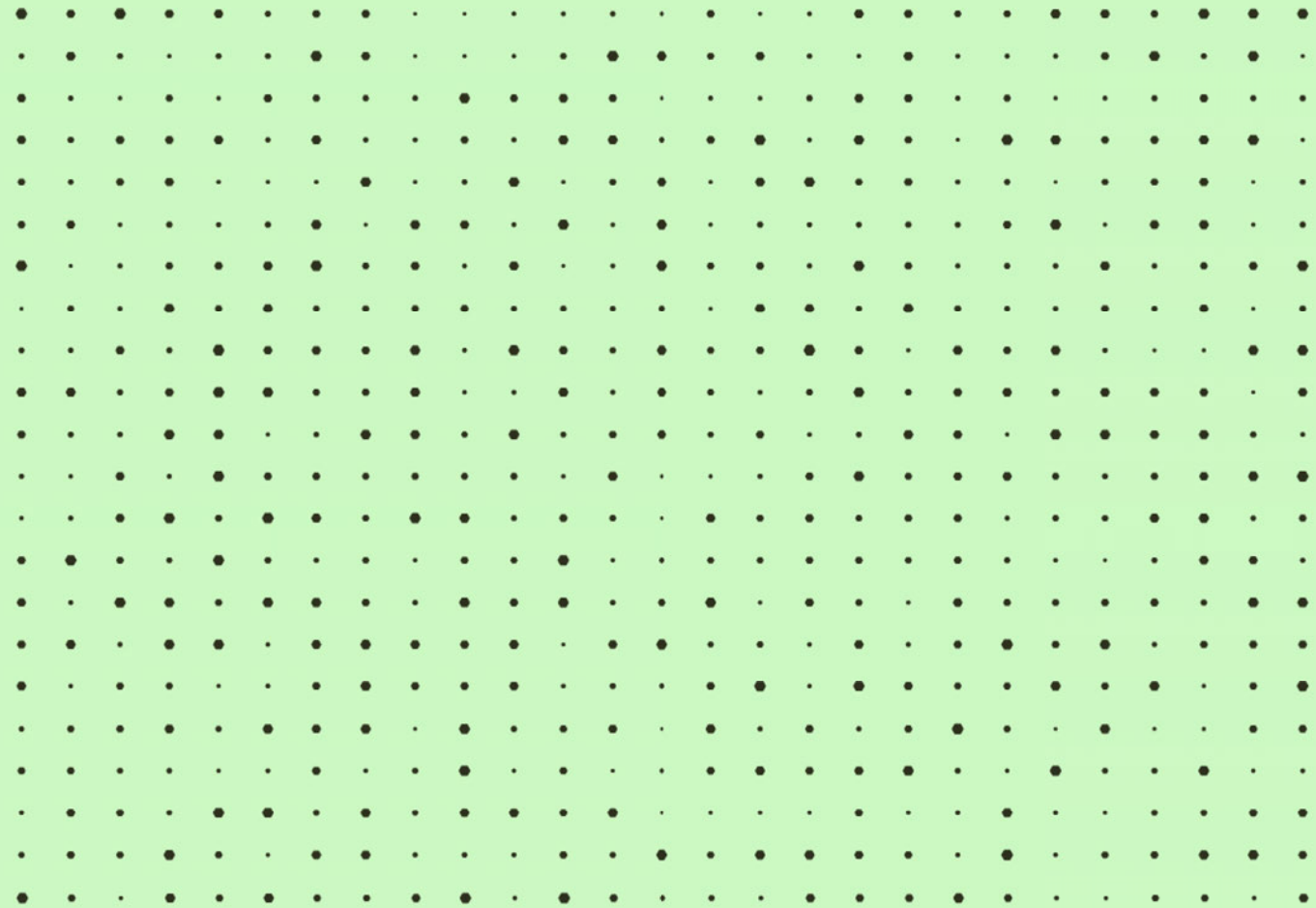
Direktoratet for
medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert ved forhåndsgodkjent refusjon §2

# Semaglutid (Wegovy)

Som tillegg til livsstilstiltak for vektkontroll hos personer med KMI ≥ 35 kg/m2 og minst to vektrelaterte følgesykdommer

17.11.2025



# Forord

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) forvalter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. DMP avgjør om et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon).

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

Vurdering av om et legemiddel oppfyller kriteriene for refusjon gjøres på bakgrunn av innsendt dokumentasjon i henhold til de tre prioriteringskriteriene; nytte, ressursbruk og alvorlighet. Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering etter §14-4 i legemiddelforskriften. DMP har alminnelig veiledningsplikt jf. Forvaltningsloven § 11.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

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

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

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Metodevurderingene ligger til grunn for DMPs konklusjon knyttet til om vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt. DMP har vedtaksmyndighet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under fullmaktsgrensen jf. Legemiddelforskriften § 14-7.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres etter at vedtaket er truffet, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

# Forenklet oppsummering

**Hva er en metodevurdering?** Du kan lese om DMPs 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 sykelig fedme?** Du kan lese om sykelig fedme på helsenorge.no.

## Hvorfor gjør vi metodevurderinger?

Metodevurdering av legemidler er et viktig verktøy for å sikre forsvarlig og rettferdig bruk av samfunnets ressurser. Stortinget har bestemt hvilke kriterier som skal ligge til grunn for prioriteringer i helsevesenet. En metodevurdering belyser prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk ved å ta i bruk en ny behandling blant norske pasienter.

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har fra før vurdert at Wegovy har en nytte som overstiger risikoen ved bruk. I metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av Wegovy, sammenlignet med dagens behandling i Norge, som blir undersøkt. Nytten måles ved hvor mange «gode leveår»[1] den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter sammenlignet med dagens behandling. «Merkostnad» inkluderer legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten knyttet til ny behandling sammenlignet med dagens behandling.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelselskapet Novo Nordisk.

## 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. Behandlingen gis som injeksjon under huden én gang i uken. Wegovy skal brukes i tillegg til livsstilsendringer (kosthold 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 tilleggslidelse. 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$^2$, eller KMI på minst 35 kg/m$^2$ kombinert med minst én vektrelatert følgesykdom regnes som sykelig fedme. Denne metodevurderingen gjelder personer med KMI på minst 35 kg/m$^2$ kombinert med minst to vektrelaterte følgesykdommer.

Det er mange årsaker til å utvikle sykelig fedme, inkludert arv og miljø. I hovedsak oppstår overvekt som følge av en ubalanse mellom energiinntak og energiforbruk, når inntaket av mat og drikke overstiger kroppens behov. Overskuddsenergien lagres som fett i kroppen, og overskuddsfett innebærer en betydelig helserisiko. Sykelig fedme kan føre til både fysiske og psykiske utfordringer, og skape praktiske vansker i hverdagen.

## Hvilken nytte har Wegovy?

*Tidligere vurdering*

[1] På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

I 2023 vurderte DMP bruken av semaglutid som tillegg til livsstilsendringer for pasienter med sykelig fedme, som definert over. Konklusjonen den gang var at fordelene med behandlingen ikke sto i et rimelig forhold til kostnadene, spesielt med tanke på usikkerheten knyttet til effekten av Wegovy. Derfor ble det bestemt at medisinen ikke kunne godkjennes på blå resept.

*Ny vurdering og nye kliniske data*

Legemiddelfirmaet Novo Nordisk har sendt inn ny dokumentasjon for at DMP skal gjøre en ny vurdering. Selv om mye av grunnlaget er det samme som i den forrige vurderingen, er det tre viktige endringer som gjør at DMP mener det er relevant å se på saken på nytt:

1. Det har kommet nye data fra en studie som heter SELECT. Denne studien gir:
    a. Nye resultater som ser på andre mål for effekt av medisinen.
    b. Data som følger pasientene over en lengre periode.
2. Novo Nordisk har begrenset vurderingen til en mindre gruppe, nemlig pasienter med en KMI på 35 eller mer som samtidig har minst to sykdommer knyttet til overvekten.
3. Norske leger har nå mer erfaring med å bruke Wegovy i behandlingen av pasienter enn ved forrige vurdering. Dette gir verdifull innsikt i hvordan medisinen fungerer i praksis.

De ulike sidene ved saken er vurdert og oppsummert og nedenfor.

Nyere data fra SELECT-studien viser at vektnedgangen med Wegovy holder seg stabil over tid. Etter omtrent ett år hadde pasientene gått ned rundt 10 % i vekt, og denne vektnedgangen holdt seg stabil gjennom hele studieperioden på fire år. I den tidligere metodevurderingen, hadde vi kun data for to år.

I metodevurderingen fra 2023 nevnte DMP at SELECT-studien kunne bidra til å tette noen kunnskapshull. Spesielt ønsket man å finne ut om behandlingen med Wegovy kunne påvirke risikoen for å utvikle hjerte- og karsykdommer eller dødelighet. I SELECT har man målt effekten av Wegovy på hjerte/kar-hendelser som hjerteinfarkt, hjerneslag og kardiovaskulær død. Studien er imidlertid kun gjort på pasienter som har hatt slike hendelser tidligere, eller allerede har etablert hjerte- og karsykdom. Den sier dermed ikke noe om forebyggende effekt på utvikling av hjerte- og karsykdom hos personer med sykelig fedme generelt.

*Bruk i norsk klinisk praksis*

Etter at Wegovy ble tatt i bruk i Norge, har leger fått mer erfaring med hvordan medisinen fungerer i praksis. Noen av deres viktigste erfaringer er:

- Mange som slutter med Wegovy, legger raskt på seg igjen, og noen kan til og med ende opp med å veie mer enn de gjorde før de startet på behandlingen.
- Når folk avslutter Wegovy-behandlingen slutter de ofte med andre livsstilstiltak.
- En del pasienter slurver med livsstilstiltakene etter at de har startet med Wegovy, og oppfølgingen de får rundt dette er veldig ulik.

Alt i alt mener DMP at helsefordelene med Wegovy i virkeligheten kan være mindre enn det som har blitt vist i kontrollerte studier.

## DMPs vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelfirmaet Novo Nordisk har sendt inn 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 hos norske pasienter og gjennom hele behandlingsløpet hvor Wegovy brukes.
DMP vil understreke at det er den samme beregningsmodellen som ble brukt i den forrige metodevurderingen. Den gangen påpekte DMP flere svakheter ved modellen og forutsetningene den bygger

på, blant annet at den er lite transparent og svært kompleks. I lys av det nye dokumentasjonsgrunnlaget, har DMP vurdert både beregningsmodellen og forutsetningene Novo Nordisk har brukt for å forutsi hvor god effekt pasientene har av Wegovy.

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. Resultater tyder på at effekten på vektnedgang stabiliserer seg etter ett års behandling og at vektnedgang sammenlignet med placebo holder seg høy i denne perioden. Det er vist at effekten varer i fire år for pasienter som blir stående på behandlingen. Studieresultater og bruk i norsk klinisk praksis viser imidlertid at pasientene gjenvinner den tapte vekten når de slutter på Wegovy. Noen vil i tillegg ha en vektøkning forbi sin egen startvekt. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Effekten av Wegovy på forekomsten av kreft, bariatrisk kirurgi og søvnapné, er ikke undersøkt i studiene av Wegovy. Når det gjelder hjerte- og karsykdommer, er effekten kun undersøkt hos en populasjon som allerede hadde hjerte- og karsykdommer, og i denne gruppen ble det observert en liten reduksjon i hjerte- og karhendelser. Vi vet derfor ikke om Wegovy har effekt på hjerte- og karhendelser i den generelle fedmepopulasjonen.

DMP vurderer at dokumentasjonen på effekt fortsatt er veldig usikker fordi:

- Forekomst av følgesykdommer og dødelighet er ikke målt i studiene. Med unntak av hos de som allerede har gjennomgått en hjerte/kar-hendelse, eller allerede har etablert hjerte- og karsykdom.
- Effekten av Wegovy er kun målt over fire år, og vi vet ikke hvordan effekten er ved behandling over lengre tid enn dette. I beregningsmodellen legges en behandlingslengde på fem år til grunn. Medisinske fageksperter DMP 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.
- Den innsendte beregningsmodellen tar ikke høyde for at noen pasienter som avslutter behandlingen vil ha en vektøkning forbi startvekten. Den tar heller ikke høyde for at behandling med livsstilsendringer ikke følges opp like godt i norsk klinisk praksis som i studiene.

DMP har i sin vurdering tatt utgangspunkt i en behandlingstid på 30 år, men har tatt ut effekter fra modellen som ikke er målt i studiene.

Det er også usikkert hvor mange pasienter som faktisk vil ta i bruk behandlingen, hvis legemiddelet kommer på blå resept. Novo Nordisk har beregnet at antall personer med KMI på minst 35 kg/m$^2$ kombinert med minst to vektrelaterte følgesykdommer i Norge som vil starte på behandlingen er 70 000. Likevel tror DMP at det er en stor risiko for at behandlingen vil tas i bruk av langt flere. Dette skyldes at Wegovy sin effekt er godt kjent og har fått omfattende omtale i riksmedia. I tillegg har Wegovy markedsføringstillatelse for en mye større pasientgruppe enn den som er til metodevurdering.

### Hva koster behandling med Wegovy?

Når pasienter starter med Wegovy skal dosen trappes opp gradvis i løpet av fire måneder, før man er oppe på 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 (basert på den maksimale utsalgsprisen fra apotek, inkludert merverdiavgift) som er om lag den samme årskostnaden som i forrige vurdering. Sykehusinnkjøp har gjennomført prisforhandlinger med Novo Nordisk på vegne av DMP hvor Novo Nordisk har levert et tilbud med en lavere legemiddelpris enn den maksimale utsalgsprisen som vil gjelde dersom behandlingen kommer på blå resept.

### Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

DMP har vurdert de tre prioriteringskriteriene – alvorlighet, nytte og ressursbruk – ved bruk av Wegovy til pasienter med en kroppsmasseindeks (KMI) på minst 35 kg/m², kombinert med minst to vektrelaterte følgesykdommer. Den nåværende behandlingen for denne pasientgruppen består av livsstilstiltak, ulike legemidler og i noen tilfeller fedmekirurgi. Ettersom det ikke finnes andre legemidler som er vurdert som kostnadseffektive for behandling av denne pasientgruppen, tilsier retningslinjene til DMP at helseeffekter og kostnader må sammenlignes med placebo. I denne metodevurderingen innebærer det at behandling med Wegovy i kombinasjon med livsstilstiltak er sammenlignet med livsstilstiltak alene.

DMP vurderer at de aktuelle pasientene har en alvorlig sykdom som medfører betydelig økt risiko for en rekke komplikasjoner knyttet til høy vekt. Samtidig vurderes de helsemessige fordelene (nytten) av Wegovy, slik de er dokumentert i studier, som relativt beskjedne sett opp mot de betydelige merkostnadene (ressursbruken) ved behandling basert på legemiddelets maksimalpris. Med andre ord er det ikke et rimelig forhold mellom nytte og ressursbruk ved maksimalpris, og Wegovys bidrag til "et godt leveår" overstiger det som anses som akseptabelt når folketrygden skal dekke kostnadene. Novo Nordisk har imidlertid tilbudt en lavere pris enn maksimal utsalgspris for blå resept. Når denne reduserte prisen legges til grunn, vurderer DMP at behandlingen blir kostnadseffektiv, og forholdet mellom nytte og ressursbruk anses som rimelig.

### Beslutning om Wegovy på blå resept

Siden et stort antall pasienter kan være aktuelle for behandling med Wegovy på blå resept, vil de samlede kostnadene for folketrygden overstige 100 millioner kroner årlig. Dette medfører at DMP ikke har myndighet til å innvilge refusjon på blå resept uten at Stortinget har bevilget nødvendige midler over statsbudsjettet. Saken oversendes derfor til Helse- og omsorgsdepartementet for videre behandling.

# Sammendrag

## Metode

Metodevurdering av legemiddelet Wegovy (semaglutid). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at Wegovy har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse for vektkontroll hos pasienter med overvekt og fedme. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novo Nordisk, samt konsultasjon med medisinske fageksperter om dagens behandlingspraksis og pasientanslag. DMP har også innhentet innspill fra pasientforening i denne metodevurderingen. Videre i rapporten vil Wegovy omtales med virkestoffnavn (semaglutid). Ved referanse til andre preparater som inneholder semaglutid eller relaterte studiedata, vil dette presiseres.

| **Oversikt over metodevurderingen** | |
|---|---|
| Legemiddelfirma | Novo Nordisk |
| Preparat | Wegovy |
| Virkestoff | Semaglutid |
| ATC-kode | A10B J06 |
| Aktuell indikasjon | 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<br>• ≥30 kg/m² eller<br>• ≥27 kg/m² ved forekomst av minst én vektrelatert komorbiditet, som dysglykemi (prediabetes eller diabetes mellitus type 2), hypertensjon, dyslipidemi, obstruktiv søvnapné eller kardiovaskulær sykdom (1). |
| Virkningsmekanisme | Semaglutid er en glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)- analog som bindes til og aktiverer GLP-1 reseptoren (GLP-1-reseptoragonist), ettersom kroppens egne nivåer av GLP-1 ofte er lavere ved overvekt. GLP-1 er en fysiologisk regulator av appetitt og matinntak, og GLP-1-reseptoren er til stede i flere områder av hjernen som er involvert i appetittregulering. Det er vist at semaglutid øker kontrollen over matinntak, reduserer energiinntak, øker metthetsfølelse, reduserer sultfølelse, reduserer hyppighet og intensitet av matsug, og reduserer preferansen for mat med høyt fettinnhold. GLP-1-reseptorer er også uttrykt i hjertet, blodkar, immunsystemet og nyrer. Semaglutid er vist å ha en gunstig effekt på blodlipider samt å senke blodtrykket og redusere betennelse. Semaglutid er også vist å redusere risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser ved overvekt og fedme og etablert kardiovaskulær sykdom (1). |
| Dosering | Semaglutid administreres som ukentlige subkutane injeksjoner. Vedlikeholdsdosen av semaglutid 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. Ved betydelige gastrointestinale symptomer bør det vurderes å utsette doseopptrappingen eller å redusere dose til den foregående dosen inntil symptomene har blitt bedre (1). |
| Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP | Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY<br>Nei ☐ |

| | |
|---|---|
| Rabatterte legemiddelpriser | Det foreligger rabatterte legemiddelpriser på Wegovy. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen. |

# Sykdom

| **Sykelig fedme og behandling** | |
|---|---|
| Om sykdommen | Fedme er en tilstand som utvikler seg når kroppen over lengre tid tilføres for mye energi i forhold til hva den forbrenner. Utvikling av overvekt og fedme forårsakes i de fleste tilfeller av en kombinasjon av gener og disponerende miljøfaktorer. Tilstandene overvekt og fedme defineres ut ifra kroppsmasse indeks (KMI), som beregnes ut ifra kroppens vekt og høyde. Overvekt betyr KMI mellom 25 og 30 kg/m$^2$ og fedme betyr KMI på 30 kg/m$^2$ eller over. Det er først og fremst fedme som er forbundet med økt helserisiko. Høy KMI medvirker årlig til cirka 2800 dødsfall i Norge og trolig mange tilfeller av hjerte- og karsykdom, diabetes og andre kroniske sykdommer. Risikoen for sykdom kan reduseres ved vektnedgang (2). |
| Pasientgrunnlag i Norge | Novo Nordisk har anslått at antallet pasienter i Norge med KMI ≥ 35 kg/m² med to eller flere vektrelaterte følgetilstander, som forventes å starte på behandlingen, er i overkant av 70 000. DMP vurderer at potensialet for at behandlingen tas i bruk av langt flere enn det Novo Nordisk anslår er betydelig. |
| Behandling i norsk klinisk praksis | Livsstilstiltak, som tilpasset kosthold og trening, er hjørnesteinen i behandling av fedme. For pasienter med KMI ≥ 35 kg/m² med to eller flere vektrelaterte følgetilstander 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) og orlistat (Xenical). Individuell stønad for Saxenda og Wegovy gis som regel ikke, da disse legemidlene ved metodevurdering er vurdert å ikke være kostnadseffektive (3). Mounjaro (tirzepatid) er et nytt legemiddel til behandling av fedme som har kommet på markedet, men som foreløpig ikke er metodevurdert. For noen pasienter kan det være aktuelt med bariatrisk kirurgi (fedmekirurgi). |
| Langvarighet | DMP mener at pasienter med KMI på minst 35 kg/m² med to eller flere vektrelaterte følgetilstander oppfyller krav om langvarig behandling i blåreseptforskriften. |

## Helseøkonomisk analyse

| Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn | |
|---|---|
| Populasjon | Pasienter med KMI på minst 35 kg/m² med to eller flere vektrelaterte komorbiditeter |
| Intervensjon | Semaglutid 2,4 mg subkutant én gang i uken i tillegg til redusert kaloriinntak og økt fysisk aktivitet |
| Komparator | Livsstilstilstiltak som omfatter kaloriredusert diett og fysisk aktivitet |
| Utfall | QALYs, leveår, ressursbruk |
| Hovedkilde til effektdata | STEP-1: Randomisert (2:1), dobbelblindet, placebokontrollert fase 3 studie |
| Analyseperspektiv | Utvidet helsetjenesteperspektiv |
| Tidshorisont | Livstid, tilsvarende 40 år |

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Novo Nordisk og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

| | Semaglutid (Wegovy) pluss livsstilstiltak | Livsstilstiltak alene | Differanse |
|---|---|---|---|
| Totale kostnader (NOK) | 485 338 | 180 415 | 304 923 |
| Totale QALYs<br>Totale leveår | 16,23<br>18,50 | 15,83<br>18,50 | 0,398<br>0 |
| Merkostnad (NOK) per vunnet QALY<br>Merkostnad (NOK) per vunnet leveår | | | **766 457**<br>NA |

# Bakgrunn

I 2023 metodevurderte DMP semaglutid som et tillegg til diett og fysisk aktivitet for behandling av sykelig fedme. Pasientpopulasjonen i den opprinnelige vurderingen inkluderte alle pasienter DMP vurderte at oppfylte blåreseptforskriftens inngangskriterium mht. alvorlig sykdom:

- Pasienter med KMI ≥ 35 kg/m² og minst én vektrelatert tilleggssykdom, eller
- Pasienter med KMI ≥ 40 kg/m²

I vedtak av 19.01.2023 konkluderte vi med at nytten ikke sto i et rimelig forhold til kostnadene i lys av tilstandens alvorlighet og dokumentasjonens usikkerhet. Det ble dermed fattet vedtak om avslag på forhåndsgodkjent refusjon etter § 2.

