig oppfølging hos fastlege og ernæringsfysiolog, men Novo Nordisk har bare inkludert kostnaden for én poliklinisk konsultasjon i året. Siden den samme årlige monitoreringskostnaden inngår i begge behandlingsarmer i modellen, vil en inkludering av ekstra kostnader eller en eventuell endring til DRG kode 910C ha svært liten å si for modellresultatet. Legemiddelverket endrer derfor ikke Novo Nordisks modellering av monitoreringskostnader.

*Kostnader knyttet til helsetilstander:*

Kostnader knyttet til de forskjellige helsetilstandene i modellen er de samme for begge behandlingsarmene (se Tabell 27). Disse inkluderer ikke kostnader for akutte hendelser.

Tabell 27 Årlige kostnader knyttet til helsetilstander. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Parameter / helsetilstand	Årlig kostnad (NOK)	Beskrivelse	Kilde
Diabetes type 2 mikrovaskulære komplikasjoner	20 352	Inkluderer kostnader for diabetes oppfølging, i tillegg til den årlige gjennomsnittskostnaden forbundet med mikrovaskulære komplikasjoner. Den inkluderer ikke insulinkostnader eller kostnader ved diabetes type 2 legemiddelbehandling. Hentet fra litteraturen	(59)
Prediabetes	0	Novo Nordisk antar at det ikke er noen kostnader forbundet med denne helsetilstanden	
Tykkarmskreft år 1	247 041	Inkluderer kostnader for behandling, oppfølging og hospitalisering i det første året	(60)
Brystkreft år 1	112 373	Inkluderer kostnader for behandling, oppfølging og hospitalisering i det første året	(60)
Livmorkreft år 1	135 683	Inkluderer kostnader for behandling, oppfølging og hospitalisering i det første året	(57)
Kreftbehandling i påfølgende år	36 307	Beregnet ved å ta gjennomsnitt av førsteårskostnadene for alle	(61) (62)

		krefttyper med antagelse om at oppfølgingskostnadene er 22 % av dette	
Hjerteinfarkt år 1	4 006	Ekskludert kostnader forbundet med akutte hendelser. Hentet fra litteraturen	(63)
Ustabil angina år 1	4 006	Ekskludert kostnader forbundet med akutte hendelser. Hentet fra litteraturen	(63)
Post akutt koronarsyndrom	4 006	Kostnader for hjerteinfarkt eller angina i påfølgende år. Hentet fra litteraturen	(63)
Slag år 1 og påfølgende år	2 980	Ekskludert kostnader forbundet med akutte hendelser. Hentet fra litteraturen	(63)
Transitorisk iskemisk anfall (TIA) år 1	2 980	Ekskludert kostnader forbundet med akutte hendelser. Hentet fra litteraturen	(63)
Søvnapne	1 039	Kostnad for årlig CPAP-behandling. Hentet fra litteraturen.	(64)

*Kostnader knyttet til helsetilstander – Legemiddelverkets vurdering:*

Gitt at effekt av Wegovy på harde endepunkter ikke er dokumentert vurderer Legemiddelverket at helsetilstander knyttet til komorbiditeter med unntak av T2DM ikke kan inkluderes i den helseøkonomiske modellen. Disse helsetilstandene er av den grunn utelatt fra vår analyse. Av samme grunn er kostnadene forbundet med kreft og søvnapne ikke undersøkt nærmere.

Analyseresultatet er sensitivt for endringer i kostnaden knyttet til diabetes type 2. Dette er fordi kostnaden er forbundet med hendelser det er stor forekomst av i modelleringen. Legemiddelverket har etterspurt mer informasjon om hvordan Novo Nordisk har kommet frem til denne årskostnaden for å kunne validere den grundigere. Novo Nordisk har ettersendt informasjon om hvilke typer kostnader som inngår i denne enhetskostnaden, hva de originale enhetskostnadene fra litteraturen er, og bekrefter at kostnadene har blitt inflasjonsjustert. Legemiddelverket har ikke funnet noen andre norske eller svenske kilder (kostnader) som kan brukes til å validere årskostnaden for mikrovaskulære komplikasjoner ved diabetes type 2. I NICE sin vurdering av Wegovy har ekspertgruppen (ERG) i sine analyser lagt til grunn en årlig enhetskostnad på █████ NOK (når konvertert fra pund til norske kroner) for mikrovaskulære komplikasjoner (56). Legemiddelverket har ikke vurdert kilden ERG baserer sitt estimat på, men ser at IKER øker med █████ når ERGs enhetskostnad (konvertert til norske kroner) legges til grunn. Antagelsen om at behandling i Norge og England vil koste omtrent det samme er ikke undersøkt.

*Kostnader knyttet til akutte hendelser:*

Ved akutte hendelser vil det kun påløpe en kostnad i den syklusen hendelsen inntreffer. Kostnader ved akutte hendelser er presentert i tabellen under.

Tabell 28: Engangskostnad ved akutte hendelser. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Parameter	Enhetskostnad (NOK)	Beskrivelse	Kilde
Ikke-dødelig hjerteinfarkt	150 501	Kostnader for å håndtere og behandle. Inkluderer hospitalisering, legebesøk, og prosedyrer gjennomført etter det første sykehusbesøket. Kostnadene er hentet fra litteraturen	(63)
Dødelig hjerteinfarkt	25 698	Kostnader for å håndtere og behandle. Inkluderer hospitalisering. DRG 123, kostnadsvekt 0,561	(57)
Ikke-dødelig ustabil angina	28 080	Kostnader for å håndtere og behandle. Inkluderer hospitalisering. DRG 140, kostnadsvekt 0,613	(57)
Dødelig ustabil angina	25 698	Tilsvarende dødelig hjerteinfarkt	(57)
Ikke-dødelig slag	217 562	Kostnader for å håndtere og behandle. Inkluderer hospitalisering, legebesøk, og prosedyrer gjennomført etter det første sykehusbesøket. Kostnadene er hentet fra litteraturen	(63)
Dødelig slag	86 073	Kostnader for å håndtere og behandle. Inkluderer hospitalisering. DRG 14A, kostnadsvekt 1,879	(57)
TIA hendelse	32 111	Kostnader for å håndtere og behandle. Inkluderer hospitalisering. DRG 15, kostnadsvekt 0,701	(57)
Bariatrisk kirurgi	57 168	Kostnader for å håndtere og behandle. Inkluderer hospitalisering. DRG 288A/288, kostnadsvekt 1,248	(57)
Kneproteseoperasjon	92 486	Gjennomsnittlig kostnad for besøk/undersøkelse før kirurgi, kirurgisk inngrep og oppfølging etter	(57)

		kirurgi for kohorten som forblir i live. DRG 209H, kostnadsvekt 2,019	
--	--	--	--

Kostnadene forbundet med ikke-dødelig hjerteinfarkt og slag er hentet fra NorCaD-modellen og tilhørende rapport publisert i 2008 (63). Det rapportertes ikke om inflasjonsjustering og det er ikke redegjort for hvorfor DRG systemet ikke er anvendt.

*Kostnader knyttet til akutte hendelser – Legemiddelverkets vurdering:*

Helsetilstander knyttet til komorbiditeter med unntak av T2DM er utelatt i Legemiddelverkets analyser, og Legemiddelverket har derfor ikke undersøkt disse nærmere.

*Kostnader knyttet til uønskede hendelser (bivirkninger):*

Modellen inkluderer kostnader til behandling av behandlingsrelaterte bivirkninger ved behandling med Wegovy. Forekomsten av bivirkninger er basert på studiedata fra STEP 1. Enhetskostnadene per hendelse er basert på svensk studie og Innsatsstyrt finansiering (ISF)-regelverket. Den totale kostnaden per pasient relatert til behandling av bivirkninger i modellen er lav.

Tabell 29 Kostnader knyttet til uønskede hendelser (bivirkninger). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Hendelse	Kostnad per hendelse	Beskrivelse	Kilde
Hyperglykemi	269	-	(65)
Alvorlig hyperglykemi	3 457	-	(65)
Alvorlig gastrointestinal hendelse (alvorlig kvalme, oppkast, diaré eller forstoppelse)	1 603	DRG 910 C: Poliklinisk konsultasjon vedrørende fedme og overvekt som gir DRG kostnadsvekt 0,035.	(57)

*Kostnader knyttet til uønskede hendelser (bivirkninger) – Legemiddelverkets vurdering:*

Modelleringen av bivirkninger ved behandling med Wegovy forventes å ha liten innvirkning på modellresultatet (IKER) og Legemiddelverket har derfor ikke vurdert Novo Nordisks modellering.

## 4.2 Resultater

### 4.2.1 Firmaets grunnanalyse

Resultater fra Novo Nordisks grunnanalyse er vist i tabellen under. Legemiddelpris for Wegovy i analysen baseres på en tilbudt pris av Novo Nordisk uten mva. som er lavere enn vedtatt maksimalpris.



Tabell 30 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall

	Wegovy 2,4 mg + kalorireduert diett og fysisk aktivitet	Kalorireduert diett og fysisk aktivitet	Differanse
Totale kostnader	████████	████████	████████
Totale QALYs	13,401	13,268	0,133
Totale leveår	16,532	16,473	0,059
Merkostnad per vunnet QALY		████████	
Merkostnad per vunnet leveår		████████	

#### 4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen analyse. Forutsetningene er som i Novo Nordisk sin grunnanalyse bortsett fra følgende:

- Legemiddelverket endrer pasientpopulasjon i sin analyse fra pasienter med KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> med prediabetes, til pasienter med KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og med minst én vektrelatert følgesykdom (se avsnitt 3.1 for begrunnelse).
- Legemiddelverket endrer fra trial product estimand til treatment policy estimand (se avsnitt 3.4.1 for begrunnelse).
- Legemiddelverket fjerner aldersjustering med multiplikativ metode (se avsnitt 3.4.3 for begrunnelse).
- Legemiddelverket endrer dødelighetsmodelleringen i modellen slik at dødeligheten er den samme for intervensjon og komparator (se avsnitt 3.4.1 for begrunnelse).
- Legemiddelverket ekskluderer inklusjon av effekt på kardiovaskulære sykdommer, kreft, artrose og søvnapne (se avsnitt 3.4.1 for begrunnelse).

Tabellen under viser hvordan endringene påvirker merkostnad per vunnet QALY (IKER). De ulike endringene gjøres en etter en (dvs. ikke aggregert).

Tabell 31 Legemiddelverkets endringer fra Novo Nordisk sin grunnanalyse

Parameter	Novo nordisk sin grunnanalyse	Legemiddelverkets analyse	IKER (endring sammenlignet med firmaets grunnanalyse)
Pasientpopulasjon	Baseline KMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> med prediabetes	Baseline KMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> og en tilleggssykdom	██████████
Effektdata estimand	Trial product estimand	Treatment policy estimand	██████████
Aldersjustering med multiplikativ metode	Inkludert	Ekskludert	██████████
Dødelighetsjustering	Justert dødelighet for komplikasjoner og KMI	Ingen justering. Vi antar ingen effekt på dødelighet	██████████
Komplikasjoner inkludert i modellen	Alle som er beskrevet i kapittel 4.1	Kun komplikasjoner knyttet til diabetes type 2 er inkludert	██████████

Av de fem endringene har endring av pasientpopulasjon, dødelighetsjustering og komplikasjoner inkludert i modellen størst effekt på kostnadseffektiviteten. Ved å endre pasientpopulasjon i modellen øker IKER med om lag ████████ NOK fra ████████ kost/QALY til ████████ kost/QALY. Fordi de største driverne i modellen er midlertidig reversering av prediabetes til normal glukosetoleranse etterfulgt av utsettelsen av diabetes type 2, har valg av pasientpopulasjon mye å si på resultatet. I Novo Nordisk sin grunnanalyse har alle pasientene i modellen prediabetes ved modellstart, som da er den populasjonen som vil oppnå størst målbar effekt. Ved å endre pasientpopulasjon til baseline KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og en tilleggssykdom fordeler populasjonen seg mellom helsetilstandene *ingen komplikasjoner*, *prediabetes*, *diabetes type 2*, *post-AKS*, *post-AKS + diabetes type 2*, *post-slag*, og *post-slag + diabetes type 2*. Den største andelen av pasientene befinner seg fortsatt i helsetilstanden prediabetes (ca. 50 %) etterfulgt av ingen komplikasjoner (ca. 40 %). Fortsatt drives modellen i stor grad av effekten på midlertidig reversering av prediabetes og utsettelse av diabetes type 2, men man har nå en større andel pasienter uten komplikasjoner som oppnår liten effekt av behandlingen. Antall QALYs og LYs øker i begge armer, samt at de totale kostnader avtar på grunn av at det er en større andel pasienter uten komplikasjoner i analysen. Det er større sannsynlighet for midlertidig reversering av prediabetes til normal glukosetoleranse i intervensjonsarmen enn komparatorarmen som gjør at de inkrementelle QALYs går ned i forhold til Novo Nordisks grunnanalyse, mens de inkrementelle kostnader øker. Begge disse endringene drar i retning av økt IKER.

Legemiddelverket legger til grunn at det ikke er noen forskjell i dødelighet mellom de to armene og at dødeligheten i modellen følger dødeligheten til den generelle befolkningen. Som følge av dette blir behandlingseffekten mindre og inkrementell QALY gevinst (og kostnadsforskjellen mellom armene) reduseres. Disse to effektene trekker i hver sin retning, men totalt sett medfører det økt IKER.

Ved å fjerne helsetilstandene forbundet med kreft, kardiovaskulære sykdommer, søvnapne og kneproteseoperasjon gjenstår kun effekten behandlingen har på midlertidig reversering av prediabetes og utsettelse av diabetes type 2 og effekten på dødelighet de tre årene behandlingen pågår. Dette medfører mindre inkrementell behandlingseffekt samtidig som de inkrementelle kostnadene øker noe. Begge disse endringene drar i retning av økt IKER.

Totalt medfører endringene en økning av IKER på om lag [REDACTED] NOK. Inkrementell QALY gevinst reduseres med [REDACTED] fra [REDACTED] til [REDACTED]. De totale kostnadene reduseres, mens den inkrementelle kostnaden øker med [REDACTED] NOK fra [REDACTED] NOK til [REDACTED] NOK.

Resultater fra Legemiddelverkets analyse er vist i tabellen under. Legemiddelpris for Wegovy baseres på en tilbudt pris av Novo Nordisk uten mva.

Tabell 32 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets analyse. Per pasient. Diskonterte tall.

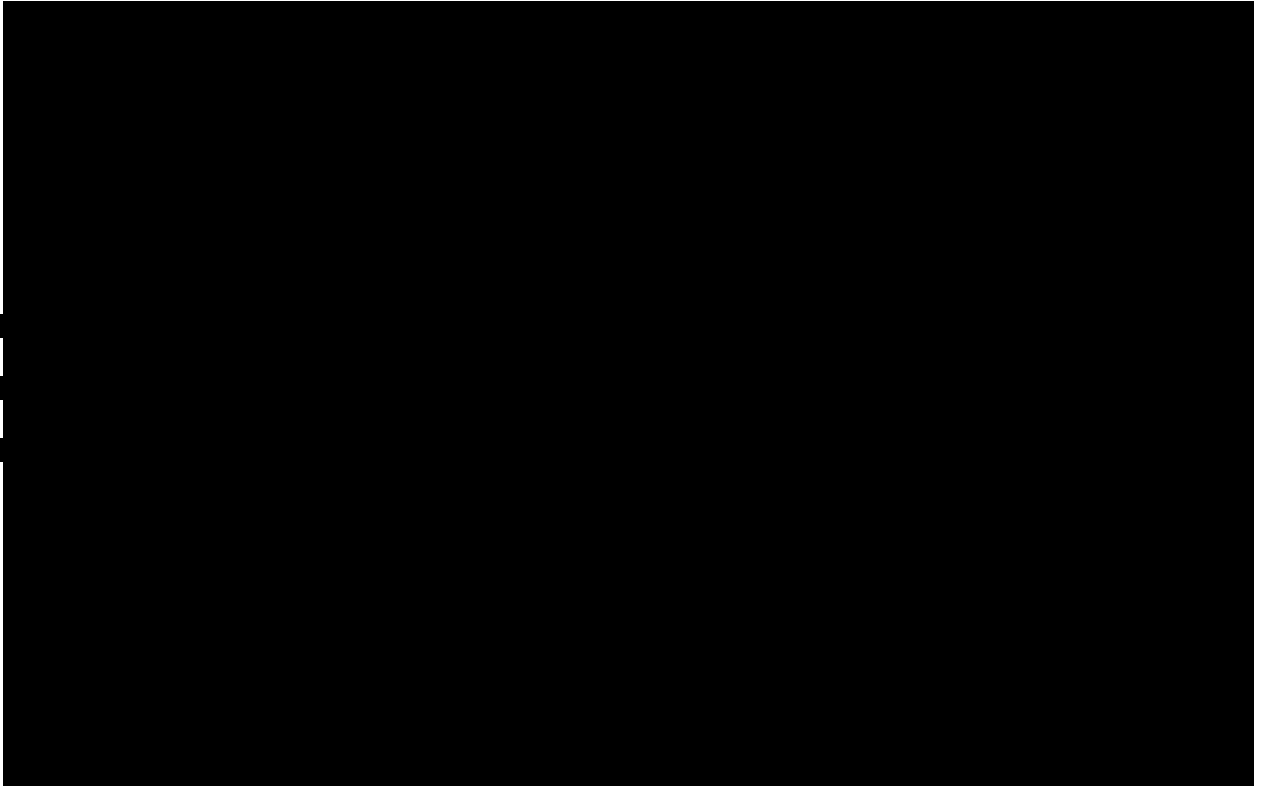
	Wegovy 2,4 mg + kalorireduert diett og fysisk aktivitet	Kalorireduert diett og fysisk aktivitet	Differanse
Totale kostnader	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale QALYs	15,942	15,866	0,076
Totale leveår	18,593	18,593	0,000
Merkostnad per vunnet QALY		[REDACTED]	
Merkostnad per vunnet leveår			

### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

#### Sensitivitetsanalyser og scenarioanalyser

Novo Nordisk har utført deterministiske sensitivitetsanalyser (DSA). Parameterne som har størst påvirkning på IKER i Novo nordisk sin grunnanalyse er sannsynlighet for reversering av prediabetes i komparatorarmen og endring av kostnader forbundet med diabetes type 2 mikrovaskulære

komplikasjoner når man ser bort fra effekten av diskonteringsrater. Se Figur 15 for tornadodiagram som viser de parameterne med størst effekt på IKER.