Novo Nordisk har nå sendt inn dokumentasjon til en revurdering av denne beslutningen. Legemiddelforskriften § 14-11 slår fast at DMP til enhver tid kan vurdere om vilkårene for å føre opp et legemiddel på refusjonslisten er oppfylt. Normalt vil det være grunnlag for dette når forutsetninger endrer seg. For eksempel om det kommer nye kliniske data som kan påvirke nytten av legemiddelet eller en endring i legemiddelpris som kan påvirke ressursbruken. Store deler av datagrunnlaget for nytte er det samme i

denne vurderingen som i dokumentasjonen DMP vurderte i 2023. Det er likevel noen viktige endringer, både i dokumentasjon for relativ effekt og i kunnskapen knyttet til semaglutid ved behandling av sykelig fedme som ligger til grunn for at DMP har vurdert det relevant å se på saken på nytt:

1. Dokumentasjonen av nytte er supplert med data fra en ny studie; SELECT:
   a) effektdata på nye endepunkter
   b) effektdata med lengre oppfølgingstid
2. Novo Nordisk har presentert en ny analyse som omfatter en mer avgrenset pasientpopulasjon (KMI ≥ 35 kg/m² og to tilleggssykdommer).
3. Medisinske fageksperter har nå mer erfaring med bruken av semaglutid i norsk klinisk praksis sammenlignet med ved forrige vurdering, noe som gir verdifull innsikt i behandlingen

De ulike aspektene oppsummeres og vurderes kort under.

**Lengre oppfølgingstid og nye endepunkter**

Nyere data fra SELECT-studien viser at vektnedgangen ser ut til å opprettholdes over tid, med et platå som nås etter ca. ett år og vedvarer ut hele studieperioden på totalt fire år. Dette gir en lengre oppfølgingstid enn det som ble inkludert i den opprinnelige metodevurderingen, da man hadde effektdata på vektreduksjon for to år. Dermed ligger det til grunn to år lengre behandlingstid og -effekt i nåværende metodevurdering.

I metodevurderingen fra 2023 påpekte DMP at *«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».*

I den nye dokumentasjonspakken har Novo Nordisk inkludert data fra SELECT-studien, som undersøker risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser blant pasienter med fedme og etablert kardiovaskulær sykdom. Fordi pasientpopulasjonen i SELECT-studien kun er delvis overlappende med den pasientgruppen Novo Nordisk søker refusjon for, brukes disse imidlertid kun indirekte, til å estimere frekvensen av påfølgende kardiovaskulære hendelser for pasienter uten diabetes type 2 (T2DM) i den helseøkonomiske modellen.

I den innsendte helseøkonomiske modellen forutsettes det at behandling med semaglutid enten har eller ikke har en effekt på kardiovaskulære hendelser, dvs. både første og påfølgende. Det foreligger imidlertid ingen nye kliniske data som dokumenterer effekten av semaglutid på forebygging av den første kardiovaskulære hendelsen. DMP har bedt Novo Nordisk om dokumentasjon som kan bidra til å kvantifisere den relative effekten ved første hendelse uten at dette har blitt fremsatt. På bakgrunn av dette kan ikke DMP godta modelleringen av kardiovaskulære hendelser.

Selv om semaglutid kan bidra til å redusere risikoen for påfølgende hendelser, har ikke DMP tilstrekkelig grunnlag til å fastslå i hvilken grad behandling med semaglutid kan forebygge første hendelse. Dette understøttes av medisinske fageksperter som vurderer at en effekt på den første kardiovaskulære hendelsen er plausibel, men at den ikke er dokumentert. Derimot er det påvist relevante effekter på viktige kardiovaskulære risikofaktorer i de kliniske studiene med Wegovy.

Selv om SELECT-studien har gitt oss noe mer innsikt, har den ikke klart å tette det kunnskapshullet DMP pekte på i 2023, nemlig effekten på kardiovaskulære hendelser i den generelle relevante pasientpopulasjonen.

**Ny pasientpopulasjon**

I den nye søknaden har Novo Nordisk presentert en helseøkonomisk analyse som er begrenset til pasienter med KMI ≥ 35 kg/m² og to eller flere vektrelaterte komorbiditeter. Dette er en mer avgrenset pasientgruppe enn den som ble vurdert av DMP i den tidligere metodevurderingen. Novo Nordisk begrunner avgrensningen

med at inkludering av flere komorbiditeter, basert på internasjonale retningslinjer og anerkjente risikovurderingsverktøy, vil bidra til å identifisere en populasjon med mer alvorlig sykdom. Pasientgruppen er basert på en post-hoc-subgruppeanalyse som ikke var predefinert i STEP 1-studien. Denne type analyser medfører usikkerhet, da skjevheter i pasientkarakteristika og/eller prognostiske faktorer kan introduseres mellom behandlingsarmene som påvirker resultatene av analysene.

**Erfaringer fra klinisk praksis**

Etter at semaglutid ble markedsført i Norge, har klinikere opparbeidet seg erfaringer med bruken av legemiddelet i norsk klinisk praksis. Noen av de viktigste erfaringene inkluderer:

- De fleste pasientene som seponerer behandlingen går meget raskt opp igjen i vekt, og noen kan ende opp med en høyere vekt enn utgangspunktet.
- Pasienter som avslutter behandling med semaglutid- slutter samtidig ofte med andre livsstilstiltak.
- En del pasienter har mindre fokus på livsstilstiltak etter oppstart av semaglutid, og oppfølgingen pasientene får av livsstilstiltak er svært variabelt.
- På grunn av Wegovy sin betydelige vektreduserende effekt er det kun et fåtall som avslutter behandlingen som følge av bivirkninger.

Oppsummert mener DMP at dette taler for at den totale helsegevinsten av semaglutid i klinisk praksis kan være mindre enn det som er observert i kontrollerte studier, hvor pasientene fikk tettere oppfølging.

# Revurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

**DMPs vurdering av nytte:**

Basert på en oppfølgingstid på fire år i SELECT-studien, mener DMP at effekt på vektnedgang og sikkerhet er tilstrekkelig dokumentert for denne tidshorisonten, så lenge pasienter står på aktiv behandling inkludert livstilstiltak. Pasienter som ble behandlet med semaglutid i kombinasjon med livstilstiltak, opplevde et gjennomsnittlig vekttap på omtrent 10 % fra baseline etter ca. ett år. Dette vekttapet ble opprettholdt gjennom studieperioden på fire år. Semaglutid sin effekt på alvorlige kardiovaskulære hendelser hos pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom og overvekt og fedme, men uten diabetes, er tilsvarende tilstrekkelig dokumentert gjennom samme studie. Det bemerkes imidlertid at effekten i den aktuelle subgruppen med KMI ≥ 35 kg/m² og minst to vektrelaterte komorbiditeter var beskjeden og ikke statistisk signifikant. Semaglutids effekt på forebygging av andre komplikasjoner ved sykelig fedme eller dødelighet er ikke dokumentert.

Bivirkningene ved bruk av semaglutid 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.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med semaglutid og livsstilstiltak i gjennomsnitt får 0,398 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med kun livstilstiltak. Den tilsvarende gevinsten i Novo Nordisk sin grunnanalyse er 0,187 QALYs. Hovedanalysen til DMP viser dermed en høyere QALY-gevinst sammenlignet med grunnanalysen til Novo Nordisk. Dette skyldes den lengre behandlingsperioden i DMPs analyse, som gir en vedvarende effekt av behandlingen over flere år. I modellen gjør behandling med semaglutid at pasientenes KMI og tilhørende kardiometabolske faktorer som langtidsblodsukker (HbA1c), kolesterol og blodtrykk reduseres.

**DMPs vurdering av ressursbruk:**
Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med semaglutid er om lag 3 000 NOK. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med bivirkninger, annen medikamentell behandling, kostnader forbundet med diabeteskomplikasjoner og kardiovaskulære hendelser. Med pris eksludert mva blir totalkostnaden for et behandlingsløp på 30 år med semaglutid ca. 485 000 NOK per pasient (diskontert). Dette er 304 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med livsstilstiltak alene. Novo Nordisk har tilbudt en lavere pris enn maksimalpris.

Basert på DMPs vurderinger har DMP gjort en egen hovedanalyse. Se kapittel 3.4 og 3.6 for en detaljert gjennomgang av de forutsetningene som danner grunnlaget for denne.

DMP har estimert at merkostnad for semaglutid sammenliknet med livsstilstiltak alene basert på maksimalpris fra Novo Nordisk er 767 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). Det er ingen effekt på leveår

**DMPs vurdering av alvorlighet:**
DMP vurderer at sykelig fedme med KMI på minst 35 med to eller flere vektrelaterte komorbiditeter oppfyller krav om alvorlighet i blåreseptforskriften.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at sykelig fedme for denne populasjonen behandlet med livsstilstiltak har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 1 QALY.

**DMPs vurdering av usikkerhet:**
DMP vurderte i 2023 at det var betydelig usikkerhet knyttet til hvordan effekten av behandlingen er modellert, om behandling med semaglutid vil forebygge komplikasjoner forbundet med sykelig fedme, hvorvidt vekten holder seg stabil over lengre tid, samt om pasientene vil få en tilsvarende tett oppfølging som i de kliniske studiene. Det nye dokumentasjonsgrunnlaget som er sendt inn adresserer i liten grad disse usikkerhetsmomentene. Usikkerhetsmomentene som gjenstår og som er av størst betydning for denne vurderingen, er:

- Effekten av semaglutid i kombinasjon med livstilstiltak på vektreduksjon er godt dokumentert, og nye oppfølgingsdata fra SELECT-studien viser at effekten opprettholdes i fire år på behandling. Imidlertid tror medisinske fageksperter at livslang behandling vil være nødvendig for å opprettholde effekten. Effekten utover fire år er ikke kjent, og det er derfor usikkert hvordan behandlingen påvirker pasienter over et helt livsløp. Fordi pasientene i norsk klinisk praksis er ventet å få mindre oppfølging av livsstilsintervensjoner enn pasientene fikk i studiene, er det risiko for at enkelte pasienter som seponerer semaglutid vil få en vektoppgang forbi egen utgangsvekt i norsk klinisk praksis. Dette er det ikke tatt høyde for ved modelleringen av seponering av semaglutid noe som tilsier at reell IKER kan være høyere enn beregnet.
- Data fra SELECT viser at semaglutid har en effekt på risikoen for påfølgende kardiovaskulære hendelser hos pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom og uten T2DM. Det er imidlertid fortsatt ikke dokumentert at semaglutid har effekt på første kardiovaskulære hendelse eller andre fedmerelaterte lidelser. DMP har akseptert modellert effekt ved T2DM i sin hovedanalyse, i tråd med den tidligere metodevurderingen.
- Den helseøkonomiske modellen som er sendt inn er den samme som i den tidligere vurderingen. Som tidligere vurderer DMP at implementering av semaglutids effekt i modellen er kompleks og lite transparent, med mange ikke-plausible antagelser. Det er fremdeles noen uklarheter knyttet til

hvordan effekten av semaglutid, slik den er vist i kliniske studiene, faktisk er implementert. Mangelen på transparens i modellen og bruk av surrogatendepunkter fører til usikkerhet knyttet til resultatene i analysen. Det er ikke kjent hvilken retning denne usikkerheten har på IKER.

- Semaglutid er en medikamentell tilleggsbehandling for sykelig fedme. Helsegevinsten som er vist i studiene er i tillegg til tett pasientoppfølging med livsstilstiltak. Sistnevnte er tilfeldig og av svært variabel karakter i norsk klinisk praksis. Medisinske fageksperter understreker også at for å reversere mange fedmerelaterte tilleggslidelser må pasientene stå i en vektreduksjon over tid, noe som er krevende og nødvendiggjør tett oppfølging. I hvilken grad den helsegevinsten som er vist i SELECT- og STEP-studiene kan oppnås på gruppenivå i norsk klinisk praksis, samt om en vedvarende reduksjon i KMI kan opprettholdes, er usikkert. DMP mener det er mulig at effekten i norsk klinisk praksis vil være lavere enn effekten som er vist i studiene. Dette taler for at reell IKER er høyere enn beregnet.

I scenarioanalysene som presenteres i kapittel 4.1.3 har DMP undersøkt hvordan endringer i behandlingslengde, stoppregel, inkludering av søvnapne og kilder til nyttevekter påvirker resultatet i hovedanalysen. Selv om disse analysene gir verdifull innsikt, er det fortsatt betydelig usikkerhet som ikke fanges opp. Disse forholdene reflekteres derfor heller ikke i IKER.

Den helseøkonomiske modellen som er brukt, er den samme som i den tidligere vurderingen. Som tidligere vurderer DMP at implementeringen av semaglutids effekt i modellen er kompleks og lite transparent, med flere antagelser som kan være lite plausible. Det er fremdeles uklarheter rundt hvordan effekten av semaglutid, slik den er vist i kliniske studier, er implementert. Bruken av surrogatendepunkter og mangelen på transparens bidrar til usikkerhet rundt resultatene, og det er uklart hvilken retning denne usikkerheten har på IKER.

Novo Nordisk har anslått at antallet pasienter i Norge med KMI ≥ 35 kg/m² med to eller flere vektrelaterte følgetilstander, som forventes å starte på behandlingen, er i overkant av 70 000. Budsjettkonsekvensene beregnet av Novo Nordisk for folketrygdens legemiddelbudsjett er på om lag [redacted] NOK ([redacted] AUP inkludert mva) i år tre etter en eventuell innføring. DMP har foretatt en selvstendig vurdering av disse beregningene (se kapittel 5), og vurderer at potensialet for at behandlingen tas i bruk av langt flere enn det Novo Nordisk anslår er betydelig. Dette skyldes semaglutid sin godkjente indikasjon som er bredere enn pasientpopulasjonen i metodevurderingen og inkluderer både fedme og overvekt, samt at semaglutid sin effekt på vektreduksjon har fått omfattende omtale i media.

I denne metodevurderingen av semaglutid er det usikkerhet på flere nivåer. En del av usikkerheten er hensyntatt gjennom de endringene DMP har gjort i sin hovedanalyse. Det gjenstår likevel usikkerhet knyttet til både overførbarhet av nytten til pasienter i norsk klinisk praksis og til modellering av effekten i den helseøkonomiske modellen. Dette sammen med de høye budsjettkonsekvensene skal vektlegges i beslutningen, i tråd med legemiddelforskriften § 14,5, fjerde ledd og prioriteringsmeldingen.

Gitt gjenstående usikkerhet som ikke kan justeres for i den helseøkonomiske analysen, og svært høye budsjettkonsekvenser for folketrygden dersom refusjon innvilges, vurderer DMP at det er grunnlag for å redusere statens betalingsvillighet i denne saken.

**DMPs totalvurdering**

DMP mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt for pasienter med KMI ≥ 35 kg/m² og to eller flere vektrelaterte komorbiditeter.

Blåreseptrefusjon for Wegovy forutsetter at det inngås en avtale om en lavere refusjonspris enn maksimalpris. Sykehusinnkjøp HF har gjennomført prisforhandlinger med Novo Nordisk om Wegovy (semaglutid) for pasienter med KMI ≥ 35 kg/m² og minst to tilleggssykdommer. Forhandlingsmandatet var å

oppnå en pris som er kostnadseffektiv, samt utforme en avtale som sikrer forutsigbarhet for folketrygdens utgifter fremover. Usikkerhet og høye budsjettkonsekvenser er tatt høyde for i utforming av forhandlingsmandatet.

Prisnivået er ferdig forhandlet, og det foreligger et pristilbud som sikrer en kostnadseffektiv pris for Wegovy. DMP vurderer at ressursbruken står i et rimelig forhold til legemiddelets nytte i lys av sykdommens alvorlighet med det aktuelle pristilbudet, slik at kriteriene er oppfylt for å innvilge forhåndsgodkjent refusjon jf. Legemiddelforskriften § 14-5.

Budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett for å innføre Wegovy er imidlertid over DMPs fullmaktsgrense. På grunn av dette innvilges ikke forhåndsgodkjent refusjon for Wegovy. Saken oversendes Helse- og omsorgsdepartementet for videre behandling

# Innholdsfortegnelse

**Forord** ..... **2**
**Forenklet oppsummering** ..... **3**
**Sammendrag** ..... **7**
Metode ..... 7
Sykdom ..... 8
Helseøkonomisk analyse ..... 9
**Bakgrunn** ..... **9**
**Innholdsfortegnelse** ..... **15**
**Liste over tabeller** ..... **17**
**Liste over figurer** ..... **18**
**Logg** ..... **19**
**Forkortelser** ..... **21**
**1. Bakgrunn** ..... **23**
1.1 Oversikt over oppdraget ..... 23
1.1.1 Intervensjon ..... 24
1.1.2 Oppdragsramme ..... 24
1.2 Fedme ..... 25
1.3 Behandling av fedme i norsk klinisk praksis ..... 27
1.4 Forventet plassering av semaglutid i behandlingsalgoritmen ..... 27
**2. Klinisk evidensgrunnlag** ..... **29**
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier ..... 29
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier ..... 29
**3. Analysemetode og PICO** ..... **34**
3.1 Problemstilling ..... 34
3.2 Helseøkonomisk modell ..... 34
3.3 Pasientpopulasjon ..... 37
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon ..... 37
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell ..... 39
3.3.3 Norsk klinisk praksis ..... 40
3.3.1 DMPs vurdering ..... 41
3.4 Intervensjon ..... 43
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis ..... 43
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen ..... 45
3.4.3 DMPs vurdering ..... 45
3.5 Komparator ..... 48

3.6 Kliniske utfallsmål ..... 48
3.6.1 Relativ effekt ..... 49
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser ..... 67
3.6.3 Livskvalitet ..... 69
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell ..... 70
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator ..... 70
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader ..... 70
3.7.3 Kostnader ved uønskede hendelser ..... 71
3.7.4 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell ..... 71
**4. Analyseresultater ..... 74**
4.1 Kostnad-per-QALY analyse ..... 74
4.1.1 Firmaets grunnanalyse ..... 74
4.1.2 DMPs hovedanalyse ..... 74
4.1.3 Analyser av usikkerhet ..... 75
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap ..... 77
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater ..... 78
4.4 Usikkerhet ..... 78
**5. Budsjettberegninger ..... 81**
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med semaglutid ved alvorlig fedme i Norge ..... 81
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient ..... 83
5.3 Budsjettkonsekvenser ..... 83
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett ..... 83
**6. Konklusjon ..... 84**
**Referanser ..... 85**
**Appendiks 1: En oversikt over semaglutid 2,4 mg studiene ..... 87**
**Appendiks 2: Pasientkarakteristika for pasienter med KMI ≥ 35 kg/m² med minst to vektrelaterte komorbiditeter fra STEP-1 studien ..... 89**
**Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger ..... 91**
**Appendiks 4: T2DM risikoligninger ..... 95**
**Vedlegg 1: Brukerinnspill ..... 96**

# Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder ..... 24
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen ..... 24
Tabell 3. Klassifisering av overvekt og fedme ved KMI ..... 25
Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen ..... 29
Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen ..... 35
Tabell 6. Pasientkarakteristika for hele studiepopulasjonen i STEP-1 ..... 38
Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. ..... 40
Tabell 8. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: Novo Nordisk og preparatomtalen) ..... 43
Tabell 9. Prosentvis endring i vekt versus baseline observert i STEP 5, for aktuell subgruppe. ..... 59
Tabell 10. Prosentvis endring i vekt fra baseline i modellens sykluser ..... 59
Tabell 11: Rapporterte bivirkninger i SELECT (28). ..... 68
Tabell 12. Legemiddelkostnader for semaglutid i den helseøkonomiske analysen. Maksimal AUP uten mva. ..... 70
Tabell 13. Other medicine acquisition costs (NOK, 2024) ..... 70
Tabell 14. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene ..... 71
Tabell 15. Helsestadie- og hendelseskostnader bruk i modellen (NOK, 2024) ..... 71
Tabell 16. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maks AUP (eksludert mva) fra Novo Nordisk. Per pasient. Diskonterte tall. ..... 74
Tabell 17. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Novo Nordisk sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ..... 75
Tabell 18. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ..... 75
Tabell 19: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på tilbudt refusjonspris. ..... 76
Tabell 20. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT). ..... 77
Tabell 21. Total pasientpopulasjon ..... 81
Tabell 22. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. ..... 82
Tabell 23. Antall pasienter på behandling per år ..... 82
Tabell 24. Forventet budsjettvirkning på folketrygdens legemiddelbudsjett av vedlikeholdsdose av semaglutid til behandling av fedme (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). ..... 83
Tabell 25. En oversikt over semaglutid 2,4 mg studiene. Kilde: Novo Nordisk ..... 87
Tabell 26. Oversikt over STEP-4 studien ..... 88
Tabell 27. Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning. ..... 93

# Liste over figurer

Figur 1. Andel (%) menn og kvinner 40–49 år med fedme i Tromsø (2015-16) og Trøndelag (2017-19). Blå viser andel med grad 1 fedme (KMI 30–34,9 kg/m2), og rødt viser andel med grad 2 eller 3 fedme (KMI ≥ 35 kg/m2). Kilde: FHI folkehelserapporten ..... 26
Figur 2. Skjematisk fremstilling av STEP 9 studiedesignet. Kilde: Novo Nordisk ..... 33
Figur 3 Helseøkonomisk modell ..... 35
Figur 4: Endring i kroppsvekt (%) fra baseline fra STEP 1 studien for pasienter med KMI på minst 35 og minst to vektrelaterte komorbiditeter. Treatment policy estimand. Kilde: Novo Nordisk ..... 50
Figur 5: Resultater fra STEP 1-extension-studien på kroppsvekt, KMI, blodtrykk mm (20). ..... 51
Figur 6: Gjennomsnittlig endring i kroppsvekt (%) fra uke 0 til uke 104 fra STEP 5 (1). ..... 52
Figur 7: Tid fra randomisering til første MACE: kumulativt insidens-funksjonsplott fra SELECT (1) ..... 53
Figur 8: Balansediagram ("Forest-plot") som viser tid fra randomisering til første MACE, MACE-komponenter og sekundære endepunkter fra SELECT (1). ..... 54
Figur 9: Subgruppeanalyse av tid til første MACE etter baseline alder, kjønn og KMI (4). ..... 55
Figur 10: Tid fra randomisering til første MACE i pasienter med KMI på minst 35 og minst to vektrelaterte komorbiditeter. Kilde: Novo Nordisk ..... 55
Figur 11: Effekten av semaglutid eller placebo på gjennomsnittlig prosentvis endring i kroppsvekt fra baseline til uke 104 i ulike subgrupper i SELECT. ..... 56
Figur 12: Prosentvis endring i gjennomsnittlig kroppsvekt fra baseline til uke 208 for alle pasienter i studieperioden (uavhengig av om de fortsatte med behandlingen eller ikke) (a), og kun mens deltakerne fikk behandling (b). ..... 57
Figur 13. Utvikling i KMI over tid i begge behandlingsarmer i modellen i Novo Nordisk sin grunnanalyse. Kilde: (innsendt dokumentasjon) ..... 59
Figur 14. Effekt på BMI ved 30 års behandlingslengde ..... 63
Figur 15. Tornadodiagram -avdeterministisk sensitivitetsanalyser på DMPs hovedanalyse, alle parametre er variert med +/-25% ..... 76

# Logg

| **Tidslogg for oppdraget** | |
|---|---|
| **Beskrivelse** | **Dato/antall dager** |
| Tidspunkt for MT for legemiddelet | 06-01-2022 |
| Dokumentasjon mottatt hos DMP | 09-07-2024 |
| Siste medisinske fagekspert rekruttert til saken | 25-10-2024 |
| Saken tildelt saksutreder(e) | 21-08-2024 |
| Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med | 09-10-2024 |
| Rapport ferdigstilt | 17-11-2025 |
| Total tid hos DMP[2] | 495 dager |
| Herunder: | |
| Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma | 349 dager |
| **Saksbehandlingstid hos DMP[3]** | **146 dager** |
| Herunder[4]: | |
| Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter | 108 dager |
| Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) | 43 dager |

[2] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[3] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[4] Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

| Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget | |
|---|---|
| **Navn** | **Tilknytning** |
| Mari Foros Hage | Endokrinolog, Overlege på Stavanger Universitetssykehus |
| Elisabeth Qvigstad | Endokrinolog, Overlege på Oslo Universitetssykehus og Førsteamanuensis, Institutt for klinisk medisin ved Universitetet i Oslo |
| Ståle Onsgård Sagabråten | Spesialist i allmennmedisin, Nesbyen legesenter |
| Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten | |

| DMP | | |
|---|---|---|
| **Navn** | **Rolle i metodevurderingen** | **Stillingstittel** |
| Martin Arvin Aamodt | Utredningsleder | Rådgiver |
| Oda Melina Sæthren Joramo | Saksutreder | Seniorrådgiver |
| Marthe Sunde Kirkemo | Saksveileder | Seniorrådgiver |
| Randi Krontveit | Saksveileder | Seniorrådgiver |
| Solveig Bryn | Kvalitetssikrer | Rådgiver |
| Christine Sommer | Kvalitetssikrer | Seniorrådgiver |
| Camilla Hjelm | Kvalitetssikrer | Seniorrådgiver |
| Marianne Vandvik | Prosessansvarlig | Seniorkonsulent |
| Rita Hvalbye | Har godkjent endelig rapport | Enhetsleder |

# Forkortelser

| Forkortelse | Betydning |
|---|---|
| APT | Absolutt prognosetap |
| AUP | Apotekenes utsalgspris |
| BMI | «Body Mass Index», se KMI |
| CUA | "Cost-Utility Analysis" (kostnad-per-QALY-analyse) |
| CVD | "Cardiovascular disease" (hjerte- og karsykdom) |
| GLP-1-analog | Glukagonlignende peptid-1 |
| FHI | Folkehelseinstituttet |
| Hba1c | Glykert hemoglobin. En blodprøve som kan indikere hvor høyt blodsukkeret har vært over tid. |
| HDL | «High Density Lipoprotein» |
| HUNT | Befolkningsundersøkelse kalt Helseundersøkelsen i Trøndelag (HUNT, i tidligere Nord-Trøndelag fylke). Undersøkte blant annet prevalsenstall for overvekt og fedme i ulike aldersgrupper i Norge. |
| IKER | Inkrementell kostnadseffektivitetsratio |
| KMI | Kroppsmasseindeks. Et uttrykk for vekten i forhold til kroppshøyde, regnes ut ved å dele kroppsvekt i kg på (høyde i meter)2 |
| LDL | «Low Density Lipoprotein» |
| MACE | «Major Adverse Cardiac Events» (alvorlige kardiovaskulære hendelser) |
| MT | Markerdsføringstillatelse |
| MVA | Merverdiavgift |
| NICE | «The National Institute for Health and Care Excellence» |
| SBT | Systolisk blodtrykk |
| SELECT | Studie som undersøker Wegovys effekt på kardiovaskulære endepunkter blant pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom |
| 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 prevalsenstall for overvekt og fedme i ulike aldersgrupper i Norge. |
| QALY | Kvalitetsjustert leveår |
| WHO | «World Health Organization» (verdens helseorganisasjon) |

# 1. Bakgrunn

## 1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at semaglutid har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse for vektkontroll hos pasienter med overvekt og fedme. Novo Nordisk søkte i 2023 om utvidet indikasjon for forebygging av alvorlige kardiovaskulære komplikasjoner hos voksne med etablert kardiovaskulær sykdom og overvekt og fedme basert på resultatene fra SELECT studien. EMA vurderte at denne bruken allerede dekkes av den godkjente indikasjonen for vektkontroll, og har derfor ikke gitt en separat indikasjon for forebygging av kardiovaskulære sykdommer (4). For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novo Nordisk.

I 2023 metodevurderte DMP semaglutid som et tillegg til diett og fysisk aktivitet for vektkontroll hos pasienter med KMI ≥ 35 kg/m² med minst én vektrelaterte komorbiditet eller KMI ≥ 40 kg/m². Vedtaket som ble truffet 19.01.2023 konkluderte med at behandlingen ikke kunne anses å være kostnadseffektiv, og forhåndsgodkjent refusjon ble dermed ikke innvilget (5).

Novo Nordisk har nå sendt inn dokumentasjon til en revurdering av denne beslutningen. Legemiddelforskriften § 14-11 slår fast at DMP til enhver tid kan vurdere om vilkårene for å føre opp et legemiddel på refusjonslisten er oppfylt. Normalt vil det være grunnlag for dette når forutsetninger endrer seg. For eksempel om det kommer nye kliniske data som kan påvirke nytten av legemiddelet eller en endring i legemiddelpris som kan påvirke ressursbruken. Store deler av datagrunnlaget for nytte er det samme i denne vurderingen som i dokumentasjonen DMP vurderte i 2023. Det er likevel noen viktige endringer, både i dokumentasjon for relativ effekt og i kunnskapen knyttet til semaglutid ved behandling av sykelig fedme som ligger til grunn for at DMP har vurdert det relevant å se på saken på nytt:

1. Dokumentasjonen av nytte er supplert med data fra en ny studie; SELECT:
    a) effektdata på nye endepunkter
    b) effektdata med lenger oppfølgingstid
2. Novo Nordisk har presentert en ny analyse som omfatter en mer avgrenset pasientpopulasjon (KMI ≥ 35 kg/m² og to tilleggssykdommer).
3. Medisinske fageksperter har nå mer erfaring med bruken av semaglutid i norsk klinisk praksis sammenlignet med ved forrige vurdering, noe som gir verdifull innsikt i behandlingen.

### 1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

| **Semaglutid (Wegovy)** | |
|---|---|
| **Indikasjon relevant for metodevurderingen** | 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<br>• ≥30 kg/m² eller<br>• ≥27 kg/m² ved forekomst av minst én vektrelatert komorbiditet, som dysglykemi (prediabetes eller diabetes mellitus type 2), hypertensjon, dyslipidemi, obstruktiv søvnapné eller kardiovaskulær sykdom (1).<br><br>Innsendt dokumentasjon er begrenset til pasienter med KMI ≥ 35 kg/m² og minst to vektrelaterte komorbiditeter. |
| **Virkningsmekanisme** | Semaglutid er en glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)- analog som bindes til og aktiverer GLP-1-reseptoren (GLP-1-reseptoragonist). Kroppens egne nivåer av GLP-1 er ofte lavere ved overvekt (5). GLP-1 er en fysiologisk regulator av appetitt og matinntak, og GLP-1-reseptoren er til stede i flere områder av hjernen som er involvert i appetittregulering. Det er vist at semaglutid øker kontrollen over matinntak, reduserer energiinntak, øker metthetsfølelse, reduserer sultfølelse, reduserer hyppighet og intensitet av matsug, og reduserer preferansen for mat med høyt fettinnhold. GLP-1-reseptorer er også uttrykt i hjertet, blodkar, immunsystemet og nyrer. Semaglutid er vist å ha en gunstig effekt på blodlipider samt å senke blodtrykket og redusere betennelse. Semaglutid har også vist å redusere risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser ved overvekt og fedme og etablert kardiovaskulær sykdom (1). |
| **Dosering ved relevant indikasjon** | 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. Ved betydelige gastrointestinale symptomer bør det vurderes å utsette doseopptrappingen eller å redusere dose til den foregående dosen inntil symptomene har blitt bedre (1). |

### 1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et eksisterende virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 06.01.2022 (6).

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

| **Oversikt over oppdragsrammen** | | |
|---|---|---|
| **Analysetype(r)** | Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse | |
| **PICO i innsendt dokumentasjon** | | |
| | **Beskrivelse** | **Kapittel for utredning** |
| **Populasjon** | Pasienter med KMI på minst 35 kg/m² med to eller flere vektrelaterte komorbiditeter | 3.3 |
| **Intervensjon** | Semaglutid 2,4 mg subkutant én gang i uken i tillegg til livsstilstiltak | 3.4 |
| **Komparator** | Livsstilstilstiltak som omfatter kaloriredusert diett og fysisk aktivitet | 3.5 |
| **Utfallsmål** | EQ-5D (QALYs), ressursbruk, KMI | 3.6 |

Effekt og sikkerhet for semaglutid er undersøkt i flere randomiserte og placebokontrollerte studier. De kliniske studiene som ligger til grunn for denne metodevurderingen er STEP-1, STEP-5 og SELECT. STEP 1 og 5 undersøkte effekten av semaglutid for vekttap og vektkontroll hos pasienter med overvekt og fedme, uten diabetes. SELECT undersøkte effekten av semaglutid på forebygging av kardiovaskulære hendelser hos pasienter med overvekt og fedme og samtidig etablert kardiovaskulær sykdom, uten diabetes.

## 1.2 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:

KMI = kroppsvekt i kg / (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 (2). Fedme er av verdens helseorganisasjon (WHO) definert som en KMI på 30 kg/m$^2$ eller mer (7). 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/m2 eller ≥ 35 kg/m² kombinert med minst én følgesykdom (3). For en fullstendig klassifisering av overvekt og fedme se tabellen under.

Tabell 3. Klassifisering av overvekt og fedme ved KMI

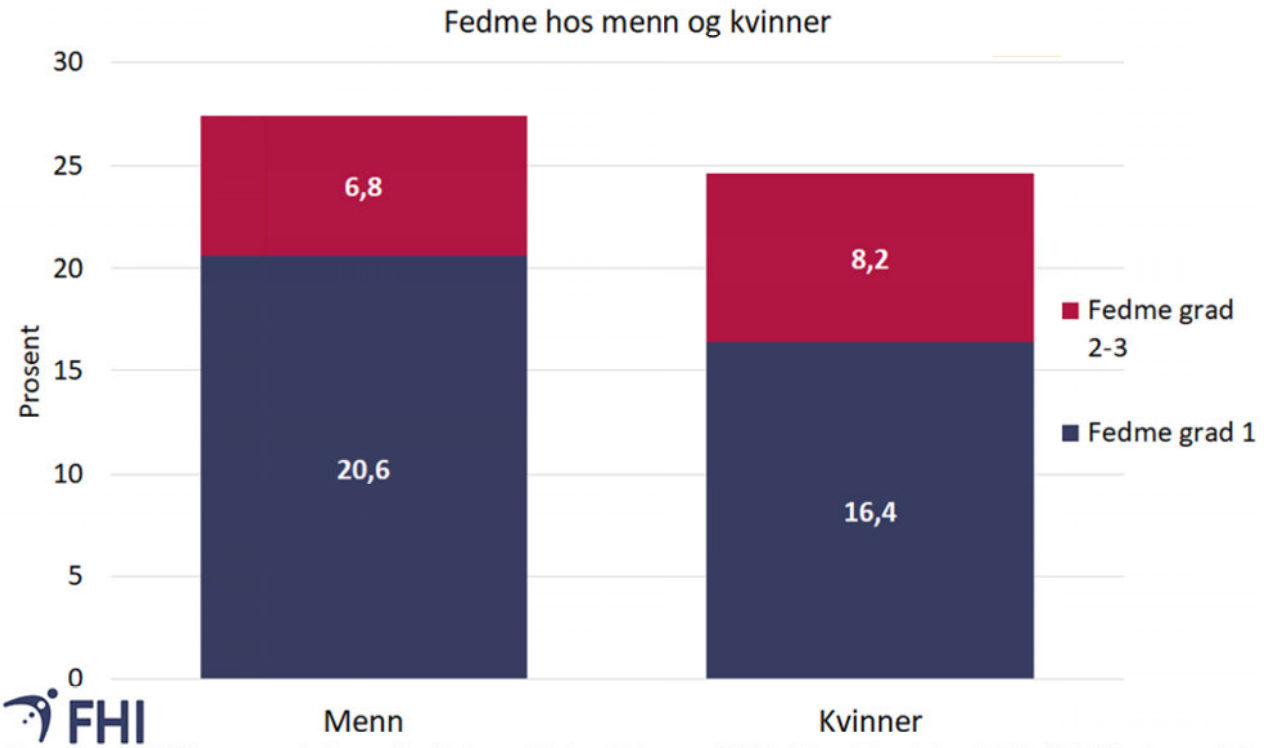
| **Klassifisering** | **KMI (kg/m$^2$)** |
|---|---|
| Undervekt | < 18,5 |
| Normalvekt | 18,5 - 24,9 |
| Overvekt | 25,0 – 29,9 |
| Fedme<br>Fedme grad I<br>Fedme grad II<br>Fedme grad III | ≥ 30<br>30,0 - 34,9<br>35,0 – 39,9<br>≥ 40 |
| Sykelig fedme | ≥ 40, eller:<br>≥ 35 kombinert med minst én 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 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 (8). Fedme er knyttet til livsstil, men utviklingen av fedme er likevel mer sammensatt. Både arv, stoffskifte, hormoner, psykologi, miljø og sosialøkonomi spiller inn (9). 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 (10).