Figur 15 Tornadodiagram

I tillegg til dette utførte Novo Nordisk en rekke deterministiske scenarioanalyser av viktige datakilder eller modellantakelser, og har utforsket virkningen av å endre alle kostnader knyttet til helsetilstander med +/-20 % (i forhold til baseline verdien) samtidig. De endringene i scenarioanalysene som hadde størst effekt på kostnadseffektiviteten i Novo Nordisks scenarioanalyser, var:

- Å endre kilde til komplikasjonsfri nyttevekt (Søltøft et al.) (IKER = [redacted])
- Å redusere tidshorisonen med 20 år (IKER = [redacted])
- Å øke behandlingstidslengden til 6 år (IKER = [redacted])

Utover dette belyste Novo Nordisk hvilken effekt valg av pasientpopulasjon har for modellens resultat. Effekten av å endre pasientpopulasjonen til  $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  og en tilleggssykdom er lik den vi har presentert i avsnitt 4.2.2 (+ ca. [redacted] NOK). I tillegg til dette valget gir modellen mulighet til å velge pasientpopulasjon til  $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  med prediabetes og høy risiko for kardiovaskulær sykdom, denne endringen gjør at IKER reduseres til [redacted] NOK. Utover de leverte analysene, mener Legemiddelverket det ville vært relevant å utføre scenarioanalyser som viser effekten av å endre dødelighetsmodelleringen.

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets analyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert i Tabell 33 under.

Tabell 33: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets analyse

	Parameter	Legemiddelverkets analyse	Scenarioanalyse	IKER i scenarioanalysene (maks. AUP) (+/- absolutt endring fra analysen)
1	Kilde til komplikasjonsfri nyttevekt	STEP 1	Søltoft et al	██████████
2	Komorbiditeter inkludert i modellen	Kun diabetes type 2	Søvnapne og diabetes type 2	██████████

- Som vist i Novo Nordisk sin scenarioanalyse har valg av kilde til komplikasjonsfri nyttevekt mye å si på kostnadseffektiviteten. Dette kan forklares med at nytteendringen som følge av enhets endring i KMI er lavere i Søltoft et al. (48) sammenlignet med STEP 1. I gjennomsnitt medfører en enhets endring i KMI en nytteendring på ████████ ved bruk av data fra STEP 1 studien. Ved bruk av data fra Søltoft et al. medfører en enhets endring i KMI i gjennomsnitt til en endring i nytte på ████████. Endringen fører til at de totale inkrementelle QALYs er lavere, noe som fører til en økning i IKER. Kilden til komplikasjonsfri nyttevekt påvirker resultatet i større grad i Legemiddelverkets analyse enn i Novo Nordisks analyse på grunn av modellendringene. Til sammen fører disse to effektene til at IKER øker med om lag ████████ NOK.
- En inkludering av søvnapne medfører at inkrementelle QALYs øker fordi Wegovy reduserer prevalensen av søvnapne sammenlignet med komparator. Søvnapne medfører også kostnader til behandling, men ettersom de totale kostnadene øker mer i komparatorarmen enn i intervensjonsarmen (som forklares av at Wegovy reduserer prevalensen av søvnapne) reduseres de inkrementelle kostnadene. Til sammen fører disse to effektene til at IKER reduseres med om lag ████████ NOK.

#### **4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio**

I Legemiddelverkets analyse er merkostnad for Wegovy og kalorireduert diett og fysisk aktivitet sammenlignet med kalorireduert diett og fysisk aktivitet alene:

- ████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med prisen Novo Nordisk har lagt til grunn i innsendt dokumentasjon.

## 5 Diskusjon

Denne metodevurderingen omfatter Wegovy som tillegg til diett med redusert kaloriinntak og økt fysisk aktivitet for vektkontroll, inkludert vekttap og vedlikehold av vekt hos voksne pasienter. Aktuell pasientpopulasjonen som vurderes omfatter personer med KMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> eller med KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og med minst én vektrelatert følgesykdom. Dette er samme populasjon som i dag oppfyller Helsedirektoratets krav til legemiddelbehandling av fedme på § 3.

Novo Nordisk har levert en kostnad-per-QALY analyse (CUA) som sammenligner Wegovy som tillegg til livsstiltak (kalorireduert diett og trening) med livsstiltak alene. Novo Nordisk har også levert en tilleggsanalyse der Wegovy er sammenliknet med en annen GLP1-hemmer (liraglutid, Saxenda®) som også har vektkontroll som indikasjon.

### **Legemiddelverket har vurdert nytte:**

Kliniske studier som legges til grunn i Novo Nordisks innsendelse, viser at Wegovy i kombinasjon med livsstiltak gir en statistisk signifikant vektnedgang sammenliknet med livsstiltak alene. I studien STEP 1 med oppfølging i 68 uker opplevde studiedeltakerne en gjennomsnittlig endring i kroppsvekt på -14.9 % og -2.4 % for henholdsvis Wegovy og placebo, tilsvarende en placebojustert vektreduksjon for Wegovy på -12.4 prosentpoeng (95 % KI: -13.4 til -11.5). Viktige sekundære endepunkter som minst 5, 10 og 15 % vektnedgang, samt endring i midjemål og blodtrykk viste alle en signifikant forskjell i favør av Wegovy sammenliknet med placebo. Effekten på vektreduksjon er betydelig større enn det som er vist for legemidler som er tilgjengelige for behandling av fedme fra tidligere.

STEP-studiene måler ikke effekt på dødelighet eller forekomst av komorbiditeter, foruten endring i glykemisk status. Effekten av Wegovy med hensyn til å forebygge fedmerelaterte følgesykdommer og død ikke er dermed dokumentert i innsendt dokumentasjon, med unntak av utvikling av type 2 diabetes som ble undersøkt som et eksplorativt endepunkt. Ved seponering av Wegovy reverseres flere av behandlingseffektene, og pasientene vil gå opp igjen i vekt. Behandling med Wegovy gir i hovedsak gastrointestinale bivirkninger, som er kjente bivirkninger av GLP1-analoger.

Legemiddelforskriften § 14-3 fastslår at Legemiddelverket skal vurdere nytte målt som gode leveår. I den helseøkonomiske analysen har Legemiddelverket estimert at pasienter med sykkelig fedme som behandles med Wegovy i kombinasjon med livsstiltak i gjennomsnitt får 0,076 flere gode leveår (QALY) sammenliknet med pasienter som kun behandles ved livsstiltak alene.

### **Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:**

Med tilbudt pris av Novo Nordisk blir årskostnaden per pasient for behandling med Wegovy omtrent [REDAKERT] NOK (uten mva.) når en vedlikeholdsdose på 2,4 mg én gang per uke legges til grunn. Behandlingslengde har stor innvirkning på forskjellen i de totale legemiddelkostnadene (per pasient) forbundet med Wegovy sammenliknet med livsstiltak alene. Legemiddelverket har modellert behandling med Wegovy over en tidsperiode på 3 år til tross for at behandling med Wegovy i norsk klinisk praksis sannsynligvis vil vare over en lengre periode. Vi mener at denne analysen er den mest informative i denne sammenhengen ettersom den baserer seg i størst grad på observasjoner fra STEP programmet. Modellering over 6 år, som er et mulig valg, vurderes å være svært usikker og mindre plausibel gitt sterke antagelser som ligger til grunn til tross for begrenset kunnskap om effekt over tid. Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser, men også disse vil være svært avhengige av behandlingslengde i norsk klinisk praksis.