**Forekomst av fedme i Norge**

DMP har i den tidligere metodevurderingen fra 2023 undersøkt prevalens av fedme, og særlig sykelig fedme, i den norske befolkningen. Prevalenstall fra norske helseundersøkelser sammen med innspill fra kliniske eksperter er brukt for å estimere pasientantall. FHI har i oktober 2023 oppdatert kapittelet om overvekt og fedme i Folkehelserapporten (2). 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 (≥ 35 kg/m$^2$). 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 sykelig fedme, det vil si at de enten har KMI ≥ 35 kg/m2 med følgesykdommer eller KMI ≥ 40 kg/m2 (3).




Figur 1. Andel (%) menn og kvinner 40–49 år med fedme i Tromsø (2015-16) og Trøndelag (2017-19). Blå viser andel med grad 1 fedme (KMI 30–34,9 kg/m2), og rødt viser andel med grad 2 eller 3 fedme (KMI ≥ 35 kg/m2). Kilde: FHI folkehelserapporten

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 ≥ 35 kg/m$^2$).

Novo Nordisk har, basert på befolkningstall, prevalensdata, data fra STEP-1-studien og flere antakelser, beregnet antall pasienter med sykelig fedme og minst to komorbiditeter som kan være aktuelle for behandling med semaglutid. Fremgangsmåten for beregningen er som følger:

1. Utgangspunkt i Norges befolkning: Den totale befolkningen i Norge (5,56 millioner) ble redusert til voksne i alderen 19–74 år (3,89 millioner) basert på data fra Statistisk sentralbyrå (SSB).
2. Eksklusjon av diabetespasienter: Prevalensen av diabetes (5 %) ble brukt til å fjerne 188 607 individer med diabetes fra beregningen, da disse ikke er kvalifisert for behandlingen. Dette etterlot en populasjon på 3 885 565 personer.
3. Fedmeprevalens: Prevalensdata fra Folkehelseinstituttet viser at 6,8 % av menn og 8,2 % av kvinner har en BMI ≥ 35 kg/m2, noe som tilsvarer totalt 276 858 personer i denne kategorien.

4. Komorbiditeter: Basert på STEP 1-studien har 32,8 % av personer med BMI ≥ 35 kg/m2 minst to vektrelaterte komorbiditeter. Dette gir totalt 90 921 kvalifiserte individer.
5. Eksklusjon av gravide: Gravide kvinner med fedme ble fjernet fra beregningen, noe som reduserte antallet til 88 353 personer.
6. Forutsetning om behandlingsinteresse: Det ble antatt at 20 % av populasjonen enten ikke vil søke behandling, ikke ønsker behandling, eller er kontraindisert for behandling. Dette reduserte antallet til 70 682 personer.

Beregningene indikerer at rett over 70 000 pasienter vil kunne starte behandling for folketrygdens regning dersom semaglutid innvilges refusjon til omsøkt pasientpopulasjon. Basert på tilgjengelige data vurderer DMP at metodikken og beregningsgrunnlaget som Novo Nordisk har lagt frem, er rimelige.

## 1.3 Behandling av fedme i 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). Siden metodevurderingen i 2023 er det ikke tilkommet nye nasjonalfaglige retningslinjer eller en oppdatering av de eksisterende 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 søvnapné, kan det være nødvendig med større vektreduksjon enn 5-10 %. En av fagekspertene DMP har konsultert i forbindelse med metodevurderingen mener at et vekttap på minst 10 % er nødvendig for å kunne forvente positive helsegevinster hos den aktuelle pasientgruppen. Vedkommende forklarer at det er utfordrende å oppnå ønsket vektreduksjon, og enda mer krevende å opprettholde vekttapet over tid. 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 ≥ 40 kg/m$^2$, eller KMI ≥ 35 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 energiredusert diett virker sammen på energiomsetningen, men kostomlegging anses som nødvendig for å oppnå vektreduksjon. Medikamentell behandling er i dag aktuelt for pasienter som ikke kommer i mål med fysisk aktivitet og energiredusert diett alene.

Fedmekirurgi er et alternativ for personer med sykelig fedme som ikke oppnår varig vektreduksjon på annen måte (12). De siste årene har det blitt utført om lag 2500 fedmeoperasjoner årlig i Norge. De to vanligste fedmeoperasjonene i Norge er gastrisk sleeve[5] og gastrisk bypass[6]. For å bli operert for fedme i Norge må man vanligvis tilfredsstille internasjonalt aksepterte kriterium for fedmekirurgi:

- KMI ≥ 40 kg/m$^2$ eller
- KMI ≥ 35 kg/m$^2$ med én følgesykdom som type 2 diabetes, søvnapne (nattlig pustestopp) eller belastningsrelaterte smerter i vektbærende ledd eller
- Type 2-diabetes med KMI 30 - 35 kg/m$^2$

## 1.4 Forventet plassering av semaglutid i behandlingsalgoritmen

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 fire legemidler, foruten Wegovy® (semaglutid), markedsførte for vektreduksjon, Mysimba® (bupropion og naltrekson), Xenical® (orlistat), Saxenda® (liraglutid) og Mounjaro® (tirzepatid). Mysimba og Xenical er ikke metodevurdert, og kan 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

[5] Fjerner en stor del av magesekken. En fysisk avgrensing på hvor mye pasienten kan spise.

[6] Kobler ut det meste av magesekken og øvre del av tynntarmen. Fører til redusert matinntak og endring av matpreferanser.

fremgår av vedlegg 1 til § 5-14. Mounjaro er markedsført i Norge, men er foreløpig ikke blitt metodevurdert for behandling av fedme.

Som følge av DMPs avslag på forhåndsgodkjent refusjon for semaglutid i 2023, ble individuell stønad for liraglutid fjernet. Avslaget for semaglutid var begrunnet med at behandlingen ikke kunne anses å være kostnadseffektiv, og at prioriteringskriteriene dermed ikke er oppfylt. Både liraglutid og semaglutid har lignende virkningsmekanisme og markedsføringstillatelse for vektkontroll hos pasienter med overvekt og fedme. Ettersom liraglutid har dårligere effekt på vektreduksjon enn semaglutid, men like høy pris, ble det klart at behandling med liraglutid heller ikke kunne anses som kostnadseffektiv. Metodevurderingen fra 2023 konkluderte dermed med at ressursbruken ikke sto i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet, og at forhåndsgodkjent refusjon for liraglutid ikke kunne innvilges (13).

Individuell stønad for behandling av fedme med liraglutid eller semaglutid innvilges generelt ikke. Kun pasienter med KMI over 50 eller iso-KMI over 40 (KMI hos barn), og som samtidig har alvorlige vektrelaterte sykdommer, blir vurdert individuelt (14, 15). Det er også et krav at pasientene har forsøkt behandling med bupropion/naltrekson. Bupropion/naltrekson og orlistat innvilges individuell stønad for pasienter med KMI over eller lik 35, kombinert med en vektrelatert tilleggssykdom, eller en tilstand som øker risikoen for alvorlig fedmerelatert sykdom, samt for pasienter med KMI over eller lik 40 (16, 17).

**Komparator**

Komparator skal i henhold til DMPs 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 fortrenges dersom semaglutid innvilges forhåndsgodkjent refusjon til behandling av fedme. Livsstilstiltak 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.

I metodevurderingen fra 2023 konkluderte DMP med at relevant komparator er livsstilsendringer alene. DMP finner ikke at det har tilkommet ny informasjon som endrer denne konklusjonen. Legemidler for vektkontroll og vektnedgang vil i hovedsak forsøkes før fedmekirurgi siden behandling med legemidler er en mindre invasiv metode som medfører mindre risiko. Det er dessuten ikke avklart om fedmekirurgi er kostnadseffektivt.

Verken bupropion/naltrekson eller orlistat er metodevurdert, og det er derfor ikke avklart om disse behandlingene er kostnadseffektive. Liraglutid ble metodevurdert i 2023, men det ble konkludert med at behandlingen ikke er kostnadseffektiv. Ifølge DMPs 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 (18).

**DMPs konklusjon om komparator**

DMP mener, basert på avsnittet over, samt innspill fra medisinske fageksperter i den tidligere metodevurderingen, at relevant komparator fremdeles er livsstilsendringer alene.

# 2. Klinisk evidensgrunnlag

Det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget for semaglutid som tillegg til livsstilsendringer hos voksne med overvekt og fedme inkluderer flere randomiserte, placebokontrollerte fase 3-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
STEP 9 Vektkontroll og effekt på kneleddsartrose
SELECT Forebygging av kardiovaskulær risiko hos pasienter med overvekt og fedme og etablert kardiovaskulær sykdom

Studiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsen til Wegovy var STEP 1-4. De kliniske studiene som er nye siden forrige metodevurdering er STEP 9 og SELECT. I den helseøkonomiske analysen inngår dokumentasjon fra STEP 1, med tilleggsdata fra STEP 5, SELECT og STEP 1-extension (forlengelsesstudie uten behandling).

## 2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Novo Nordisk har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

## 2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

| **STEP 1** | |
|---|---|
| Studie ID | NCT03548935 |
| Design | Randomisert (2:1), dobbelblindet, placebokontrollert fase 3 studie |
| Studielokasjon | Global |
| Populasjon | Voksne pasienter med KMI ≥30, eller ≥27 med vektrelaterte komorbiditeter (inkludert hypertensjon, dyslipidemi, kardiovaskulær sykdom), men uten diabetes (N=1 961)<br><br>Viktige inklusjonskriterier:<br>• Menn eller kvinner ≥ 18 år<br>• KMI ≥30 eller ≥27 kg/m² med tilstedeværelse av minst en av de følgende vektrelaterte tilstandene (behandlet eller ubehandlet): hypertensjon, dyslipidemi, kneartrose eller kardiovaskulær sykdom<br>• Minst ett selvrapportert mislykket forsøk på å gå ned i vekt<br><br>Viktige eksklusjonskriterier:<br>• HbA1c ≥48 mmol/mol (6.5 %)<br>• En selvrapportert endring i kroppsvekt på mer enn 5 kg innen 90 dager før screening |
| Intervensjon | Semaglutid subkutant én gang i uken i tillegg til livsstilsintervensjoner, med en fast doseeskalering, der dosen ble økt hver 4. uke frem til uke 16 (0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg og 1,7 mg), etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 2,4 mg én gang i uken frem til uke 68.<br><br>Livsstilsintervensjoner besto av kaloriredusert diett og fysisk aktivitet. |

| | |
|---|---|
| Komparator | Deltakerne fikk placebo (tilsvarende semaglutid-penn) subkutant én gang i uken i tillegg til livsstilsintervensjoner frem til uke 68. |
| Primært endepunkt | Endring i kroppsvekt (%) fra baseline til uke 68<br><br>Andel pasienter som oppnådde minst 5 % reduksjon i kroppsvekt fra baseline til uke 68 |
| Viktige sekundære endepunkter | • Andel pasienter som oppnådde minst 10 % reduksjon i kroppsvekt fra baseline til uke 68<br>• Andel pasienter som oppnådde minst 15 % reduksjon i kroppsvekt fra baseline til uke 68<br>• Endring i livvidde (cm)<br>• Endring i systolisk blodtrykk<br>• Endring i fysiskfunksjon skår (SF-36) |
| Observasjonstid | 16 uker doseeskalering<br>52 uker på vedlikeholdsdose<br>7 uker oppfølging uten behandling |
| Datakutt | STEP-1 ble avsluttet 05.03.2021, ifølge informasjon på clinicaltrials.gov. |
| Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse? | Ja, STEP-1 var en pivotal studie |
| **STEP 5** | |
| Studie ID | NCT03693430 |
| Design | Randomisert (1:1), dobbelblindet, placebokontrollert fase 3 studie |
| Studielokasjon | Totalt 41 lokasjoner i 5 ulike land (Canada, Ungarn, Italia, Spania og USA) |
| Populasjon | Voksne pasienter med KMI ≥30 eller ≥27 med vektrelaterte komorbiditeter (inkludert hypertensjon, dyslipidemi, kardiovaskulær sykdom), men uten diabetes (N=304)<br><br><u>Viktige inklusjonskriterier:</u><br>• Menn eller kvinner ≥ 18 år<br>• KMI ≥30 eller ≥27 kg/m² med tilstedeværelse av minst en av de følgende vektrelaterte tilstandene (behandlet eller ubehandlet): hypertensjon, dyslipidemi, kneartrose eller kardiovaskulær sykdom<br>• Minst ett selvrapportert mislykket forsøk på å gå ned i vekt<br><br><u>Viktige eksklusjonskriterier:</u><br>• HbA1c ≥48 mmol/mol (6.5 %)<br>• En selvrapportert endring i kroppsvekt på mer enn 5 kg innen 90 dager før screening |
| Intervensjon | Semaglutid subkutant én gang i uken i tillegg til livsstilsintervensjoner, med en fast doseeskalering, der dosen ble økt hver 4. uke frem til uke 16 (0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg og 1,7 mg), etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 2,4 mg én gang i uken frem til uke 104.<br><br>Livsstilsintervensjoner besto av kaloriredusert diett og fysisk aktivitet. |
| Komparator | Deltakerne fikk placebo (tilsvarende semaglutid-penn) subkutant én gang i uken i tillegg til livsstilsintervensjoner frem til uke 104. |

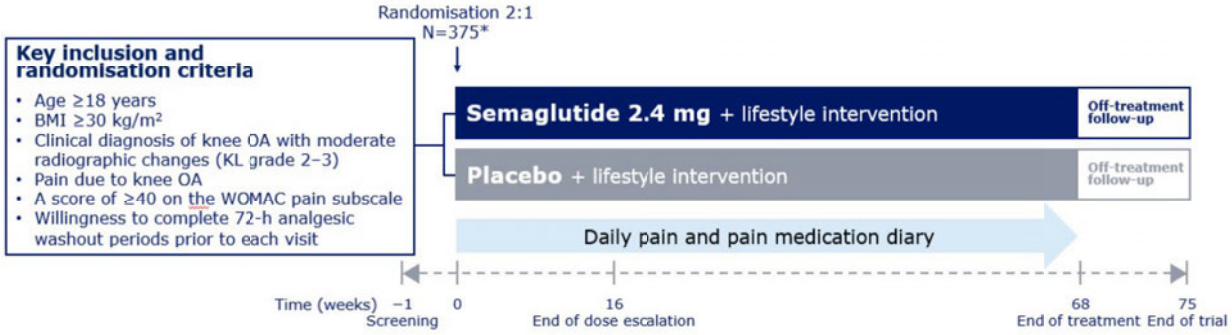
| | |
|---|---|
| Primært endepunkt | Endring i kroppsvekt (%) fra baseline til uke 104<br><br>Andel pasienter som oppnådde minst 5 % reduksjon i kroppsvekt fra baseline til uke 104 |
| Viktige sekundære endepunkter | • Andel pasienter som oppnådde minst 10 % reduksjon i kroppsvekt fra baseline til uke 104<br>• Andel pasienter som oppnådde minst 15 % reduksjon i kroppsvekt fra baseline til uke 104<br>• Andel pasienter som oppnådde minst 20 % reduksjons i kroppsvekt fra baseline til uke 104<br>• Endring i kroppsvekt (kg)<br>• Endring i KMI (kg/m²)<br>• Endring i livvidde (cm) |
| Observasjonstid | 16 uker doseeskalering<br>88 uker på vedlikeholdsdose<br>7 uker oppfølging uten behandling |
| Datakutt | STEP-5 ble avsluttet 23.03.2021, ifølge informasjon på clinicaltrials.gov. |
| **SELECT** | |
| Studie ID | NCT03574597 |
| Design | Randomisert (1:1), dobbelblindet, placebokontrollert fase 3 studie |
| Studielokasjon | Global |
| Populasjon | Voksne pasienter med KMI ≥ 27 kg/m² og etablert kardiovaskulær sykdom (N=17 604)<br><br><u>Viktige inklusjonskriterier:</u><br>• Menn eller kvinner ≥ 45 år<br>• KMI ≥ 27 kg/m²<br>• Etablert kardiovaskulær sykdom:<br>  ○ Tidligere hjerteinfarkt,<br>  ○ Tidligere slag (iskemisk eller hemorragisk eller,<br>  ○ Symptomatisk perifer arteriell sykdom<br><br><u>Viktige eksklusjonskriterier:</u><br>• Hjerteinfarkt, slag eller sykehusinnleggelse for ustabil angina eller transitorisk iskemisk anfall innen 60 dager før screening<br>• Hjertesvikt klassifisert som NYHA gruppe IV<br>• HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6.5 %)<br>• Historie med T1D eller T2D<br>• Behandling med glukosesenkende midler eller GLP-1 reseptor agonister innen 90 dager før screening |
| Intervensjon | Semaglutid subkutant én gang i uken i tillegg til standardbehandling, med en fast doseeskalering, der dosen ble økt hver 4. uke frem til uke 16 (0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg og 1,7 mg), etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 2,4 mg én gang i uken frem til uke 240.<br><br>Standardbehandling dekker behandling av kardiovaskulære risikofaktorer, inkludert medikamentelle behandlinger og livsstilsintervensjoner (diett og fysisk aktivitet). |
| Komparator | Deltakerne fikk placebo (tilsvarende semaglutid-penn) subkutant én gang i uken i tillegg til standardbehandling frem til uke 240. |

| | |
|---|---|
| Primært endepunkt | Tid fra randomisering til første hendelse (sammensatt endepunkt) bestående av kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt eller ikke-dødelig hjerneslag. |
| Viktige sekundære endepunkter | <u>Bekreftende endepunkt:</u><br>Tid fra randomisering til:<br>• Kardiovaskulær død<br>• Første forekomst av et sammensatt hjertesviktendepunkt bestående av hjertesviktrelatert sykehusinnleggelse, akutt hjertesvikt besøk, eller kardiovaskulær død<br>• Død av alle årsaker<br><br><u>Relevante støttende endepunkt:</u><br>• Endring i kroppsvekt<br>• Endring i livvidde<br>• Endring i glykemisk status |
| Observasjonstid | Gjennomsnittlig behandlingsvarighet (±SD) var 34.2±13.7 måneder. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 39.8 ±9.4 måneder. |
| Datakutt | SELECT ble avsluttet 29.06.2023, ifølge informasjon på clinicaltrials.gov.<br><br>En subgruppeanalyse av langtidseffekten til semaglutid på vekttap (208 uker) ble planlagt på forhånd (19). |
| Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse? | Studien ligger til grunn for EMA sin vurdering av semaglutid sin effekt og sikkerhet ved forebygging av kardiovaskulære sykdommer. En utvidet indikasjon ble ikke gitt for forebygging av kardiovaskulær sykdom, da EMA vurderte at denne bruken allerede er dekket av den godkjente indikasjonen for vektreduksjon. |
| Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse? | Nei |
| **STEP 1-extension** | |
| Studie ID | NCT03548935 |
| Studielokasjon | Totalt 37 lokasjoner i 4 ulike land (Canada, Tyskland, Japan, Storbritannia og USA) |
| Populasjon | Pasienter som hadde fullført den 68 ukers studieperioden i STEP 1 (n=327) |
| Intervensjon | Ingen |
| Komparator | Ingen |
| Endepunkt | Etter 52 uker uten behandling (kun eksplorative utfallsmål):<br>• Endring i kroppsvekt og kardiometabolske risikofaktorer<br>• Behandlingseffekt av 68 ukers semaglutid relativt til effekt av placebo i hovedstudiefasen og i den utvidede studiefasen (grad av konsistens) |
| Observasjonstid | 52 uker uten behandling |
| Datakutt | STEP 1 extension ble avsluttet april 2020 (20). |

| | |
|---|---|
| Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse? | Ja, STEP 1 extension var en støttestudie |

**Relevante støttende studier**

Semaglutids effekt og sikkerhet i pasienter med fedme og kneartrose ble undersøkt i STEP 9 studien (NCT05064735). Resultatene fra STEP 9 er både vedlagt og omtalt i den innsendte dokumentasjonen, men Novo Nordisk hadde ikke tid til å implementere dem i modellen. Studiedesign og metodologi presenteres likevel kort nedenfor.