I Legemiddelverkets analyse er IKER om lag [REDAKERT] NOK. Dette er høyere enn det som anses å være kostnadseffektivt, gitt tilstandens alvorlighet.

**Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:**

Legemiddelverket vurderer at sykkelig fedme oppfyller krav om alvorlighet i blåreseptforskriften. Dette omfatter pasienter med KMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> eller pasienter med KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> og minst en fedmerelatert tilleggssykdom.

Legemiddelverket har beregnet at sykkelig fedme for aktuell pasientpopulasjonen som følges opp med dagens behandling (diett med redusert kaloriinntak og økt fysisk aktivitet) har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 2 - 6 QALYs.

**Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:**

Fedme og overvekt er assosiert med mange og alvorlige komorbiditeter slik Novo Nordisk har beskrevet i sin innsendelse. Fedme kan også medføre økt dødelighet. Legemiddelverket mener de komorbiditetene Novo Nordisk har beskrevet er relevante i sammenheng med vektendringer både som følge av medikamentell og ikke-medikamentell behandling.

Studiene som utgjør innsendt effektdokumentasjon måler ikke effekt på dødelighet eller forekomst av komorbiditeter, foruten endring i glykemisk status. Dette er en svakhet, da disse endepunktene er sentrale for effekten Novo Nordisk har modellert i sin helseøkonomiske analyse. Videre har de aktuelle studiene en varighet på opptil to år, noe som er kortvarig tatt i betraktning at fedme er en kronisk tilstand som krever langvarig behandling sammen med livslang livsstilsendring.

I fravær av data fra de kliniske studiene, har Novo Nordisk basert ekstrapolering av langtidseffekt på antakelser, surrogatendepunkter og data hentet fra litteraturen i en svært kompleks modell. Input i den helseøkonomiske modellen baseres stort sett på antagelser og input fra andre studier enn STEP-studiene og den delen av input i den helseøkonomiske modellen som er basert på studiedata baseres i hovedsak på post-hoc-analyser som ikke er predefinert. Dette medfører usikkerhet knyttet til mulige skjevheter i pasientkarakteristika og/eller prognostiske faktorer som kan introduseres mellom behandlingsarmene og påvirke resultatet av analysene.

Den helseøkonomiske modellen er komplisert med svært mange helsestadier for komorbiditeter assosiert med fedme og overvekt, samt dødelighet. Ulike komorbiditeter er modellert alene og i kombinasjon med hverandre og input for overgangssannsynligheter mellom helsestadier stammer fra en rekke kilder og risikolikninger hentet fra litteraturen. Dette gjør modellen vanskelig å validere, og kompleksiteten tilfører usikkerhet til resultatet av analysen.

Risikolikningene forutsetter at vektreduksjon har en momentan innflytelse på komorbiditeter og at tidligere vekt ikke påvirker risiko for utvikling av komorbiditeter. Vektreduksjon antas videre å gi momentant lavere dødelighet, urelatert til forebygging av komorbiditeter. Legemiddelverket vurderer at disse forutsetningene ikke er plausible.

Medisinske fageksperter Legemiddelverket har konsultert i arbeidet med metodevurderingen påpeker at behandlingen med Wegovy vil kunne være livslang, da et vedvarende vekttap forutsetter at pasientene står på behandlingen over tid. Effekten er kun undersøkt over to år, og vi vet dermed ikke hvorvidt vektreduksjonen opprettholdes over lengre tid enn dette. Effekten fra studiene er vist hos pasienter som fikk tett oppfølging i forbindelse med livsstils- og kostholdsendringer. Det er lite trolig at en tilsvarende oppfølging er overførbart til norsk klinisk praksis også med tanke på

gjennomførbarhet over lang tid. At også pasienter i placeboarmen fikk reversert sin effekt da de seponerte behandling i form av livsstiltak i den utvidede fasen av STEP 1, illustrerer at også denne delen av behandlingen er viktig for den kliniske effekten.

Dersom forutsetningen om at vekten holder seg stabil også etter at platåfasen er nådd på behandlingen med Wegovy, vil lengre behandlingstid kunne gi økt nytte i form av en lavere KMI over tid og dertil redusert risiko for utvikling av fedmerelaterte hendelser og følgesykdommer. Samtidig vil imidlertid behandlingskostnader fortsette å påløpe. I fravær av kunnskap om hvordan forholdet mellom nytte og kostnader vil utvikle seg over tid, er det vanskelig å si hvordan kostnadseffektiviteten påvirkes av behandlingens lengde. På grunn av usikkerheten rundt antagelsen om vedvarende behandlingseffekt over tid og mangelen på langtidsdata fra kliniske studier, har Legemiddelverket valgt å modellere behandling med Wegovy over en tidsperiode på 3 år. Vi mener at denne analysen er den mest informative i denne sammenhengen ettersom den baserer seg i størst grad på observasjoner fra STEP programmet.

#### **Legemiddelverkets totalvurdering:**

Effekt av Wegovy på vektnedgang og sikkerhet på kort sikt er godt dokumentert. Wegovys effekt på forebygging av komplikasjoner ved sykkelig fedme eller dødelighet er derimot ikke dokumentert av Novo Nordisk i det pivotale studieprogrammet. Legemiddelverket mener derfor at vektreduksjonen som er vist for Wegovy over en periode på opptil to år, ikke kan overføres til en direkte lineær og momentan reduksjon i risiko for vektrelaterte komorbiditeter og død. Gevinsten som modelleres i den helseøkonomiske analysen stammer i hovedsak fra en forebyggende effekt på komplikasjoner av sykkelig fedme som ikke er dokumentert gjennom kliniske studier, mens verdien av vekt i seg selv er målt, men ikke modellert. Dette er en svakhet ved innsendt dokumentasjon.

Selv om det er rimelig å anta at vektreduksjon kan forebygge forekomst av fedmerelaterte følgetilstander, har Legemiddelverket ikke grunnlag for å si noe om i hvor stor grad behandling med Wegovy vil kunne forebygge disse sykdommene. Legemiddelverket har derfor lagt en analyse til grunn som skiller seg fra Novo Nordisk sin analyse der effekt på dødelighet og fedmerelaterte følgetilstander som ikke er dokumentert i den innsendte effektdokumentasjonen er utelatt. I Legemiddelverkets analyse er kostnad per QALY ved behandling med Wegovy beregnet til [REDACTED] kroner, som er høyere enn det som anses å være kostnadseffektivt, hensyntatt sykdommens alvorlighet.

Den pågående studien SELECT vil kunne tette noen av de kunnskapshullene som foreligger knyttet til om behandling med Wegovy vil ha innvirkning på kardiovaskulære endepunkter og død, og det vil være naturlig å vurdere saken på nytt i lys av disse dataene når de blir tilgjengelige.



## 6 Konklusjon

Legemiddelverket mener at blåreseptforskriften § 1b om alvorlig sykdom og behov for langvarig behandling er oppfylt for pasienter med sykkelig fedme.

Legemiddelverket vurderer at imidlertid at kostnad per QALY er høyere enn det som anses å være kostnadseffektivt hensyntatt sykdommens alvorlighet. Dette innebærer at ressursbruken ikke står i et rimelig forhold legemiddelets nytte slik det kreves for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon jf. Legemiddelforskriften § 14-5, og at forhåndsgodkjent refusjon ikke kan innvilges.

Statens legemiddelverk, 19-01-2023

Rita Hvalbye  
enhetsleder

Saksutredere  
Marthe Sunde Kirkemo  
Nils Gunnar Løvsletten  
Oda Joramo  
Kristie van Lieshout  
Randi Krontveit  
Mats Økvist

## Referanser

1. Wegovy - preparatomtale: EMA; [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_no.pdf).
2. Vedlegg 1 til § 5-14 legemiddellisten - Liraglutid [updated 2021. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/liraglutid-2>.
3. Meyer Hea. Folkehelse rapporten. Overvekt og fedme i Noreg FHI, Folkehelseinstituttet 2017 [updated 2022. Available from: [https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/overvekt-og-fedme/?pid=239&trg=Content\\_7242&Main\\_6157=7239:0:25,8904&MainContent\\_7239=7242:0:25,8907&Content\\_7242=7244:110553::0:7243:6::0:0](https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/overvekt-og-fedme/?pid=239&trg=Content_7242&Main_6157=7239:0:25,8904&MainContent_7239=7242:0:25,8907&Content_7242=7244:110553::0:7243:6::0:0).
4. World Health Organization. Obesity and overweight [updated 09.06.2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
5. Store medisinske leksikon. Fedme [updated 04.03.2020. Available from: <https://sml.sn.no/fedme>.
6. Norsk Helseinformatikk. Overvekt og fedme [updated 20.07.2021. Available from: <https://nhi.no/kosthold/overvektfedme/overvekt-og-fedme/?page=1>.
7. Burki T. European Commission classifies obesity as a chronic disease. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(7):418.
8. Folkehelseinstituttet. Overvekt og fedme i Noreg, Helserisiko knytt til fedme [updated 31.08.2022. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/overvekt-og-fedme/#helserisiko-knytt-til-fedme>.
9. Helsedirektoratet. Diabetes - nasjonal faglig retningslinjer [updated 2021. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>.
10. Norsk Helseinformatikk. Prediabetes - økt risiko for diabetes [updated 2021. Available from: <https://nhi.no/sykdommer/hormoner-og-naring/diabetes-generelt/prediabetes-okt-risiko-for-diabetes/>.
11. Forebygging, utredning og behandling av overvekt og fedme hos voksne Nasjonale retningslinjer for primærhelsetjenesten. Helsedirektoratet; 2011.
12. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler Statens legemiddelverk 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>.
13. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021;384(11):989.
14. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. Diabetes Obes Metab. 2022;24(8):1553-64.
15. Davies M, Faerch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10278):971-84.
16. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(14):1403-13.
17. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(14):1414-25.

18. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(2):138-50.
19. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(6):1050-61.
20. Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients With Overweight or Obesity (SELECT) *ClinicalTrials.gov* [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574597?term=NCT03574597&draw=2&rank=1>].
21. Hjelmesæth JL, Randi Størdal; Sagen, Jørn Vegard; Valderhaug, Tone Gretland,. Vektreduserende medisiner – for hvem, hvordan, hvor lenge? *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*2022 [Available from: <https://tidsskriftet.no/2022/04/fagmiljoene/vektreduserende-medisiner-hvem-hvordan-hvor-lenge>].
22. CARE NIFHA, EXCELLENCE. Final Appraisal Document - Semaglutide for managing overweight and obesity 2022 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10765/documents/final-appraisal-determination-document>].
23. HelseNorge. Behandling av overvekt med legemidler og operasjon [updated 2020. Available from: <https://www.helsenorge.no/kosthold-og-ernaring/overvekt/behandling-av-overvekt/#fordeler-ved-vektnedgang>].
24. Haase CL, Lopes S, Olsen AH, Satyrganova A, Schneck V, McEwan P. Weight loss and risk reduction of obesity-related outcomes in 0.5 million people: evidence from a UK primary care database. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(6):1249-58.
25. Aroda VR, Saugstrup T, Buse JB, Donsmark M, Zacho J, Davies MJ. Incorporating and interpreting regulatory guidance on estimands in diabetes clinical trials: The PIONEER 1 randomized clinical trial as an example. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(10):2203-10.
26. European Medicines Agency. Assessment report - Wegovy 2022 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wegovy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wegovy-epar-public-assessment-report_en.pdf)].
27. Wendelboe AM, Hegmann KT, Biggs JJ, Cox CM, Portmann AJ, Gildea JH, et al. Relationships between body mass indices and surgical replacements of knee and hip joints. *Am J Prev Med*. 2003;25(4):290-5.
28. IFSO & Dendrite Clinical Systems. 5th IFSO Global Registry Report 2019 [Available from: <https://www.ifso.com/pdf/5th-ifso-global-registry-report-september-2019.pdf>].
29. Demssie YN, Jawaheer J, Farook S, New JP, Syed AA. Metabolic outcomes 1 year after gastric bypass surgery in obese people with type 2 diabetes. *Med Princ Pract*. 2012;21(2):125-8.
30. Alam M, Bhandari S, Matthews JH, McNulty D, Pagano D, Small P, et al. Mortality related to primary bariatric surgery in England. *BJS Open*. 2017;1(4):122-7.
31. Borisenko O, Lukyanov V, Ahmed AR. Cost-utility analysis of bariatric surgery. *Br J Surg*. 2018;105(10):1328-37.
32. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2683-93.
33. Torgerson JS, Sjöström L. The Swedish Obese Subjects (SOS) study--rationale and results. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25 Suppl 1:S2-4.
34. Demssie YN, Jawaheer J, Farook S, New JP, Syed AA. Metabolic Outcomes 1 Year after Gastric Bypass Surgery in Obese People with Type 2 Diabetes. *Medical Principles and Practice*. 2012;21(2):125-8.

35. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(8):893-900.
36. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia.* 2013;56(9):1925-33.
37. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck A, et al. Body mass and colorectal cancer risk in the NIH-AARP cohort. *Am J Epidemiol.* 2007;166(1):36-45.
38. Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, Egger M, Zwahlen M, Coebergh JW, et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer.* 2010;126(3):692-702.
39. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(8):484-98.
40. Yang TY, Cairns BJ, Allen N, Sweetland S, Reeves GK, Beral V. Postmenopausal endometrial cancer risk and body size in early life and middle age: prospective cohort study. *Br J Cancer.* 2012;107(1):169-75.
41. (2010-2011). C-R-U. Cancer survival statistics, [Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/survival/>].
42. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, B. M. A. (2019). British National Formulary, [Available from: <https://www.bnf.org/products/bnf-online>].
43. Johansson S, Rosengren A, Young K, Jennings E. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):53.
44. Brammås A, Jakobsson S, Ulvenstam A, Moee T. Mortality after ischemic stroke in patients with acute myocardial infarction: predictors and trends over time in Sweden. *Stroke.* 2013;44(11):3050-5.
45. Haase CL, Lopes S, Olsen AH, Satylganova A, Schneck V, McEwan P. Weight loss and risk reduction of obesity-related outcomes in 0.5 million people: evidence from a UK primary care database. *International Journal of Obesity.* 2021;45(6):1249-58.
46. Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:27.
47. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2018;16(1):204.
48. Søltoft F, Hammer M, Kragh N. The association of body mass index and health-related quality of life in the general population: data from the 2003 Health Survey of England. *Qual Life Res.* 2009;18(10):1293-9.
49. Gough SC, Kragh N, Ploug UJ, Hammer M. Impact of obesity and type 2 diabetes on health-related quality of life in the general population in England. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2009;2:179-84.
50. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making.* 2011;31(6):800-4.
51. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making.* 2002;22(4):340-9.
52. NICE. Naltrexone–bupropion for managing overweight and obesity - Technology appraisal guidance. 2017.

53. Foos V, McEwan P. PRM75 - Conversion of Hypoglycemia Utility Decrements from Categorical Units Reflecting Event History into Event Specific Disutility Scores Applicable to Diabetes Decision Models. *Value in Health*. 2018;21:S223.
54. Longworth L, Rowen D. NICE DSU Technical Support Document 10: The Use of Mapping Methods to Estimate Health State Utility Values [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011 Apr. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425834/>.
55. Lopes S, Johansen P, Lamotte M, McEwan P, Olivieri AV, Foos V. External Validation of the Core Obesity Model to Assess the Cost-Effectiveness of Weight Management Interventions. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(10):1123-33.
56. NICE. Single Technology Appraisal - Semaglutide for managing overweight and obesity [ID3850] Committee Papers. 2022.
57. Innsatsstyrtefinansiering 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf>.
58. Sørensen M, Arneberg F, Line TM, Berg TJ. Cost of diabetes in Norway 2011. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;122:124-32.
59. Adam Lunqvist EA, Katarina Steen Carlsson. The cost of diabetes in 2020 and 2030 - A model analysis comparing innovative glucose lowering treatments in second line following European and American guidelines compared to current standards of care. . IHE - The Swedish Institute for Health Economics. 2016.
60. Economics O. Kreft i Norge — kostnader for pasientene, helsetjenesten og samfunnet 2016. 2016.
61. Laudicella M, Walsh B, Burns E, Smith PC. Cost of care for cancer patients in England: evidence from population-based patient-level data. *Br J Cancer*. 2016;114(11):1286-92.
62. Pennington M, Gentry-Maharaj A, Karpinskyj C, Miners A, Taylor J, Manchanda R, et al. Long-Term Secondary Care Costs of Endometrial Cancer: A Prospective Cohort Study Nested within the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *PLoS One*. 2016;11(11):e0165539.
63. Wisløff. T SR, Halvorsen. S, . Norwegian Cardiovascular Disease Model (NorCaD) – a simulation model for estimating health benefits and cost consequences of cardiovascular interventions Report from Kunnskapscenteret (Norwegian Knowledge Centre for the Health Services). 2008.
64. Skaug HP. Kostnader og ressursbruk ved behandling av obstruktiv søvnapné 2018.
65. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2 - Ozempic (semaglutid) til behandling av type 2 diabetes mellitus. 2019.
66. 2021. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/>.

## Appendiks 1 Tabeller modellinput

Tabell 34 Risikofaktorer for type 2 diabetes i QDiabetes-2018 algoritmen

Risk factor	Description	Range	Value assigned in the model
age	Age of the cohort.	25-84	Age of the cohort over time horizon of the model
b_atypicalantipsy	Prescribed second generation "atypical" antipsychotics.	0-1	0.007, based on (Hippisley-Cox and Coupland 2017)
b_corticosteroids	Corticosteroids treatment.	0-1	0.029, based on (Hippisley-Cox and Coupland 2017)
b_cvd	Cardiovascular disease (ischaemic heart disease, stroke, or transient ischaemic attack).	0-1	Proportion CVD over time horizon of the model
b_gestdiab	Diagnosis of gestational diabetes.	0-1	0.004, based on (Hippisley-Cox and Coupland 2017)
b_learning	Learning disabilities.	0-1	0.007, based on (Hippisley-Cox and Coupland 2017)
b_manicschiz	Diagnosis of schizophrenia or bipolar affective disorder.	0-1	0.008, based on (Hippisley-Cox and Coupland 2017)
b_pos	Diagnosis of polycystic ovary syndrome.	0-1	0.02, based on (Hippisley-Cox and Coupland 2017)
b_statin	Prescribed statins.	0-1	0.064, based on (Hippisley-Cox and Coupland 2017)

Risk factor	Description	Range	Value assigned in the model
b_treatedhyp	Treated hypertension (diagnosis of hypertension and current treatment with at least one anti-hypertensive drug)	0-1	Proportion treated hypertension at baseline of the model
bmi	Body Mass Index (Kg/m <sup>2</sup> ).	20-40	BMI of the cohort over the time horizon of the model
ethrisk	Ethnicity (nine categories)	1-9	1.599, based on (Hippisley-Cox and Coupland 2017)
fh_diab	Family history of diabetes in a first degree relative	0-1	0.149, based on (Hippisley-Cox and Coupland 2017)
hbA1c	Glycated haemoglobin (HbA1c) value: HbA1c 42-47 mmol/mol = "high risk of diabetes" and HbA1c < 42 mmol/mol = "moderate risk of diabetes"	35-48	37 mmol/mol in NGT 47 mmol/mol in prediabetes
smoke_cat	Smoking status: 0= non-smoker, 1=former smoker, 2=light smoker (1-9/day), 3=moderate smoker (10-19/day), 4=heavy smoker (≥20/day)	0-4	0 for non-smokers; 3 for current smokers
surv	Survivor function	0-10	10, based on (Hippisley-Cox and Coupland 2017)
Town	Townsend score, measure deprivation. Higher values indicate higher levels of material deprivation	-7-11	0.4418, based on (Hippisley-Cox and Coupland 2017)

Tabell 35 Baseline kreftinsidens i Norge

Krefttype	Insidens per 100 000	Beskrivelse og referanse
Tykkttarmskreft, menn	125,2	Insidenstare for tykkttarmskreft (ICD-10 C18) i aldersgruppen 45+. Data fra 2020. (66)
Tykkttarmskreft, kvinner	129,2	Insidenstare for tykkttarmskreft i aldersgruppen 45+. (2020). (66)
Brystkreft etter overgangsalder	269,9	Insidens for brystkreft (ICD-10 C50) i aldersgruppen 50+ (2020). (66)
Livmorkreft etter overgangsalder	69,4	Insidensrate for corpus uteri (ICD-10 C54) i aldersgruppen 50+ (2020). (66)

Tabell 36 Sannsynligheter med anvendt kilde for dødelighet relatert til kardiovaskulære hendelser og kreft første år, relativ risiko for justering av fedme komplikasjoner og langtids kreftrelatert dødelighet.

CVD event	Death probability females	Death probability males	Source
Case fatality MI	0.30	0.32	(Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2019) Table 2.12, All ages
Case fatality angina	0.30	0.32	Assumed equal to MI fatality
Case fatality stroke	0.247	0.171	(Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2019) Table 2.12, All ages
Cancer type	Probability of death	Source	
Colorectal cancer	0.3011	(Cancer-Research-UK 2010-2011)	
Breast cancer	0.0408	(Cancer-Research-UK 2010-2011)	
Endometrial cancer	0.1054	(Cancer-Research-UK 2010-2011)	
Obesity complication	RR	Source	
Post ACS	1.3	(Johansson, Rosengren et al. 2017)	
Post stroke	2.0	(Brammås, Jakobsson et al. 2013)	
Probability of death		Source	
Cancer	0.0431	(Cancer-Research-UK 2010-2011)	

MI: myocardial infarction; ACS: acute coronary syndrome (angina and MI); RR relative risk

Tabell 37 Hasard ratioer for dødelighet per KMI nivå

BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	HRs	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	HRs	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	HRs	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	HRs
15	2.25	25	0.86	35	1.34	45	2.42
16	1.99	26	0.84	36	1.44	46	2.51
17	1.76	27	0.84	37	1.54	47	2.60
18	1.56	28	0.86	38	1.65	48	2.67
19	1.39	29	0.90	39	1.77	49	2.74
20	1.24	30	0.94	40	1.88	50	2.79
21	1.12	31	1.00	41	1.99	51	2.83
22	1.02	32	1.07	42	2.11	52	2.83
23	0.95	33	1.15	43	2.21		
24	0.89	34	1.24	44	2.32		

Tabell 38 Sykdomsspesifikk dødelighet i modellen

	Mean	Source
Case fatality MI, % of events	14.90	
Case fatality UA, % of events	3.30	
Case fatality stroke, % of events	13.30	



	Mean	Source
Post-ACS, HR	1.30	
Post-stroke, HR	2.00	
Colorectal cancer, % of cohort with incident cancer	17.45	
Breast cancer, % of cohort with incident cancer	2.00	
Endometrial cancer, % of cohort with incident cancer	5.50	
Cancer, % of cohort with history of cancer	2.77	Average of colon, breast and uterus cancers (estimated from 15-year survival)

Tabell 39 Kohort inputdetaljer i modellen med treatment policy og trial product estimand

TREATMENT EFFECTS	Treatment policy estimand	Trial product estimand
<b>Natural weight increase</b>		
Natural weight increase per year (kg)	0.46	0.46
Maximum age until weight increases (yrs)	68.00	68.00
Natural weight decrease per year after maximum age for weight increase (kg)	0.00	0.00
<b>Natural change in physiological parameters post treatment:</b>		
Annual change in SBP	0.24	0.24
Annual change in Tchol	-0.12	-0.12
Annual change in HDL	0.37	0.37
<b>Percent (%) weight loss vs. baseline in cycles 2 and 3 [months 4-9]</b>		
Semaglutide	-12.3%	-12.5%
Liraglutide	-9.4%	-9.1%
Diet & exercise	-2.8%	-2.9%
<b>Percent (%) weight loss vs. baseline in cycle 4 [months 10-12]</b>		
Semaglutide	-16.7%	-17.5%
Liraglutide	-10.9%	-10.8%
Diet & exercise	-2.5%	-2.7%
<b>Percent (%) weight loss vs. baseline in cycle 5 [months 13-24]</b>		
Semaglutide	-16.5%	-17.7%

Liraglutide	-10.9%	-10.8%
Diet & exercise	-1.8%	-1.9%
<b>Percent (%) weight loss vs. baseline in cycle 6 [months 25-36]</b>		
Semaglutide	-16.4%	-18.0%
Liraglutide	-10.9%	-10.8%
Diet & exercise	-1.2%	-1.4%
<b>Change in SBP (mmHg, positive = increase) in cycles 2 and 3 [months 4-9]</b>		
Semaglutide	-5.95	-6.18
Liraglutide	-4.59	-4.63
Diet & exercise	0.57	0.23
<b>Change in SBP (mmHg, positive = increase) in cycle 4 [months 10-12]</b>		
Semaglutide	-7.37	-7.92
Liraglutide	-5.73	-6.56
Diet & exercise	-0.75	-1.11
<b>Change in SBP (mmHg, positive = increase) in cycle 5 [months 13-24]</b>		
Semaglutide	-7.37	-7.92
Liraglutide	-5.73	-6.56
Diet & exercise	-1.00	-1.00
<b>Change in SBP (mmHg, positive = increase) in cycle 6 [months 25-36]</b>		
Semaglutide	-7.37	-7.92
Liraglutide	-5.73	-6.56
Diet & exercise	-1.33	-0.90
<b>Change in total cholesterol (mg/dl positive = increase) in cycles 2 and 3 [months 4-9]</b>		
Semaglutide	-13.07	-13.71
Liraglutide	-7.48	-6.21
Diet & exercise	0.72	1.20
<b>Change in total cholesterol (mg/dl positive = increase) in cycle 4 [months 10-12]</b>		
Semaglutide	-6.17	-6.86
Liraglutide	-0.37	0.93
Diet & exercise	0.40	0.60
<b>Change in total cholesterol (mg/dl positive = increase) in cycle 5 [months 13-24]</b>		
Semaglutide	-6.17	-6.86
Liraglutide	-0.37	0.93
Diet & exercise	0.40	0.60
<b>Change in total cholesterol (mg/dl positive = increase) in cycle 6 [months 25-36]</b>		
Semaglutide	-6.17	-6.86
Liraglutide	-0.37	0.93
Diet & exercise	0.40	0.60
<b>Change in HDL cholesterol (mg/dl positive = increase) in cycles 2 and 3 [months 4-9]</b>		
Semaglutide	-4.41	-4.54
Liraglutide	-3.02	-2.67
Diet & exercise	-1.31	-1.45
<b>Change in HDL cholesterol (mg/dl positive = increase) in cycle 4 [months 10-12]</b>		