Figur 2. Skjematisk fremstilling av STEP 9 studiedesignet. Kilde: Novo Nordisk

STEP 9 var en 68 uker, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert multisenter studie som sammenlignet semaglutid 2.4 mg med placebo, i tillegg til livsstilsintervensjoner, hos pasienter med fedme og kneartrose. Primærendepunktet var endring fra baseline til uke 68 i kroppsvekt og artrose-relaterte smerter (WOMAC[7] smerteskår). For en fullstendig oversikt over semaglutid 2,4 mg studiene, se appendiks 1.

**DMPs vurdering**

Utviklingsprogrammet til semaglutid for vektkontroll er omfattende og består av flere randomiserte fase III-studier. DMP har i metodevurderingen fra 2023 konkludert med at disse er tilstrekkelige for å belyse vektnedgang på kort sikt, men ikke for å belyse varighet av vektreduksjon utover 2 år eller den mulige effekten av vektnedgangen på komorbiditeter relatert til fedme og overvekt, på grunn av mangel på langtidsdata og data for effekt på harde endepunkter. Siden 2023 har det kommet nye data om effekten av semaglutid på forebygging av kardiovaskulære hendelser hos pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom gjennom SELECT studien samt på vektnedgang i opptil 4 år. På bakgrunn av dette mener DMP at det innsendte kliniske dokumentasjonsgrunnlaget for relativ effekt er tilstrekkelig til å belyse varighet av vektreduksjon i 4 år, samt effekten av semaglutid på risikoen for kardiovaskulære hendelser blant pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom og overvekt og fedme, men uten diabetes. Studienes overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3: Analysemetode og PICO.

Siden STEP 1 inkluderte en bredere pasientpopulasjon enn det som er aktuell populasjon i metodevurderingen, har Novo Nordisk, i likhet med i den tidligere metodevurderingen, levert resultater av en post-hoc-analyse 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.

[7] WOMAC Osteoartrhritis Index er et spørreskjema der helsestatus måles i tre dimensjoner; **smerte, stivhet** og **fysisk funksjon** hos pasienter med artrose i hofte(r) og/eller knær. Se diakonhjemmetsykhus.no for en mer detajert beskrivelse.

# 3. Analysemetode og PICO

## 3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av semaglutid, har Novo Nordisk levert en kostnad-per-QALY analyse hvor semaglutid sammenlignes med placebo; begge i tillegg til livsstilsintervensjoner, for behandling av pasienter med KMI ≥ 35 kg/m² og minst to vektrelaterte komorbiditeter. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av fedme hos den aktuelle pasientpopulasjonen.

Novo Nordisk har sendt inn en oppdatert versjon av den samme modellen som ble brukt i den forrige metodevurderingen.

## 3.2 Helseøkonomisk modell

Den helseøkonomiske modellen er en Markov-kohort-modell[8] 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[9], søvnapne og kneproteseoperasjon (som følge av artrose). Modellen består av helsetilstander[10] og akutte hendelser[11] som representerer henholdsvis følgesykdommer og komorbiditeter assosiert med sykelig 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 helsetilstandene og hendelsene som er inkludert i modellen, ble identifisert ved hjelp av et systematisk litteratursøk fra 2017.

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. Risikolikningene antar at vektreduksjon har en umiddelbar innflytelse på komorbiditeter og at tidligere vekt ikke påvirker risiko for utvikling av komorbiditeter. Behandlingseffekten vil fanges opp i modellen gjennom disse risikoligningene. Se kap. 3.6.1 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). Figur 3 viser en oversikt over modellstrukturen.

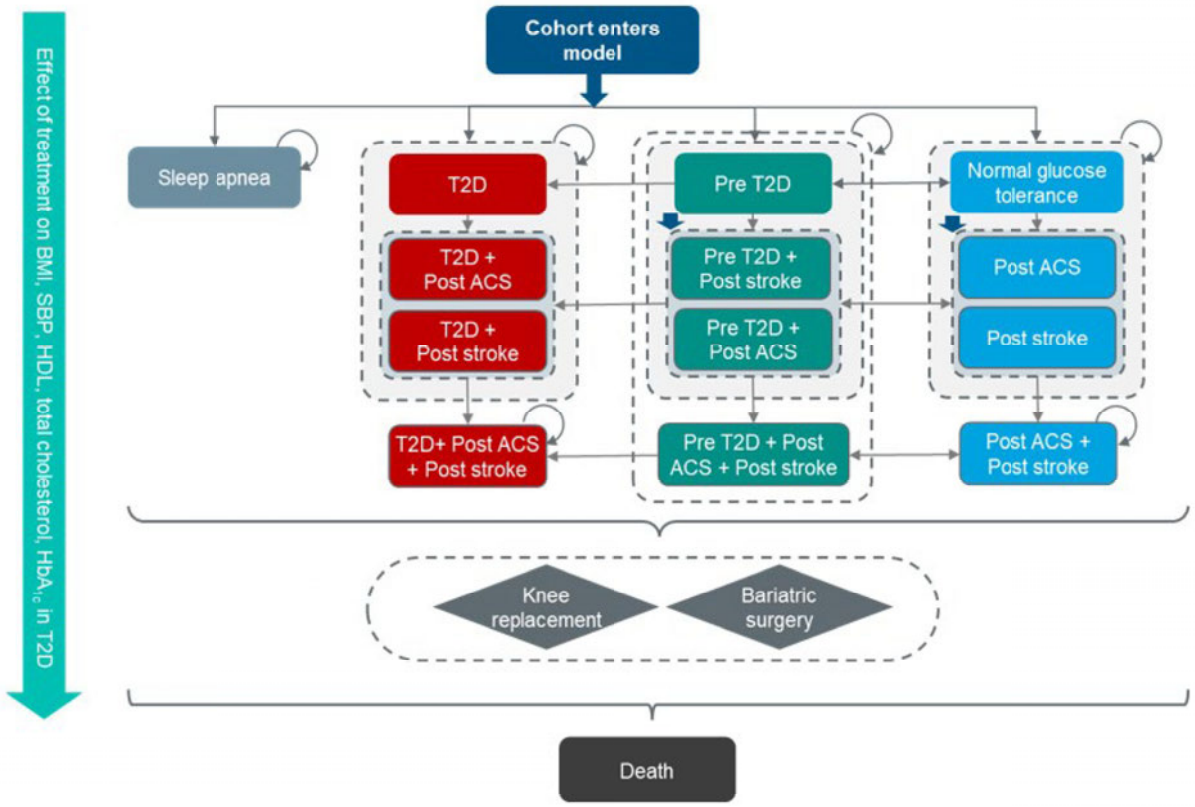
[8] Core Obesity Model (COM) versjon 25. Tidligere versjoner har blitt publisert og validert.

[9] Akutt koronarsyndrom (AKS) som inkluderer hjerteinfarkt og ustabil angina; og hjerneslag som inkluderer hjerneslag og transitorisk iskemisk anfall (TIA).

[10] Normal glukosetoleranse (NGT), prediabetes, diabetes mellitus type 2 (T2D), post AKS, post hjerneslag, T2D + post AKS, T2D + post hjerneslag, post AKS + post hjerneslag, T2D + post AKS + post hjerneslag, Prediabetes + post hjerneslag, pre diabetes + post AKS, Prediabetes + post hjerneslag + post aks, og død.

[11] Kneoperasjon, bariatrisk kirugi, hjerneslag, ustabil angina, TIA og MIA

*Figure 18 Core Obesity Model Structure (version adopted to Norwegian settings)*




Figur 3 Helseøkonomisk modell

Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

| Tema | Beskrivelse |
|---|---|
| Modelltype | Markov-model |
| Halvsykluskorrigering | Ja fra år 2 i modellen |
| Sykluslengde | Syklus på 3 måneder det første året i modellen, deretter årlig syklus |
| Diskonteringsrate | 4 % for både helsegevinster og kostnader de første 39 år |
| Perspektiv | Utvidet helsetjenesteperspektiv |
| Tidshorisont | 40 år |

Modellantakelser:

- Pasienter som seponerer behandlingen med semaglutid vil gå over til komparatorarmen (fysisk aktivitet og kaloriredusert 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 KMI antatt å øke med 0,1447 kg/m$^2$ og 0,1747 kg/m$^2$ per 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 5 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.
- 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 5 år. En stoppregel for pasienter som ikke responderer på behandlingen er inkludert (se kapittel 3.4.2 for mer informasjon).
- Dødelighet er inkludert i modellen basert på overgangssannsynligheter for sykdomsspesifikk dødelighetsrate fra ulike kilder.

**DMPs vurdering**

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon. Modellen er dessuten konstruert på en svært fleksibel måte, som muliggjør fjerning av komorbiditeter og justering av flere relevante parametere og forutsetninger. Likevel gjør det omfattende antall helsetilstander og hendelser, kombinert med bruken av flere risikoligninger og risikofunksjoner, modellen utfordrende å validere og det er krevende å vurdere om de estimerte helsegevinstene er plausible.

Novo Nordisk henviser i innsendt dokumentasjon til en publikasjon av Lopes et al. (2020) når det gjelder ekstern validitet av modellen. 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. DMP har mottatt den siste oppdaterte versjonen av modellen. Vi ønsker å påpeke at den valideringspublikasjonen det er henvist til av Lopes et al. (2020) er forfattet og finansiert via Novo Nordisk.

DMP mener det er flere forhold ved modelleringen av effekt som ikke er plausible og introduserer usikkerhet i analysen. Blant annet omfattende bruk av risikoligninger og antagelser hentet fra litteraturen. Det henvises til kapittel 3.4.3 og 3.6.1 for ytterligere vurdering av disse forholdene.

**DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell**

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er kompleks og utfordrende å validere tilstrekkelig. Mangelen på transparens vil føre til usikkerhet knyttet til resultatene i analysen. Samtidig mener DMP at modellen inkluderer relevante helsetilstander og er fleksibel slik at DMP har mulighet til å endre på relevante parametere. Modellen ble også benyttet i den forrige metodevurderingen av semaglutid. På bakgrunn av dette velger DMP å benytte modellen for å vurdere kostnadseffektiviteten av semaglutid for pasienter med alvorlig fedme.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigering er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde er akseptabel. Tidshorisont er akseptabel.

## 3.3 Pasientpopulasjon

I denne metodevurderingen har Novo Nordisk endret pasientpopulasjonen fra pasienter med KMI ≥ 35 og minst én tilleggssykdom, til pasienter med KMI ≥ 35 og minst to tilleggssykdommer. Den aktuelle pasientpopulasjonen er noe eldre (50 år sammenlignet med 47 år), og en høyere andel har prediabetes (65 % mot 55 %). Andelen kvinner er noe lavere (71 % sammenlignet med 75 %), og litt flere pasienter mottok lipidsenkende og antihypertensiv behandling. I tillegg var nivåene av kardiometabolske variabler som blodtrykk, totalkolesterol og triglyserider noe høyere i populasjonen som er relevant for denne metodevurderingen sammenlignet med den forrige. For øvrige pasientkarakteristikker, som KMI, er det liten eller ingen forskjell mellom gruppen som ble metodevurdert i 2023 og gruppen som er aktuell i denne metodevurderingen.

### 3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Som beskrevet i kapittel 2 legges resultater samt pasientkarakteristikker fra en post-hoc-subgruppeanalyse fra STEP-1 studien til grunn i metodevurderingen, siden studien omfattet en bredere pasientpopulasjon enn den Novo Nordisk har inkludert i denne metodevurderingen. Se figuren under for pasientkarakteristika for hele studiepopulasjonen i STEP-1.

Tabell 6. Pasientkarakteristika for hele studiepopulasjonen i STEP-1

**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 $m^2$ (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) |

Table 1. (Continued.)

| Characteristic | Semaglutide (N=1306) | Placebo (N=655) |
|---|---|---|
| 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.[17]
¶ 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.

Pasientkarakteristika for den subgruppen som NN har begrenset metodevurderingen til, dvs. pasienter med KMI ≥ 35 kg/m² med minst to vektrelaterte komorbiditeter er beskrevet i avsnittet under («Innsendt helseøkonomisk modell»).

## 3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på en post-hoc-subgruppe fra STEP 1 som Novo Nordisk har begrenset metodevurderingen til. Andelen pasienter med KMI ≥ 35 kg/m² med minst to vektrelaterte komorbiditeter utgjorde 32,8 % av den totale pasientgruppen i STEP-1 studien (se appendiks 2 for en fullstendig oversikt over pasientkarakteristika). Pasientkarakteristika som er inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 7.

Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

| Variabel | Inputvariabel | Kilde |
|---|---|---|
| Sample size (n) | 644 | Novo nordisk (STEP 1 subgruppe) |
| Age (years) | 50 | Novo nordisk (STEP 1 subgruppe) |
| KMI (kg/m2) | 41,93 | Novo nordisk (STEP 1 subgruppe) |
| Height (m) | 1,67 | Novo nordisk (STEP 1 subgruppe) |
| SBP (mmHg) | 129,98 | Novo nordisk (STEP 1 subgruppe) |
| T-chol (mg/dL) | 195,82 | Novo nordisk (STEP 1 subgruppe) |
| HDL-chol (mg/dL) | 49,44 | Novo nordisk (STEP 1 subgruppe) |
| HbA1c from onset of T2D (%-points) | 7,50 | (21) |
| T2D duration* (years) | 3 | (21) |
| Triglycerides (mg/dL) | 152,43 | Novo nordisk (STEP 1 subgruppe) |
| Proportion triglyceride ≥150 (%) | 38,98 | Novo nordisk (STEP 1 subgruppe) |
| Smokers (%) | 11,65 | Novo nordisk (STEP 1 subgruppe) |
| Females (%) | 71,43 | Novo nordisk (STEP 1 subgruppe) |
| On lipid-lowering medication (%) | 28,73 | Novo nordisk (STEP 1 subgruppe) |
| On antihypertensive medication (%) | 41,30 | Novo nordisk (STEP 1 subgruppe) |
| Glycaemic status at baseline: | | |
| Normal glucose tolerance (%) | 31,83 | Novo nordisk (STEP 1 subgruppe) |
| Prediabetes† (%) | 65,84 | Novo nordisk (STEP 1 subgruppe) |
| T2D (%) | 2,33 | Novo nordisk (STEP 1 subgruppe) |
| History of CVD at baseline¥ (%) | 5,43 | STEP 1 FAS (22) |
| of which, history of MI (%) | 75,59 | Novo nordisk |
| of which, history of stroke (%) | 19,81 | Novo nordisk |
| of which, history of MI and stroke (%) | 4,60 | Novo nordisk |

### 3.3.3 Norsk klinisk praksis

I henhold til godkjent preparatomtale er semaglutid 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 ≥30 kg/m2 (fedme) eller ≥27 kg/m$^2$ til <30 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.

Novo Nordisk har levert dokumentasjon for metodevurdering av en mer begrenset pasientpopulasjon enn den i den godkjente preparatomtalen og det som ble ansett relevant i forrige metodevurdering. Helsedirektoratet har fastslått at pasienter med KMI ≥ 40 kg/m2 eller pasienter med KMI ≥ 35 kg/m2 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. Dette ble også fastslått og lagt til grunn i metodevurderingen fra 2023. Pasientene i denne metodevurderingen er pasienter med KMI ≥ 35 kg/m² og minst to fedmerelaterte tilleggssykdommer, og er innenfor det som anses som alvorlig sykdom iht. blåreseptforskriften.

Medisinske fageksperter DMP har konsultert i forbindelse med metodevurderingen mener at pasientgruppen det er levert dokumentasjon for er relevante for behandling med semaglutid i norsk klinisk praksis. En av fagekspertene påpeker imidlertid at pasientpopulasjonen er relevant, men er for snevert definert. Kriteriene for å kvalifisere for bariatrisk kirurgi er KMI ≥ 35 kg/m² med minst én vektrelatert komorbiditet eller KMI over 40 med eller uten én komorbiditet, altså sykelig fedme:

*En pasient med KMI på 50 uten komorbiditeter eller kun én komorbiditet vil altså kunne kvalifisere til bariatrisk kirurgi, men ikke eventuell refusjon for semaglutid basert på denne metodevurderingen.*

Ifølge fageksperten bør kriteriene for refusjon for semaglutid gjenspeile definisjonen av sykelig fedme, dersom medikamentell behandling skal kunne fungere som et reelt alternativ til kirurgi.

Fagekspertene har fått presentert pasientkarakteristika for den relevante subgruppen. En av fagekspertene forklarer at sonderinger innen allmennpraksis viser at pasientene der generelt er yngre og har en estimert gjennomsnittlig KMI på rundt 35 kg/m². Dette er lavere enn i den subgruppen Novo Nordisk har avgrenset pasientpopulasjonen til. Ved fedmepoliklinikker ser man derimot at pasientene generelt har høyere kroppsvekt, der et flertall har KMI >40 kg/m². I tillegg er de ofte eldre og har hyppigere forekomst av kompliserende sykdommer. Samtidig ivaretar fedmepoliklinikker en viktig pasientgruppe: unge med alvorlig overvekt, som har betydelig livstidsrisiko for komplikasjoner. I tillegg sliter mange av dem med kompliserende lidelser, ofte av psykisk art.

Ifølge en annen fagekspert synes pasientprofilen i den innsendte helseøkonomiske modellen å ligge mellom profilene til pasienter i allmennpraksis og spesialisthelsetjenesten. Det finnes imidlertid noen forskjeller mellom studiepopulasjonene og populasjonen i Norge. For eksempel, er KMI ≥ 50 kg/m² ifølge fageksperten uvanlig, og den etniske sammensetningen av innvandrer- og minoritetsgrupper er ulik den som ble undersøkt i studien. Det finnes ingen nasjonale register på overvekt og fedme i Norge, men fra HUNT og TU vet vi at forekomst av sykelig fedme er høyere blant kvinner sammenlignet med menn, noe som også reflekteres i pasientpopulasjonen i STEP.

### 3.3.1 DMPs vurdering

Pasientpopulasjonen i denne nye innsendelsen skiller seg fra populasjonen i den tidligere metodevurderingen. I den tidligere vurderingen var pasientpopulasjonen begrenset til pasienter med KMI ≥ 35 kg/m² og minst én vektrelatert komorbiditet eller KMI ≥ 40 kg/m². I denne vurderingen har Novo Nordisk begrenset pasientpopulasjonen ytterligere og sendt inn dokumentasjon for pasienter med KMI ≥ 35 kg/m² med to eller flere vektrelaterte komorbiditeter.

*Vurdering av relevans av populasjonen*

Basert på innspill fra fagekspertene vurderer DMP at den tidligere definerte pasientpopulasjonen fortsatt er relevant for behandling med semaglutid på blå resept jf. blåreseptforskriftens inngangskriterium knyttet til alvorlighet. Denne populasjonen harmonerer også bedre med klinisk praksis, hvor medikamentell behandling ofte vurderes som et alternativ før kirurgi. Novo Nordisk beskriver at avgrensningen er basert på en helhetlig vurdering av klinisk dokumentasjon, nasjonale og internasjonale retningslinjer, samt medisinske hensyn. Ifølge Novo Nordisk kan en ytterligere avgrensning til pasienter med flere vektrelaterte komorbiditeter, basert på internasjonale retningslinjer og anerkjente risikovurderingsverktøy, bidra til å

identifisere en pasientpopulasjon med mer alvorlig sykdom. Dette vil kunne øke sannsynligheten for klinisk relevante helsegevinster og dermed styrke kostnadseffektiviteten av behandlingen. Samtidig understrekes det i begrunnelsen at kriteriet sykelig fedme som grunnlag for kvalifisering til kirurgi ikke nødvendigvis samsvarer med faktisk tilbud om kirurgi. Det faktiske antallet pasienter som gjennomfører fedmekirurgi er vesentlig lavere enn den totale populasjonen med sykelig fedme i Norge.

DMP vurderer argumentasjon om avgrensning til pasienter med flere komorbiditeter for å favne en populasjon med mer alvorlig sykdom, som rimelig.

*Vurdering av overførbarhet*
Det er i all hovedsak kliniske data fra STEP 1-studien som inngår i den helseøkonomiske analysen i denne metodevurderingen. Ifølge en av fagekspertene vil de aktuelle pasientene i norsk klinisk praksis ha en noe lavere gjennomsnittlig KMI enn subgruppen i studien. Både alder og kjønnsfordeling i STEP 1 anses å gjenspeile norske pasienter ifølge fagekspertene.

I den tidligere metodevurderingen ble det av fagekspertene påpekt at det vil være en andel pasienter i norsk klinisk praksis som både har T2DM og sykelig fedme. Pasienter med T2DM er ikke belyst i dokumentasjonsgrunnlaget. I den tidligere vurderingen pekte Novo Nordisk på 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. Det er den samme helseøkonomiske modellen som tidligere. DMP vurderer fortsatt at det er sannsynlig at pasienter med T2DM primært behandles for denne diagnosen, og at mange med T2DM og fedme allerede kvalifiserer til å bruke semaglutid i form av legemidlene Ozempic eller Rybelsus på individuell stønad. Dette støttes av medisinske fageksperter DMP har kontaktet i den tidligere vurderingen. Basert på innsendt dokumentasjon kan DMP ikke vurdere om behandling med semaglutid er kostnadseffektiv hos pasienter med sykelig fedme og samtidig T2DM.

Selv om pasientkarakteristika fra SELECT ikke inngår direkte i analysen, brukes data fra studien indirekte, til å estimere frekvensen av påfølgende kardiovaskulære hendelser for pasienter uten diabetes type 2 (T2DM) i den helseøkonomiske modellen. Subpopulasjonen i SELECT skiller seg fra subpopulasjonen i STEP ved baseline når det gjelder KMI (40 kg/m² vs. 42 kg/m²), alder (60 år vs. 50 år) og andelen kvinner (37 % vs. 73 %). Ifølge en av fagekspertene er det særlig den lave andelen kvinner som påvirker overførbarheten av SELECT studien til norsk klinisk praksis. Fageksperten har inntrykk av at det er få av de aktuelle pasientene i norsk klinisk praksis som har gjennomgått en kardiovaskulær hendelse, noe som skyldes at hovedandelen av pasientene er yngre (under 60 år) og kvinner. Kvinner er eldre enn menn når de opplever sin første kardiovaskulære hendelse. At pasientene i SELECT skiller seg fra pasientene i STEP, vurderes å være av mindre betydning for overførbarheten av analysen fordi inklusjon av SELECT-dataene for en påfølgende kardiovaskulær hendelse påvirker resultatet fra den helseøkonomiske modellen (IKER) i svært liten grad. Dette kan forklares med at en svært liten andel av de aktuelle pasientene vil oppleve en påfølgende kardiovaskulær hendelse i modellen. DMP har heller ikke godtatt modellering av kardiovaskulære hendelser. For en detaljert forklaring, se kapittel 3.6.1.

**DMPs konklusjon om pasientpopulasjon**
DMP vurderer at den tidligere definerte pasientpopulasjonen fortsatt er relevant for behandling med semaglutid på blå resept, da den harmonerer godt med norsk klinisk praksis og alvorlighetskriteriet i blåreseptforskriften. Samtidig vurderer DMP at Novo Nordisk sine argumenter for en avgrensning til pasienter

med flere vektrelaterte komorbiditeter er rimelige, og legger den omsøkte populasjonen til grunn i metodevurderingen

Pasientpopulasjonen i STEP 1-studien med påfølgende post-hoc-subgruppeanalyser er tilstrekkelig overførbar til norsk klinisk praksis. Data fra SELECT-studien ble brukt indirekte i metodevurderingen for å estimere risikoen for kardiovaskulære hendelser i en subpopulasjon uten diabetes type 2, men forskjeller i pasientkarakteristika mellom SELECT og norsk klinisk praksis, særlig med hensyn til alder og andel kvinner, begrenser overførbarheten av funnene.

## 3.4 Intervensjon

I denne metodevurderingen legger Novo Nordisk til grunn at pasienter skal bruke legemiddelet i fem år, noe som er to år lengre enn i forrige innsendelse. Den utvidede behandlingslengden fører til både økt QALY-gevinst og økte kostnader. Imidlertid øker de inkrementelle QALY-ene mer enn de inkrementelle kostnadene, noe som totalt sett fører til en reduksjon i den inkrementelle kostnadseffektiviteten (IKER) sammenlignet med den forrige metodevurderingen av semaglutid.

Videre har Novo Nordisk antatt en stoppregel for pasienter som ikke oppnår 5 % vektreduksjon etter 6 måneder og 10 % vektreduksjon etter 12 måneder. I den forrige innsendelsen var det kun en stoppregel for pasienter som ikke oppnår 5 % vektreduksjon etter 6 måneders behandling.

Innføringen av den utvidede stoppregelen bidrar ytterligere til å redusere IKER, ettersom legemiddelets effektivitet øker ved å ekskludere pasienter med dårligst effekt fra analysen.

I tillegg til dette har medisinske fageksperter mer erfaring med bruk av semaglutid i klinisk praksis, samt innsikt i hva som skjer ved behandlingsslutt sammenlignet med ved forrige vurdering i 2023.

### 3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 8. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: Novo Nordisk og preparatomtalen)

| | Klinisk dokumentasjon | Helseøkonomisk modell | Norsk klinisk praksis |
|---|---|---|---|
| Dosering | Dosetitrering hver 4. uke:<br>Uke 1-4: 0.25 mg per uke<br>Uke 5-8: 0.5 mg per uke<br>Uke 9-12: 1 mg per uke<br>Uke 13-16: 1.7 mg per uke<br>Uke 16+: 2.4 mg per uke som vedlikeholdsdose | Samme som i den kliniske dokumentasjonen | Det antas at semaglutid vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er den samme som i innsendt klinisk dokumentasjon. For pasienter med plagsomme bivirkninger kan det være aktuelt å utsette doseøkning. |
| Administrasjonsform | Subkutan injeksjon | Subkutan injeksjon | Subkutan injeksjon |
| Behandlingsvarighet | Opptil 4 år behandling | Grunnanalyse 5 år, men mulig å endre opp til 30 år | Medisinske fageksperter DMP har konsultert mener det er grunn til å tro at det er behov for livslang behandling for å kunne opprettholde vektreduksjonen. En redusert dose kan være aktuelt etter hvert. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Premedisinering og/eller samtidig behandling | Livstilstilsintervensjoner i form av kaloriredusert diett og fysisk aktivitet | Samme som i det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget | Preparatomtalen angir at semaglutid er indisert som tillegg til diett med redusert kaloriinntak og økt fysisk aktivitet. Medisinske fageksperter har forklart at det synes svært variabelt i hvilken grad behandling med livsstilstiltak faktisk tilbys og følges opp. |
| Påfølgende behandling | Livsstilsintervensjoner (STEP-4) eller ingen behandling (STEP 1 extension) | Livsstilsintervensjoner | Medisinske fageksperter har forklart at dersom pasientene avslutter den medikamentelle behandlingen, avslutter de vanligvis også livsstilsintervensjoner. |
| Stoppregel | Ingen | Stoppregler for pasienter som ikke oppnår ≥ 5 % vektnedgang etter 28 uker eller ≥ 10% etter 68 uker med behandling. | Ifølge fagekspertene vil en stoppregel være relevant å implementere i klinisk praksis |

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. De medisinske fagekspertene som DMP har konsultert, understreker viktigheten av at semaglutid fungerer som et supplement til livsstilstiltak, og ikke som en erstatning. Dette fremgår også i den godkjente indikasjonen. Tett oppfølging av pasienter som bruker semaglutid for vektnedgang og vektkontroll er avgjørende for å støtte opp under livsstilsendringene, men erfaringene fra klinisk praksis viser at oppfølgingen av disse pasientene er svært variabel. Fagekspertene tror at livsstilstiltakene ofte stilles til side på grunn av semaglutid sin tydelige effekt på vektreduksjon. De fleste får noe informasjon om kosthold og fysisk aktivitet, men i hvilken grad slike tiltak iverksettes og følges opp, avhenger i stor grad av den enkelte lege, pasient og tilbud fra andre instanser. Landsforeningen for overvektige (LFO), som DMP har kontaktet i forbindelse med metodevurderingen, har samlet innspill fra pasienter i Norge om deres erfaringer med livsstilstiltak. Den største utfordringen, ifølge LFO, er at pasientene i liten grad opplever at det finnes et reelt behandlingstilbud som tar høyde for at overvekt og fedme er en kronisk og kompleks sykdom. Mange forteller om et behov for utredning og behandling av psykiske plager som en del av helsehjelpen, uten å bli møtt på dette:

*«Ofte møter pasienten bare rådet «spis mindre og tren mer», uten oppfølging på det å stå i endring over tid.»*

I den godkjente preparatomtalen er det ikke angitt noen stoppregler ved behandling med semaglutid. En stoppregel på 5 % ved uke 12 og uke 16 er en del av henholdsvis liraglutids og bupropion/naltreksjons godkjente indikasjon (23, 24). Fagekspertene har fått presentert stoppreglene som er foreslått av Novo Nordisk, og vurderer dem som relevante og gjennomførbare. Ifølge én av fagekspertene bør minst en 10 % vektreduksjon oppnås for å forvente positive helsegevinster hos de aktuelle pasientene. En annen fagekspert har erfart at flertallet har et større vekttap enn dette, men mener likevel at stoppreglene er viktige og klinisk relevante:

*«De vil kunne fungere som «røde flagg» som varsler behandlere om behovet for å kontrollere etterlevelsen, injeksjonsteknikken, bruksforståelsen og mer.»*

Fageksperten understreker at nødvendig vektreduksjon for ulike positive helsegevinster varierer, og viser til at effekten på viktige intermediære risikofaktorer, som kolesterol og blodtrykk, blir merkbar allerede ved et vekttap på 3-5 %. Ifølge kilder som fageksperten referer til, kan et vekttap på mellom 7 % og 10 % være tilstrekkelig for sekundærforebygging av mange biomekaniske og kardiometabolske komplikasjoner (25). Når endestadiumskomplikasjoner som hjertesvikt, slag, T2D, eller NASH (ikke-alkoholisk steatohepatitt) allerede har oppstått, kreves derimot et mer aggressivt vekttap på 10 % til 20 % for å oppnå forutsigbare forbedringer. Ifølge fagekspertene er seponering sjeldent, men i de fleste tilfeller skyldes det plagsomme gastrointestinale bivirkninger eller økonomiske årsaker. I de kliniske studiene med semaglutid skyldes seponering av behandlingen hovedsakelig gastrointestinale plager som kvalme, oppkast, diaré og forstoppelse. Disse bivirkningene er mest uttalte i starten av behandlingen og ved opptrapping, og kan avta over tid eller ved en langsom opptrapping av dosen. De fleste pasientene er ifølge fagekspertene svært tolerante for bivirkninger, spesielt når de opplever en tydelig vektreduksjon. Dessuten gjøres det forsøk på å hindre en eventuell behandlingsseponering ved å utsette doseopptrapping eller trappe ned til en lavere dose. For pasienter som seponerer behandlingen, er erfaringen at en del samtidig reduserer innsatsen knyttet til livsstilstiltak. I klinisk praksis tar det, ifølge fagekspertene, mellom 6 til 12 måneder før de aller fleste pasientene er tilbake til utgangsvekten etter avsluttet behandling. Tilbakefall av de kardiometabolske faktorene som blodtrykk, HbA1c, lipider og kolesterol følger vektoppgangen. For enkelte pasienter vil vekten øke forbi utgangsvekten, men det er usikkert hvor mange dette gjelder og i hvor stor grad vekten øker forbi utgangsvekten.

### 3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Semaglutid administreres ukentlig i tillegg til livsstilstiltak. En stoppregel for pasienter som ikke responderer på behandlingen etter 6 og 12 måneder er implementert og anvendt i Novo Nordisk sin grunnanalyse. Andelen pasienter som ikke responderer fastsettes ved bruk av ikke-respons sannsynligheter på henholdsvis 19,1 % i modellens 3. syklus og 40,6 % i 5. syklus, basert på data fra STEP 1. Disse pasientene vil gradvis følge en vektoppgangsrate tilbake til utgangsvekten, dette er nærmere beskrevet i kap 3.2 . Modellen gir også mulighet til å endre dette til vektinnhentingstid, hvor pasientene når utgangsvekten i løpet av en fastsatt tidsperiode, minimum et års varighet. Når kohorten har oppnådd utgangsvekten, vil de enten følge vektutviklingen til placeboarmen eller ingen behandling. Ved ingen behandling antas vekten å øke med 0,46 kg per år frem til pasienten fyller 67 år.

I tillegg anvendes en per syklus behandlingsseponeringsrate opp til maksimal behandlingstid, basert på treatment policy estimand. Se tidligere metodevurdering av semaglutid for informasjon om dette.

Etter avsluttet behandling i modellen påløper ingen ytterligere behandlingskostnader, og behandlingseffekten vil gradvis avta i tråd med vektoppgangsraten eller tiden

### 3.4.3 DMPs vurdering

**Behandling med livsstilsintervensjon**

Semaglutid doseres som angitt i godkjent preparatomtale. De medisinske fagekspertene understreker viktigheten av at semaglutid er et supplement til livsstilsendring, og ikke er tenkt å brukes alene. Tett oppfølging av pasienter som bruker semaglutid for vektnedgang og vektkontroll er avgjørende for å støtte opp under livsstilsendringene, men fagekspertenes erfaring fra klinisk praksis viser at oppfølgingen av disse pasientene er svært variabel, ujevn og vilkårlig. Ifølge fagekspertene vil fokuset på livsstilstiltakene ofte komme i bakgrunnen grunnet semaglutid sin tydelige effekt på vektreduksjon. I de kliniske studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen ble behandlingen undersøkt i tillegg til livsstilstiltak. Godkjent indikasjon er derfor *«som tillegg til diett med redusert kaloriinntak og økt fysisk aktivitet»*. DMP vurderer, basert på innspill fra fagekspertene om tilfeldig og variabel oppfølging, at den totale effekten av

semaglutidbehandling som vist i kliniske studier sannsynligvis ikke vil oppnås i norsk klinisk praksis. Det er imidlertid usikkerhet knyttet til hvordan den relative effekten av behandlingen påvirkes. Dersom livsstilsendringer generelt følges dårlig opp i klinisk praksis (både med og uten legemiddelbehandling), kan det tenkes at den effektforskjellen mellom behandlingsarmene som er observert i studiene fortsatt er overførbar til praksis. På den annen side, dersom oppfølgingen av livsstilstiltakene svekkes ytterligere som en konsekvens av semaglutidbehandling, kan den relative effekten vise seg å være lavere enn det studiene indikerer. I et slikt scenario vil resultatene fra den helseøkonomiske modellen kunne være overestimert i forhold til hva som kan forventes i praksis, noe som har betydning for vurderingen av kostnadseffektiviteten.

**Behandlingslengde**

Det er nå snart tre år siden semaglutid ble markedsført i Norge, og behandlingen er tatt i bruk av mange norske pasienter. DMP har derfor bedt fagekspertene om å belyse både behandlingslengden og den nåværende bruken i norsk klinisk praksis. En av fagekspertene anbefaler pasientene sine å fortsette på behandlingen i minst ett år, før en eventuell nedtrapping og seponering vurderes. Erfaringen viser at effekten på vektreduksjonen opprettholdes så lenge man står på behandlingen og at vekten øker når medisinene seponeres, med mindre man har gjort radikale grep i kost- og mosjonsvaner, som gjør at en til en viss grad kan motvirke vektøkningen. Fagekspertene erfarer også at dersom pasientene seponerer behandlingen, så faller de også fort av livsstilsintervensjonene:

*«Det er særlig kostholdsendringer som er utfordrende å opprettholde dersom behandling med Wegovy avsluttes. Mange sliter med søtsug og matsug, som gjør det vanskelig å redusere kaloriinntak, og en ikke ubetydelig andel pasienter oppfyller kriterier for overspisingslidelse. Hos begge gruppene virker Wegovy dempende på uheldig spiseatferd. Erfaringsmessig vil vektoppgang etter avsluttet behandling gjøre det vanskeligere for mange å opprettholde fysisk aktivitet.»*

Preparatomtalen angir ingen rammer for behandlingslengde, og studieresultater er bare tilgjengelige for omtrent fire års behandling med semaglutid. Fordi man gjennomsnittlig kan forvente en reversering av effekten ved behandlingsslutt tror de medisinske fagekspertene at behandlingslengden i klinisk praksis trolig må være livslang. Dette er betydelig lengre enn det som er undersøkt i de kliniske studiene som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen. Det er vist at effekten vedvarer i 4 år, men det er ikke kjent hvor lenge behandlingseffekten vedvarer utover 4 år. Ifølge en av fagekspertene finnes det noe erfaring med å redusere doseringshyppighet og dosering for å opprettholde vekttap. Dette ser ut til å fungere for en del av brukerne. DMP vurderer at både omfanget og graden av dosejustering er for usikkert til å kvantifiseres og deretter inkluderes i analysen. Gitt en stoppregel som forutsetter en viss effekt, og et pristilbud [redacted] har det også liten betydning for kostnadseffektiviteten.

***Basert på de kliniske dataene og erfaringene fra fagekspertene mener DMP at det er mest sannsynlig at behandling med semaglutid må være livslang i norsk klinisk praksis for å opprettholde den vektreduserende effekten av behandlingen. Derfor endrer DMP behandlingslengde til 30 år i sin hovedanalyse. For nærmere diskusjon om dette se kapittel 3.6.1.***

**Stoppregel**

Novo Nordisk har i sin modell inkludert stoppregler for pasienter som ikke oppnår ≥ 5 % vektnedgang etter 6 måneder eller hadde ≥ 10% etter 12 måneder med behandling. I den helseøkonomiske modellen er det lagt til grunn en non-responsrate på henholdsvis 19,1 % og 40,6 % ved 6 og 12 måneder, basert på data ved 26 og 68 uker for subgruppen i STEP-1-studien. Disse tallene fremstår som høye, særlig med tanke på innspill fra fagekspertene om at behandlingsavbrudd i klinisk praksis er sjeldent, og at mange pasienter har et sterkt ønske om å fortsette behandlingen. DMP vurderer at dersom semaglutid får refusjon, kan det være hensiktsmessig å regulere fortsatt behandling strengere basert på objektive kriterier for behandlingsrespons.

En slik regulering kan potensielt påvirke andel pasienter som fortsetter med behandling og gi et bilde av behandlingsforløpet i klinisk praksis som ligner mer på det vi ser i STEP-1-studien.

DMP har undersøkt i hvilken grad endringer i andelen non-respondere påvirker IKER, til tross for at vi ikke har grunnlag for å fastslå de faktiske andelene. Andelen non-respondere viser seg å ha liten innvirkning på IKER. Dette er et overraskende funn og DMP er usikre på om det er et rimelig resultat. DMP har ikke validert dette nærmere. Se kapittel 4.1.3 for scenarioanalyser om effekten av å slå av stopp-regel.