Semaglutide	2.87	2.91
Liraglutide	4.48	5.09
Diet & exercise	0.49	1.00
<b>Change in HDL cholesterol (mg/dl positive = increase) in cycle 5 [months 13-24]</b>		
Semaglutide	2.87	2.91
Liraglutide	4.48	5.09
Diet & exercise	0.49	1.00
<b>Change in HDL cholesterol (mg/dl positive = increase) in cycle 6 [months 25-36]</b>		
Semaglutide	2.87	2.91
Liraglutide	4.48	5.09
Diet & exercise	0.49	1.00
<b>% reversing from preT2DM to NGT</b>		
Semaglutide	81.39 %	90.28 %
Liraglutide	83.15 %	79.16 %
Diet & exercise	37.43 %	43.85 %
<b>% maintaing NGT in cycle 5 [months 13-24]</b>		
Semaglutide	81.18 %	80.79 %
Liraglutide	83.15 %	79.16 %
Diet & exercise	22.88 %	25.79 %
<b>% maintaing NGT in cycle 6 [months 25-36]</b>		
Semaglutide	74.68 %	72.54 %
Liraglutide	83.15 %	79.16 %
Diet & exercise	13.98 %	15.17 %
<b>% reduction in antihypertensive treatment</b>		
Semaglutide	0.00 %	0.00 %
Liraglutide	0.00 %	0.00 %
Diet & exercise	0.00 %	0.00 %
<b>% change in glucose lowering drugs (positive %= increase, negative% = reduction)</b>		
Semaglutide	0.00 %	0.00 %
Liraglutide	0.00 %	0.00 %
Diet & exercise	0.00 %	0.00 %

## Appendiks 2 Alvorlighetsberegninger

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling (kalorireduisert diett og fysisk aktivitet).

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

1. Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen  $A = 47$  år. Kilder for alder er studiedata og informasjon fra medisinske fagekspert. Her er det samsvar mellom det medisinske fagekspert mener er relevant alder og gjennomsnittsalderen av den aktuelle pasientpopulasjonen i studien.
2. Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette  $QALY_{SA}$ . Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>11</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)<sup>12</sup>. Tabell 41 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
3. Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette  $P_A$ . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

I den helseøkonomiske analysen har komplikasjonsfri helsetilstanden livskvalitetsvekt  $\blacksquare$ . Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 47-åring lavere – den er 0,846 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren  $\blacksquare$ .

4. Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

$$APT = QALY_{SA} - P^*_A$$

<sup>11</sup> SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

<sup>12</sup> Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Legemiddelverket ser at estimert alvorlighet i den helseøkonomiske modellen varierer mye mellom ulike varianter av dødelighetsmodellering i modellen. Overvekt og fedme kan føre til lavere forventet levealder og livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkningen. Novo Nordisk har imidlertid ikke dokumentert at behandling med Wegovy fører til økt overlevelse sammenlignet med livsstiltak. Derfor har Legemiddelverket endret dødelighetsmodelleringen i modellen ved å anta at dødeligheten er den samme for begge behandlingsarmene. Denne dødelighetsmodelleringen fører til en prognose for pasientgruppen med dagens standardbehandling i modellen ( $P_A$ ) som vi mener kan være for lav. Det samme gjelder for noen av de andre variantene modellen tillate modellering av dødelighet på. Vi har derfor valgt å beregne absolutt prognosetap (APT) for et intervall ( $APT_{\min}$  og  $APT_{\max}$ ). APT har blitt beregnet ved å bruke de forskjellige dødelighetsmodelleringmulighetene i modellen, hvor den nederste grensen ( $APT_{\min}$ ) representerer det laveste beregnede prognosetapet og  $APT_{\max}$  det høyeste beregnede prognosetapet.

Tabell 40 Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	47
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	29,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	$P_A$	$P_{A \min} - P_{A \max}$ 29,6 – 25,6
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert	$P^*_A$	$P^*_{A \min} - P^*_{A \max}$ 27,5 – 23,8
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	$APT_{\min} - APT_{\max}$ <b>2,2 – 5,9</b>

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom 2 - 6 QALYs.

### Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå<sup>13</sup> og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene<sup>14</sup> for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al<sup>15</sup>. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige<sup>16</sup>, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)<sup>17</sup>.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (47), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70<sup>18</sup> (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt<sup>19</sup> av rådata fra Stavem et al<sup>20</sup>. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa<sup>21</sup>. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

---

<sup>13</sup> SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

<sup>14</sup> Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

<sup>15</sup> Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

<sup>16</sup> Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

<sup>17</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

<sup>18</sup> I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

<sup>19</sup> I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

<sup>20</sup> Stavem- personlig kommunikasjon

<sup>21</sup> Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

König HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell 41 Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

## Appendiks 3 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

FHI har i juli 2022 oppdatert Folkehelse rapportens kapittel om overvekt og fedme. Tallene på prevalens fra to store befolkningsundersøkelser i Tromsø (TU) og i Trøndelag (HUNT) viser at det nå er flere med overvekt eller fedme i Norge enn normalvektige (8). Samme undersøkelser viser at det er flere menn med fedme totalt sett, men at det er en større prosentandel kvinner enn menn i kategoriene med fedme grad 2 og 3 (tilsvarende KMI  $\geq 35$  og  $40 \text{ kg/m}^2$ ), med 8.2 % hos kvinner mot 6.3 % hos menn. Data fra HUNT tyder videre på at om lag halvparten (40-50 %) av voksne med fedme grad 2 eller høyere har *sykelig fedme*, det vil si at de enten har KMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  med følgesykdommer eller KMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  (8).

Tall fra disse undersøkelsen, kombinert med befolkningstall fra SSB, og innspill fra medisinske fagekspertene gir følgende anslag på pasientantall:

Norges befolkning over 18 år

Menn	2 148 625
Kvinner	2 131 054

Norges befolkning 19-75 år (trolig mindre aktuelt å behandle personer over 75 år):

Menn	1 933 127
Kvinner	1 858 459

Pasienter med fedme grad 2 eller høyere (6.3 % menn, 8,2 % kvinner)

Norges befolkning 19-75 år med fedme grad 2 eller høyere:

Menn	121 787
Kvinner	152 393
Totalt	274 180

Pasienter med sykelig fedme (40-50 % av voksne med fedme grad 2 eller høyere, her regnet med 45 %))

Totalt	123 381
--------	---------



## Appendiks 4 Enkel oppsummering

### Hva er Wegovy?

Wegovy er et legemiddel som inneholder virkestoffet semaglutid. Wegovy regulerer appetitten gjennom å påvirke metthets- og sultfølelsen, og kan brukes for å redusere vekten hos personer med overvekt og fedme. Det er viktig at Wegovy brukes i tillegg til livsstilsendringer (diett med redusert kaloriinntak og økt fysisk aktivitet).

Wegovy er reseptbelagt, og godkjent til bruk hos pasienter med fedme (KMI på minst 30) og hos pasienter med overvekt (KMI på minst 27) som samtidig har minst én annen vektrelatert følgesykdom. De vanligste bivirkningene er kvalme, oppkast, forstoppelse og diaré.

### Sykelig fedme

Ved å regne ut KMI (forholdet mellom en persons høyde og vekt) kan man definere om en person har overvekt eller fedme. En KMI på minst 40 kg/m<sup>2</sup>, eller KMI på minst 35 kg/m<sup>2</sup> kombinert med minst én vektrelatert følgesykdom regnes som sykelig fedme. Det er mange årsaker til å utvikle sykelig fedme, inkludert arv og miljø, men i hovedsak skyldes det et energioverskudd over tid. Energioverskuddet kan komme av et høyere kaloriinntak enn kroppen trenger, kombinert med lite fysisk aktivitet. Overskuddsenergien lagres som fettvev på kroppen. Sykelig fedme er en alvorlig, kronisk sykdom med risiko for tillegglidelser. Blant annet kan personer med sykelig fedme ha høyere risiko for hjerte- og karsykdommer, type 2-diabetes, søvnapne og flere former for kreft. Høy kroppsvekt kan dessuten gi stor belastning på muskler og ledd.