Den godkjente preparatomtalen for semaglutid spesifiserer ingen stoppregel, men fagekspertene vurderer de foreslåtte stoppreglene som både klinisk relevante og gjennomførbare. En av fagekspertene understreker at et vekttap på minst 10 % er nødvendig for å oppnå forventede helsegevinster i den aktuelle pasientpopulasjonen. En annen påpeker at kardiovaskulære risikofaktorer kan påvirkes positivt allerede ved et vekttap på 3-5 %, men at mer alvorlige tilstander som hjertesvikt, slag, T2D eller NASH krever et mer aggressivt vekttap på 10-20 % for å oppnå klinisk betydelige forbedringer. I klinisk praksis vil det imidlertid kunne være utfordrende å avslutte behandlingen for pasienter som har oppnådd vektreduksjon, men ikke tilstrekkelig til å oppfylle kriteriene for videre behandling. Å fjerne stoppregelen helt vil føre til økte behandlingskostnader og en høyere IKER, samtidig som helsegevinsten reduseres fordi pasienter med lavere respons også inkluderes. DMP ser det derfor som viktig å vurdere konsekvensene av å fjerne stoppregelen og vil inkludere en scenarioanalyse av dette, som beskrevet i kapittel 4.1.3.

***DMP godtar at en stoppregel for non-respondere inkluderes i modellen, til tross for at dette ikke er beskrevet i preparatomtalen til semaglutid. Dette må reflekteres i eventuelle vilkår knyttet til mulig refusjonsberettiget bruk. DMP påpeker at andelen som slutter grunnet manglende effekt virker høy sammenlignet med det medisinske fageksperter ser i klinisk praksis, men vurderer at dette kan endre seg ved eventuell refusjon som legger føringer for hvem som fortsetter behandling med semaglutid DMP legger derfor til grunn de samme tallene som Novo Nordisk i sin hovedanalyse.***

**Behandlingsslutt**

Ved behandlingslutt viser studieresultater fra STEP-1 forlengelsesstudien at effekten på vektkontroll avtar raskt etter seponering av semaglutid. I studien gjenvant pasientene 2/3 av den tapte vekten ett år etter avsluttet behandling med semaglutid og livsstilstiltak. Tilsvarende endringer ble også sett for kardiometabolske variabler som blodtrykk, HbA1c, lipider og kolesterol. Seponeringsforsøk i klinisk praksis viser at seponering gir en «rebound»-effekt og for noen en økning i vekt forbi utgangsvekten. Erfaringene fra klinisk praksis tilsier derfor at noen pasienter etter hvert ender opp i en dårligere tilstand etter seponering, enn før de startet på behandlingen. Dessuten er de medisinske fagekspertene DMP har vært i kontakt med samstemte i observasjonen om at vektoppgangen etter avsluttet behandling går raskere enn 12 måneder. Etter deres erfaring har pasientene nådd utgangsvekten etter 6-12 måneder. Tilbakefall av de kardiometabolske faktorene som blodtrykk, HbA1c, lipider og kolesterol følger vektoppgangen. Samtidig kan en periode med bedring av risikofaktorer, ifølge en av fagekspertene, sannsynligvis ha gunstige effekter på den samlede risikoen.

***På bakgrunn av innspill fra de medisinske fagekspertene endrer DMP hastigheten på vektoppgang fra catch-up rate til en catch-up-time på ett år i hovedanalysen. Dette representerer hva som er mulig innenfor modellens rammer,* selv om vektoppgangen i snitt trolig vil gå noe raskere enn det som reflekteres i modellen. Effekten av endringen fra catch-up rate til catch-up-time er vist i Tabell i kapittel 4.1.2.**

De medisinske fagekspertene ser også at enkelte pasienter som avslutter behandlingen kan ha en vektøkning forbi utgangsvekten. DMP har derfor bedt Novo Nordisk belyse betydningen av å modellere at en

andel av pasientene opplever en vektøkning forbi utgangsvekten. Novo Nordisk har ikke levert et slikt scenario til DMP.

Fagekspertene påpeker også at pasienter som avslutter behandling med Wegovy samtidig ofte avslutter arbeidet med livsstilstiltakene. De understreker imidlertid at de ikke har konkrete tall på hvor stor andel av pasientene dette gjelder. DMP vurderer det på nåværende tidspunkt ikke er tilstrekkelig sannsynliggjort at pasienter fortsetter med livstilstiltak ved seponering av semaglutid. Det er heller ikke data fra norsk klinisk praksis som kan danne grunnlag for å kvantifisere hvilken andel pasienter som vil fortsette livstilstiltak. På bakgrunn av dette mener DMP at et alternativ der pasientene avslutter all behandling ved seponering av semaglutid fremstår som mest plausibelt og overførbart til norsk klinisk praksis.

DMP endrer sin hovedanalyse slik at pasienter som avslutter behandling med semaglutid, går over til ingen behandling i modellen. Dette øker IKER, se Tabell i kapittel 4.1.2. Et alternativ der en andel av pasientene opplever en vektøkning forbi utgangsvekten vil sannsynligvis føre til en høyere IKER. Det er imidlertid usikkert hvor mange dette gjelder og i hvor stor grad det vil påvirke IKER. DMP vurderer derfor at dette ikke kan kvantifiseres og inkluderes i modellen.

**DMPs konklusjon om intervensjon**
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Novo Nordisk, men endrer følgende:

Behandlingslengde utvides til 30 år
Endrer fra vektinnhentingsrate til vektinnhentingstid på ett år
Endrer per syklus seponering fra livsstilsintervensjon til ingen behandling

## 3.5 Komparator

Novo nordisk har ikke endret modelleringen av komparator. DMP legger til grunn komparator som er vurdert i forrige metodevurdering. Det henvises til metodevurderingsrapporten fra 2023 for informasjon om komparator (5).

## 3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for semaglutid sammenlignet placebo, i tillegg til livsstilsintervensjoner er basert på resultater for subpopulasjonen med KMI ≥ 35 kg/m² med to vektrelaterte komorbiditeter fra STEP-1 studien, med tilleggsdata fra STEP 5, SELECT og STEP 1 forlengelsesstudien. Studiene er presentert i Kapittel 2.

Sammenlignet med forrige metodevurdering er det tre vesentlige endringer som påvirker effektmålene i denne innsendelsen:

- Inklusjon av SELECT-data i risikoligningen for andre kardiovaskulære hendelser hos pasienter uten diabetes type 2
- Endret pasientpopulasjon, som nå inkluderer eldre og sykere pasienter
- Lengre data for behandlingseffekt

Inkluderingen av SELECT-data i risikoligningen for sekundære kardiovaskulære hendelser har minimal innvirkning på resultatene sammenlignet med tidligere data hentet fra litteraturen. Videre gir disse dataene ingen nye innsikter knyttet til effekten på primære kardiovaskulære hendelser. Av den grunn er SELECT-dataene og effekten på kardiovaskulære hendelser utelatt fra DMPs hovedanalyse og vil ikke bli validert

grundigere utover det som ble gjort i forrige innsendelse. For en detaljert begrunnelse for ekskluderingen, vises det til DMPs vurdering under kapittel 3.6.1.

Når det gjelder pasientpopulasjonen, er pasientene i denne innsendelsen både eldre og sykere sammenlignet med forrige metodevurdering (se kapittel 3.3 for mer informasjon). Dette ser ut til å resultere i noe dårligere effekt av legemiddelet, noe som trekker i retning av en lavere QALY-gevinst i denne vurderingen. På den annen side bidrar lengre data for behandlingseffekt til en økt QALY-gevinst. I tillegg viser effektdataene at behandlingen opprettholder et stabilt platå over lengre tid, noe som gjør modelleringen over en lengre tidsperiode mer troverdig og plausibel.

DMP har valgt å undersøke risikoligningen for diabetes type 2 grundigere i denne metodevurderingen, men den er ikke blitt validert i sin helhet. Det er verdt å merke seg at denne risikoligningen er identisk med den som ble brukt i forrige innsendelse. For en mer inngående vurdering av T2DM risikoligningen, henvises det til DMPs vurdering under kapittel 3.6.1.

## 3.6.1 Relativ effekt

**Innsendt klinisk dokumentasjon**
Data for behandlingseffekten av semaglutid på vektreduksjon 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 på minst 5 % som primære utfallsmål. I tillegg undersøkes andel som oppnår høyere prosentvise vekttap samt effekt på glykemisk status, blodtrykk og lipidprofil. Primærendepunktet i SELECT var tid til første kardiovaskulære hendelse (sammensatt endepunkt bestående av ikke-fatalt hjerneslag eller hjerteinfarkt, eller kardiovaskulær død) hos pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom. Prosentvis vektreduksjon fra baseline til uke 104 var et sekundærendepunkt i studien.

Det er i hovedsak «treatment policy estimand»[12] som rapporteres i studiene og som er lagt til grunn i Novo Nordisk sin grunnanalyse. Nedenfor presenteres effekt fra de ovennevnte studiene for hele populasjonen, samt for den relevante subgruppen med KMI ≥ 35 med minst to vektrelaterte komorbiditeter.

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

Da effekt mellom behandlingsarmene ble undersøkt etter 68 uker, var gjennomsnittlig endring i kroppsvekt på -14.9 % og -2.4 % for henholdsvis semaglutid 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 semaglutid sammenliknet med placebo. Se metodevurderingen fra 2023 for en mer detaljert forklaring av resultatene fra STEP-1.

Resultater for den aktuelle subgruppen med KMI ≥ 35 kg/m² og minst to vektrelaterte komorbiditeter presenteres nedenfor. I subgruppen med KMI på ≥ 35 kg/m² og minst to vektrelaterte komorbiditeter ble den gjennomsnittlige vekten redusert med -13.9 % i semaglutidgruppen og -2.3 % i placebogruppen ved uke 68 (forskjell på -11.57 prosent poeng; 95 % KI, -12.98 til -10.17; p<0,001).

[12] Treatment policy estimand representerer en tilnærmet intention-to-treat analyse, dvs. undersøkelse av 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.

**Percentage change from baseline estimate - Body weight (kg) - STEP 1 - subgroup: Baseline BMI >= 35 with >= 2 co-morbidities and achieving >= 5% baseline body weight loss at week 28 - Treatment policy estimand - full analysis set**

Treatment difference

Sema 2.4 mg - Placebo

| Estimand | At week | | Sema 2.4 mg | Placebo |
|---|---|---|---|---|
| Estimate [95% CI] | p-value | | | |
| Treatment policy | Week 28 | Subjects in subgroup (N) | 424 | 220 |
| | | Non-missing at visit (N) | 401 | 199 |
| | | Missing handled using MI (N) | 3 | 2 |
| | | Missing handled using SI (N) | 20 | 19 |
| | | LS Mean (SD) | -10.28 (5.404) | -2.89 |
| (5.406) | -7.39 [-8.27;-6.51] | <.0001 | | |
| | Week 68 | Subjects in subgroup (N) | 424 | 220 |
| | | Non-missing at visit (N) | 392 | 189 |
| | | Missing handled using MI (N) | 3 | 1 |
| | | Missing handled using SI (N) | 29 | 30 |
| | | LS Mean (SD) | -13.86 (8.625) | -2.29 |
| (8.627) | -11.57 [-12.98;-10.17] | <.0001 | | |

Treatment policy estimand: For each visit responses are included using an analysis of covariance model with treatment as factor and baseline value as covariate. Multiple imputations (MI) based on McEvoy approach is used to handle missing data for subjects on treatment at specific visit. For patients off treatment at specific visit, single imputation (SI) is based on change estimates from follow up period without treatment for the placebo arm and from the randomised period in NN9536-4376 for the sema 2.4 mg arm. If single imputed values cross baseline values, baseline values are used.

Figur 4: Endring i kroppsvekt (%) fra baseline fra STEP 1 studien for pasienter med KMI på minst 35 og minst to vektrelaterte komorbiditeter. Treatment policy estimand. Kilde: Novo Nordisk

### STEP 1-forlengelsesstudien

Etter fullført 68 ukers studieperiode i STEP 1 kunne pasienter fra begge studiearmer 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).

**TABLE 2** Observed body weight, body mass index, cardiovascular risk factors and glucose metabolism in the ExAS at baseline, week 68 and week 120

| | 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$^2$), 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%)[a] | | | | | | | | | | | | |
| 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.

[a]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).

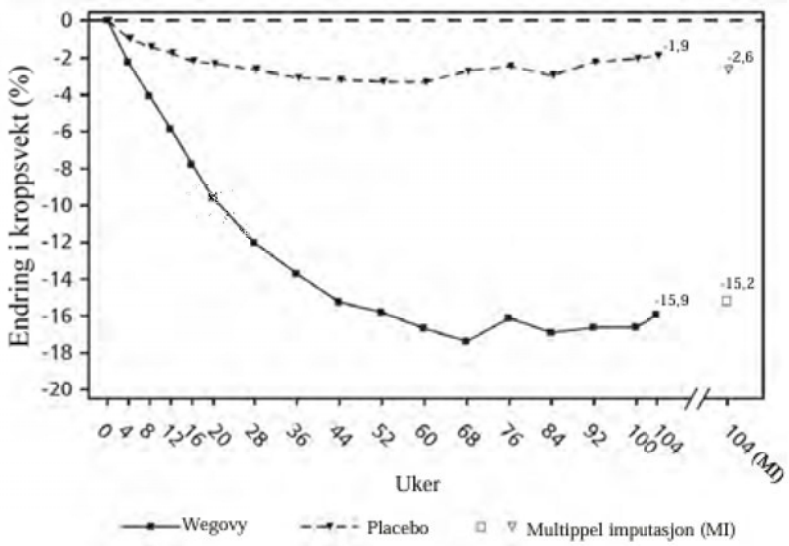
Figur 5: Resultater fra STEP 1-extension-studien på kroppsvekt, KMI, blodtrykk mm (20).

Den utvidede studiefasen undersøkte hvordan behandlingsseponering påvirker kroppsvekt, KMI og en rekke kardiovaskulære og metabolske risikofaktorer. Resultatene er oppsummert i Figur 5 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 semaglutid og livsstilstiltak hadde pasientene i studien gått opp igjen i vekt og KMI hadde økt til litt under utgangspunktet. Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg, ± SD) i semaglutid armen var 105.6±21.8 ved baseline, 87.5 ± 21.4 etter 68 uker med semaglutid og 99.0 ± 22.5 etter 120 uker (52 uker etter behandlingsseponering). Seponering av semaglutid reverserte i stor grad de gunstige effektene av behandlingen, hvor blodtrykk, HbA1c og lipidprofilen ble endret tilnærmet tilbake til utgangspunktet. De samme effektene kunne også observeres i placeboarmen, der fravær av behandling (livsstilstiltak) 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**

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

Behandling med semaglutid i 104 uker resulterte i en signifikant reduksjon i kroppsvekt sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig kroppsvekt minket fra baseline til og med uke 68 med semaglutid. Etter dette nådde kroppsvekten et stabilt nivå. Med placebo minket gjennomsnittlig kroppsvekt mindre, og nådde et stabilt nivå etter ca. 20 ukers behandling (se figur 9). Se metodevurderingen fra 2023 for en mer detaljert forklaring av resultatene fra STEP-5.




Observerte verdier for pasienter som fullførte hvert planlagte besøk, og estimater med multippel imputasjon (MI) fra innhentede drop-outs

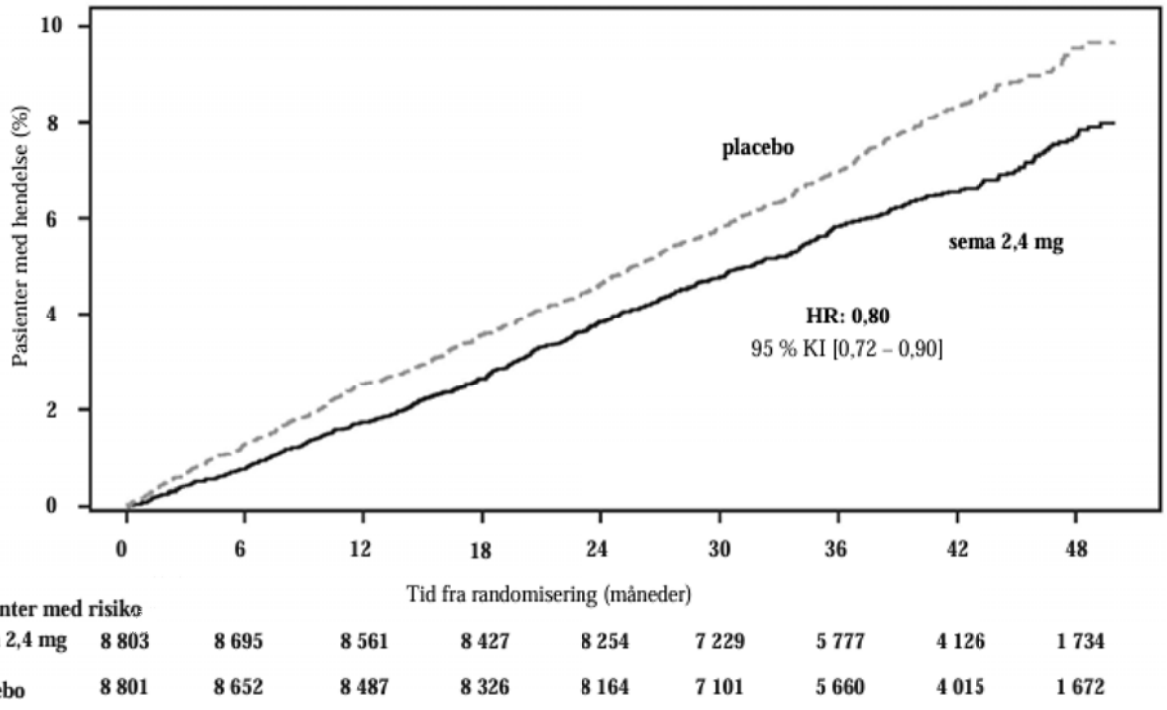
Figur 6: Gjennomsnittlig endring i kroppsvekt (%) fra uke 0 til uke 104 fra STEP 5 (1).

**SELECT**

SELECT-studien var en stor, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som undersøkte effekten av semaglutid på kardiovaskulære utfall hos personer med overvekt eller fedme med etablert kardiovaskulær sykdom (gjennomgått hjerteinfarkt, hjerneslag eller perifer arteriell sykdom). Median tid i studien var 41,8 måneder (1).

Det primære endepunktet var tid fra randomisering til første inntreden av alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE), definert som et sammensatt endepunkt bestående av kardiovaskulær død (inkludert ukjent dødsårsak), ikke-fatalt hjerteinfarkt eller ikke-fatalt hjerneslag. MACE inntraff hos 1 270 av de 17 604 pasientene som var inkludert i SELECT-studien. 569 første MACE (6,5 %) ble registrert blant de 8 803 pasientene behandlet med semaglutid sammenlignet med 701 første MACE (8,0 %) blant de 8 801 pasientene behandlet med placebo, tilsvarende en absolutt risiko reduksjon på 1,5 %. Død av ukjent årsak utgjorde 63 hendelser (11,1 %) ved første MACE med semaglutid og 80 hendelser (11,4 %) ved placebo.

Hasardratio for behandling med semaglutid 2,4 mg sammenlignet med placebo for MACE var 0,80 [0,72; 0,90] [95 % KI], som tilsvarer en risikoreduksjon av MACE på 20 % (se figur 7).