Overvekt og fedme er vanlig i den norske befolkningen. Legemiddelverket har beregnet at antall personer med sykelig fedme i Norge ligger på rundt 120 000. Det er vanskelig å forutse hvor mange av disse som kommer til å bruke Wegovy hvis legemiddelet kan skrives ut på blå resept, men innspill fra medisinske fagekspertene tyder på at det kan gjelde omtrent halvparten.

### Hva har Legemiddelverket vurdert?

Legemiddelverket har undersøkt nytte, ressursbruk og alvorlighet i vurderingen av om Wegovy skal tilbys på blå resept. Nyten måles i Wegovys effekt på pasientenes livskvalitet og/eller forlenget levetid. Ressursbruk er legemiddelkostnader og eventuelt andre utgifter helsetjenesten har ved at pasienter får Wegovy.

### Hvilken nytte har Wegovy, og hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Effekt og bivirkninger av Wegovy er undersøkt i flere kliniske studier, der hovedstudien undersøkte effekten gjennom to år med behandling. Alle pasientene som deltok skulle gjennomføre livsstiltak, og ble delt inn i grupper der noen fikk Wegovy og andre fikk placebo (juksemedisin som ser helt lik ut som Wegovy).

Livsstiltakene omfattet å ha et sunt kosthold med tilpasset mengde energi (kalorier), samt å holde seg fysisk aktiv. Pasientene visste ikke om de i tillegg fikk Wegovy eller placebo. Studiene viste at de som fikk Wegovy hadde et større vekttap enn de som fikk placebo. I hovedstudien, kalt STEP 1, gikk

**Hva er en metodevurdering?** Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

**Hva menes med et *godt leveår*?** Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

**Hva er fedme?** Du kan lese om fedme på [helsenorge.no](https://helsenorge.no).

#### Legemidler på blå resept

Når et legemiddel tilbys på blå resept dekker folketrygden en stor del av pasientens utgifter til legemiddelet.

For at et legemiddel kan skrives ut på blå resept kreves det at sykdommen som behandles er **alvorlig eller med stor sannsynlighet vil kunne føre til eller forverre alvorlig sykdom**. Når det gjelder fedme oppfylles dette alvorlighetskriteriet hos pasienter med **sykelig fedme**. Det er derfor denne pasientgruppen Legemiddelverket har vurdert for blå resept.

pasientene som fikk Wegovy i gjennomsnitt ned 15 % i vekt (15,3 kilo), mens de som fikk placebo gikk ned 2,4 % (2,6 kg). I gjennomsnitt gikk pasientene som fikk Wegovy ned 12,4 % (eller 12,7 kg) mer i kroppsvekt sammenlignet med de som fikk placebo. Nesten halvparten av de som fikk Wegovy gikk ned minst 15 % av startvekten sin. Wegovy hadde også bedre effekt på reduksjon av livvidde og blodtrykk enn placebo. Kvinner gikk noe mer ned i vekt enn med menn.

Studiene undersøkte bare hvordan effekten av Wegovy var den tiden studiene pågikk (maksimalt to år), og vi vet ikke hvor god effekten på vektreduksjon er over tid. En studie viser at ett år etter avsluttet behandling med Wegovy (eller juksemedisin) i kombinasjon med livsstiltak hadde pasientene gått opp igjen i vekt, nesten tilbake til startvekten. Det er derfor grunn til å tro at både legemiddelbehandling og livsstiltak må opprettholdes for å beholde effekten over tid.

Wegovy sammen med livsstiltak hadde en langt større effekt på vektnedgang enn livsstiltak alene. Effekten på vektnedgangen var større enn det som er vist for legemidler som er brukt til behandling av fedme fra tidligere. Effekt på alvorlige helsetilstander som hjerte- og karsykdom eller dødelighet ble derimot ikke undersøkt i noen av studiene med Wegovy. Sykelig fedme er en alvorlig sykdom med risiko for tilleggsykdommer, men vi vet foreløpig ikke om Wegovy reduserer sjansen for å dø eller for å oppleve alvorlige hendelser som hjerteinfarkt eller hjerneslag. Det pågår studier som undersøker dette.

#### **Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen**

Legemiddelfirmaet Novo Nordisk har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Wegovy påvirker sykelig fedme og livskvaliteten til personer med sykelig fedme. Modellen prøver å forutsi hvilken effekt behandlingen vil ha over tid.

Legemiddelverket har vurdert både beregningsmodellen og forutsetninger Novo Nordisk har brukt for å forutsi hvor god effekt pasientene har av Wegovy.

Legemiddelverket mener at dokumentasjonen som er innsendt har begrensninger som gjør at vi ikke kan vite hvilke effekter Wegovy vil ha over lang tid, og hvordan behandlingen vil påvirke risikoen for å få følgesykdommer eller død. De viktigste begrensningene er:

- Forekomst av følgesykdommer som hjerteinfarkt eller hjerneslag er ikke målt i studien. Det samme gjelder dødelighet.
- Effekten av Wegovy er kun målt over to år, og vi vet ikke hvordan effekten er ved behandling over lenger tid. I beregningsmodellen legges en behandlingstid på tre år til grunn. Kliniske fageksperter Legemiddelverket har kontaktet tror derimot pasienter vil trenge behandling med Wegovy i mye lengre tid for å holde vekten, fordi det er vist at pasientene går opp igjen i vekt når behandlingen avsluttes.

Legemiddelverket har i sin vurdering tatt utgangspunkt i en behandlingstid på tre år, men vi har tatt ut effekter som ikke er målt i studiene fra modellen.

### Ressursbruk

Når pasienter starter med Wegovy skal dosen trappes opp gradvis i løpet av fire måneder, før man er oppe i dosen som skal brukes over tid, kalt vedlikeholdsdosen (2,4 mg som injeksjon, en gang i uka). Prisen for ett års behandling med vedlikeholdsdosen av Wegovy er ca 36 000 kroner per pasient. Da Novo Nordisk leverte dokumentasjon for metodevurderingen tilbød de en lavere (konfidensiell) pris for Wegovy, og Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i denne prisen i vurderingen.

### Forholdet mellom nytte og ressursbruk

For å vurdere om Wegovy er kostnadseffektiv behandling må vi sammenligne nytte og ressursbruk ved behandling med Wegovy med nytte og ressursbruk av det som anses å være dagens standardbehandling. Dagens behandling av sykkelig fedme består både av livsstiltak og ulike legemidler, samt fedmekirurgi for enkelte pasienter. Fordi Wegovy er det første legemidlet vi vurderer mot sykkelig fedme sier retningslinjene at vi må sammenligne helseeffekt og kostnader mot placebo. I denne metodevurderingen betyr det at behandling med Wegovy og livsstiltak er sammenliknet med livsstiltak alene.

### Beslutning om Wegovy på blå resept

Dokumentasjonen som legemiddelfirmaet Novo Nordisk har levert viser at pasientene går ned i vekt og reduserer livvidde og blodtrykk i perioden de behandles med Wegovy. Foreløpige resultater tyder på at effekten på vektnedgang stabiliserer seg over tid og at vektnedgang sammenlignet med placebo holder seg høy i denne perioden. Vi vet ikke hvor lenge effekten varer utover to år. Studieresultater tyder også på at pasientene går opp mye av vekten igjen når de slutter på Wegovy. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad. Sykelig fedme kan medføre økt risiko for en rekke komplikasjoner knyttet til høy vekt. Effekt på for alvorlige helsetilstander som hjerte- og karsykdom eller dødelighet ble ikke undersøkt i noen av studiene med Wegovy. Vi vet derfor ikke om Wegovy har effekt på disse helsetilstandene.

Legemiddelverkets vurdering er at sykkelig fedme er en alvorlig sykdom, men at helseeffektene (nyttene) av Wegovy som er vist i studier er for små i forhold til kostnadene (ressursbruken). Wegovys bidrag til "et godt leveår" blir svært kostbart. Legemiddelverket har vurdert at Wegovy ikke er kostnadseffektiv behandling, og beslutningen for metodevurderingen er derfor at Wegovy ikke skal tilbys på blå resept.

Dersom forutsetninger som ligger til grunn for beslutningen endres, kan Legemiddelverket gjøre en ny vurdering av saken. Dette kan for eksempel være aktuelt dersom det kommer ny data som viser effekt av Wegovy på forebygging av følgesykdommer, eller dersom legemiddelprisen reduseres.

#### Kostnadseffektiv behandling

For å illustrere forholdet mellom nytte og kostnad regner Legemiddelverket ut hvor mye det koster at pasientene skal vinne «et godt leveår» (på fagspråket et kvalitetsjustert leveår). Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en internasjonalt anerkjent og standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer.

For at et legemiddel skal tilbys på blå resept må Legemiddelverket vurdere at kostnadene står i et rimelig forhold til helseeffektene legemidlet gir målt i «gode leveår».

Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er.