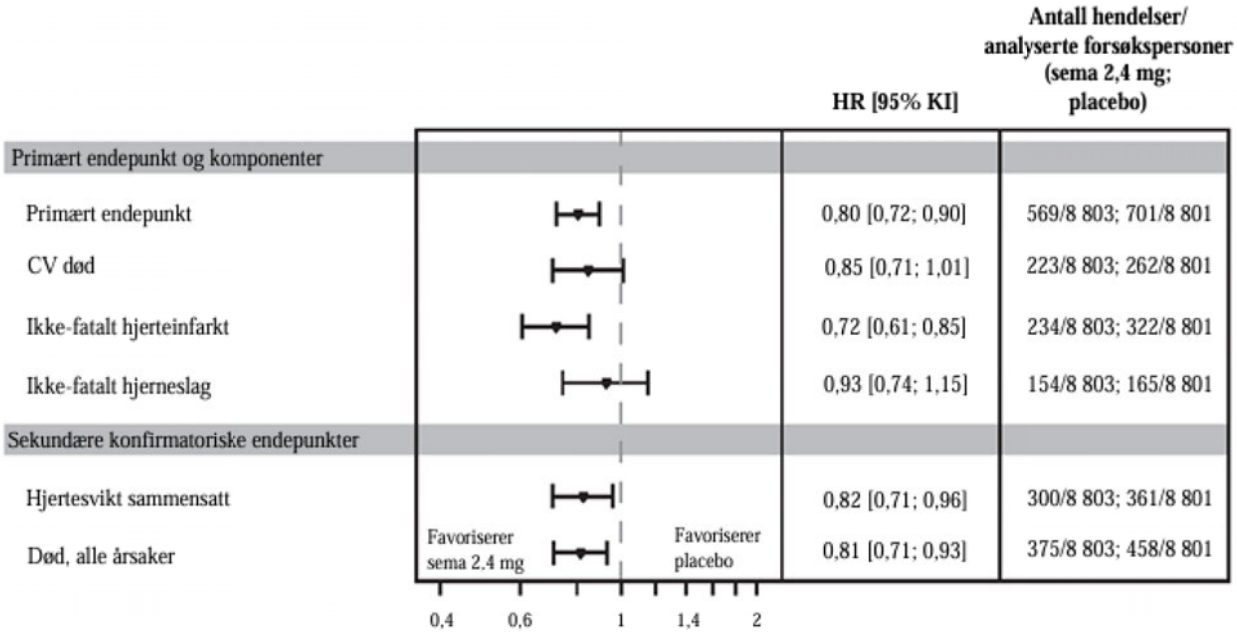



| Pasienter med risiko | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sema 2,4 mg | 8 803 | 8 695 | 8 561 | 8 427 | 8 254 | 7 229 | 5 777 | 4 126 | 1 734 |
| Placebo | 8 801 | 8 652 | 8 487 | 8 326 | 8 164 | 7 101 | 5 660 | 4 015 | 1 672 |

Data fra studieperioden. Kumulative insidensestimater er basert på tid fra randomisering til første EAC-bekreftede MACE med ikke-CV død modellert som konkurrerende risiko ved hjelp av Aalen-Johansen-estimator. Forsøkspersoner uten aktuelle hendelser ble sensurert ved slutten av sin observasjonsperiode i studien. Tid fra randomisering til første MACE ble analysert ved hjelp av en Cox proporsjonal hazards-modell med behandling som kategorisk fast faktor. Hazard ratio og konfidensintervall er justert for sekvensiell gruppedesign ved hjelp av rekkefølge av sannsynlighetsratio. X-aksen er trunkert ved 50 måneder. På dette tidspunkt var ca. 10 % av populasjonen fortsatt med i

Figur 7: Tid fra randomisering til første MACE: kumulativt insidens-funksjonsplott fra SELECT (1)

Effekten av hver komponent i reduksjon av MACE er vist i figur 8. Effekten var hovedsakelig drevet av fatale eller ikke-fatale hjerteinfarkt. Effekten på hjerneslag (fatale og ikke-fatale) i den totale populasjonen var liten og ikke signifikant.

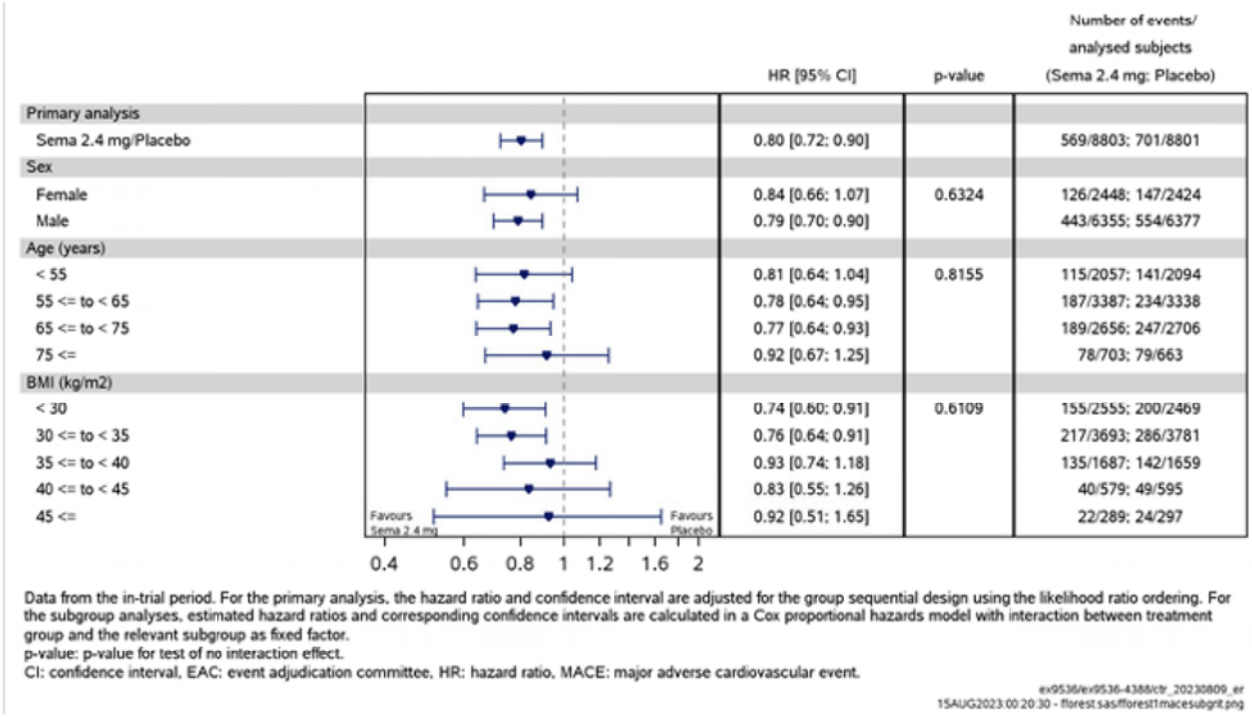



Data fra studieperioden. Tid fra randomisering til første MACE ble analysert ved hjelp av en Cox proporsjonal hazards-modell med behandling som kategorisk fast faktor. Forsøkspersoner uten aktuelle hendelser ble sensurert ved slutten av sin observasjonsperiode i studien. For primærendepunktene ble HR og KI justert for sekvensiell gruppedesign ved hjelp av rekkefølge av sannsynlighetsratio. Sekundære endepunkter er ikke under multiplisitetskontroll. CV død inkluderer både kardiovaskulær død og død av ukjent årsak.
HR: hazard ratio KI: Konfidensintervall
CV: kardiovaskulær, MI: hjerteinfarkt

Figur 8: Balansediagram ("Forest-plot") som viser tid fra randomisering til første MACE, MACE-komponenter og sekundære endepunkter fra SELECT (1).

Reduksjonen av MACE med semaglutid 2,4 mg var ikke påvirket av alder, kjønn, rase, etnisitet, KMI ved baseline eller grad av nyrefunksjonsnedsettelse (se figur 8) (1). De gunstige effektene av semaglutid på MACE er mindre uttalte hos personer med KMI > 35 kg/m². Det er imidlertid verdt å merke seg at konfidensintervallene overlapper, og at den prespesifiserte testen for interaksjon mellom ulike KMI subgrupper ikke var signifikant (se figur 9).

Analyse av kardiovaskulær død som det første bekreftende sekundære endepunktet resulterte i en hasardratio på 0,85, men denne var ikke signifikant [0,71; 1,01] [95 % KI] (1).




Figur 9: Subgruppeanalyse av tid til første MACE etter baseline alder, kjønn og KMI (4).

I subgruppen med KMI på ≥ 35 kg/m² og minst to vektrelaterte komorbiditeter ble 195 første MACE (7,9 %) registrert blant de 2480 pasientene behandlet med semaglutid sammenlignet med 209 første MACE (8,5 %) blant de 2452 pasientene behandlet med placebo (se Figur 10). Punktestimatet for hasardratioen var under én, men forskjellen var ikke statistisk signifikant (HR: 0.92, KI; 0.75 til 1.11, p = 0.3767).

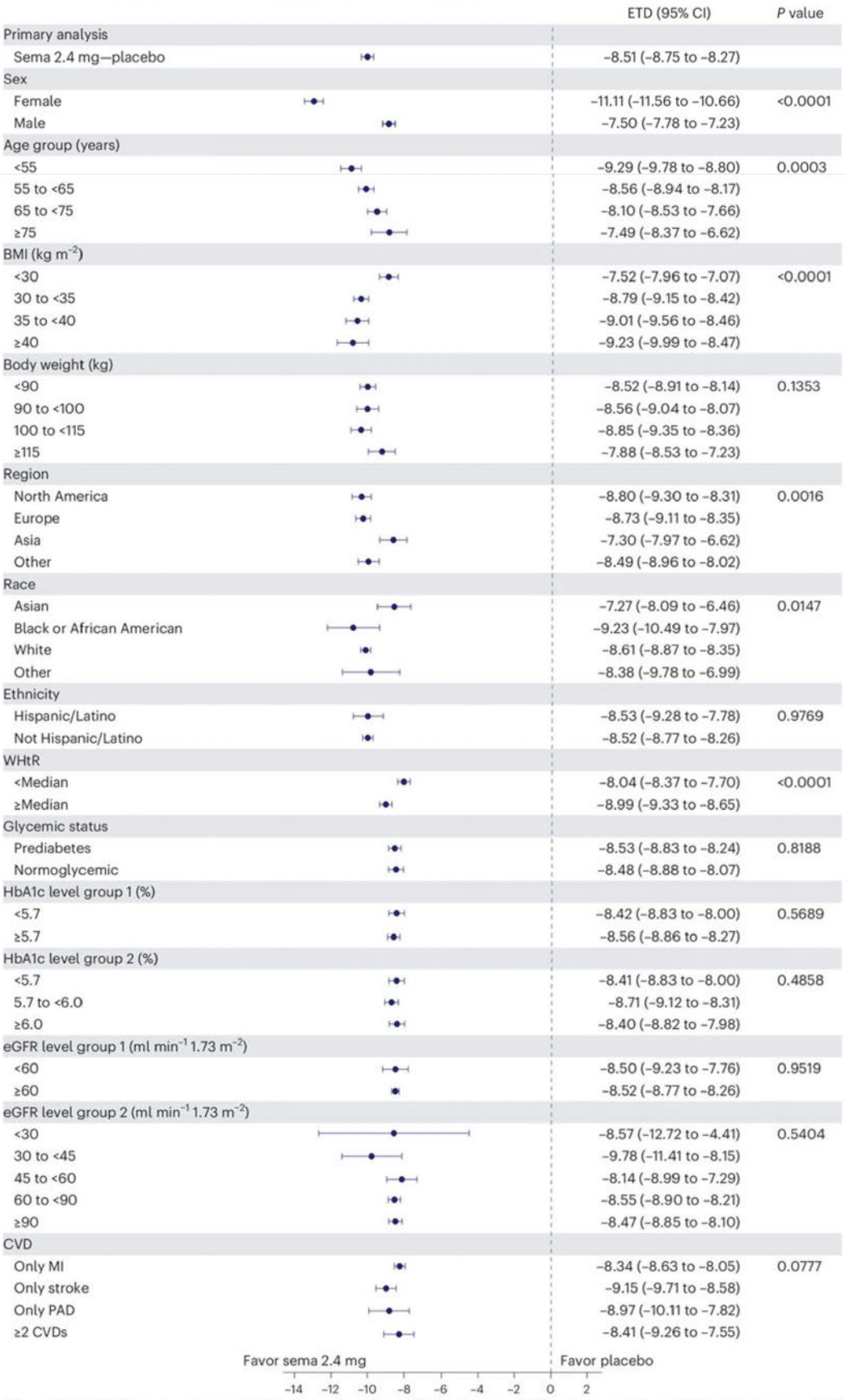
**2: Time from randomisation to first EAC-confirmed MACE – primary analysis unadjusted – Cox regression – in-trial – full analysis set - obesity related comorbities (ORC) subpopulation**

| | N | Events | Hazard ratio | 95% CI | p-value |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of events | | | | | |
| Sema 2.4 mg | 2480 | 195 | | | |
| Placebo | 2452 | 209 | | | |
| Hazard ratio | | | | | |
| Sema 2.4 mg / Placebo | | | 0.92 | [0.75; 1.11] | 0.3767 |

Data from the in-trial period. Time from randomisation to first EAC-confirmed MACE was analysed using a Cox proportional hazards model with treatment as categorical fixed factor. Subjects without events of interest were censored at the end of their in-trial period.
N: number of subjects contributing to the analysis, p-value: two-sided p-value for test of no difference.
CI: confidence interval, EAC: event adjudication committee, MACE: major adverse cardiovascular event.

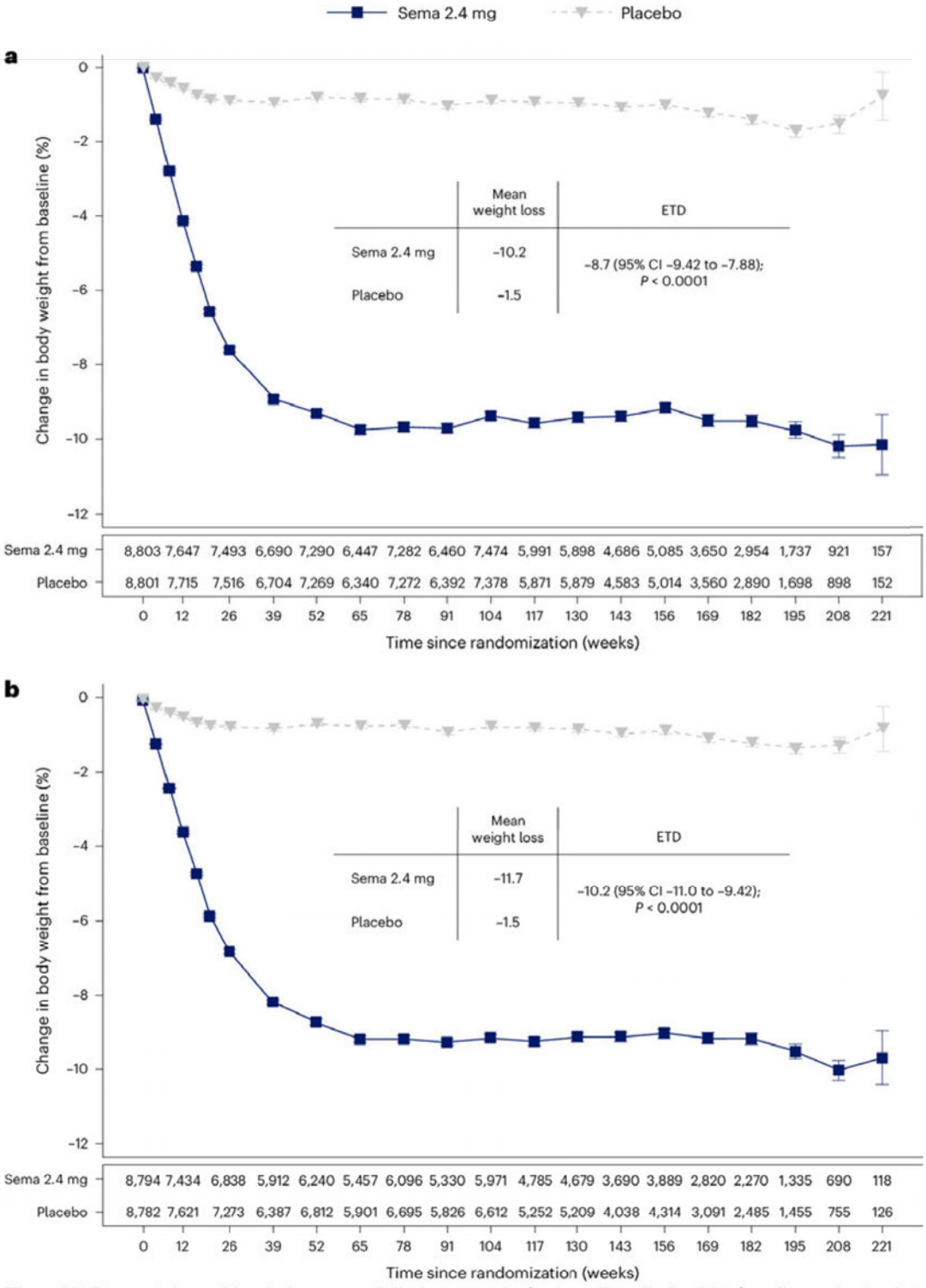
Figur 10: Tid fra randomisering til første MACE i pasienter med KMI på minst 35 og minst to vektrelaterte komorbiditeter. Kilde: Novo Nordisk

Endring i kroppsvekt (i %) fra baseline til uke 104 var et sekundært endepunkt i SELECT-studien. Pasienter behandlet med semaglutid oppnådde en gjennomsnittlig placebojustert endring i kroppsvekt på -8,5 % (95 % KI -8.75 til -8,27 kg) (26). Dette er lavere enn i de andre studiene av semaglutid til behandling av overvekt og fedme. Den placebojusterte effekten var noe bedre i pasienter med høyere KMI ved baseline (se figur 11 under). Menn hadde lavere effekt av behandlingen, noe som sannsynligvis kan tilskrives deres lavere KMI ved oppstart.




Figur 11: Effekten av semaglutid eller placebo på gjennomsnittlig prosentvis endring i kroppsvekt fra baseline til uke 104 i ulike subgrupper i SELECT.

En prespesifisert subgruppeanalyse av langtidseffekten til semaglutid på vekttapet ved uke 208 viser en placebojustert endring i kroppsvekt på samme nivå som ved uke 104 (-8,7 %, 95 % KI -9,42 til 7,88) (19).




Figur 12: Prosentvis endring i gjennomsnittlig kroppsvekt fra baseline til uke 208 for alle pasienter i studieperioden (uavhengig av om de fortsatte med behandlingen eller ikke) (a), og kun mens deltakerne fikk behandling (b)[13].

[13] Denne tilnærmingen begrenser analysen til perioden hvor deltakerne faktisk var på behandling, dvs. frem til første gang de hadde vært uten behandling i mer enn 35 dager.

**Behandlingseffekt i helseøkonomisk 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 semaglutid 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 semaglutid sees dermed på som forebyggende og er forventet å forsinke opptreden av vektrelaterte komplikasjoner og spesielt T2DM.

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

1. Naturlig glukosetoleranse
2. Prediabetes
3. Midlertidig reversert prediabetes (med og uten tidligere kardiovaskulær hendelse)
4. T2DM
5. Post akutt koronarsyndrom
6. Post slag
7. Post akutt koronarsyndrom + post slag
8. Post slag + T2DM
9. Post akutt koronarsyndrom + T2DM
10. Post akutt koronarsyndrom + post slag + T2DM
11. Død

**Behandlingseffekt**

Behandlingseffekten av semaglutid 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.

*Kroppsmasseindeks (KMI)*

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.

I Novo Nordisk sin grunnanalyse er behandlingslengden satt til 5 år og effekten av semaglutid på vektnedgang er basert på studiedata hos aktuell subgruppe 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) for de pasientene som opplever minst 5 % vekttap i uke 28, fra STEP 1.
- Fjerde syklus (10, 11 og 12 måneder med behandling): Prosentvis vektendring i uke 68 sammenlignet med behandlingsstart (baseline) for de pasientene som opplever minst 5 % vekttap i uke 28, fra STEP 1.
- Femte syklus (år en til år to med behandling): Prosentvis vektendring i uke 68 sammenlignet med behandlingsstart (baseline) for de pasientene som opplever minst 10 % vekttap i uke 52, fra STEP 1.
- I syklus 6, 7 og 8 (år 3, 4 og 5 med behandling): Her anvendes data fra STEP 5 studien som pågikk i 104 uker. Istedenfor 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.

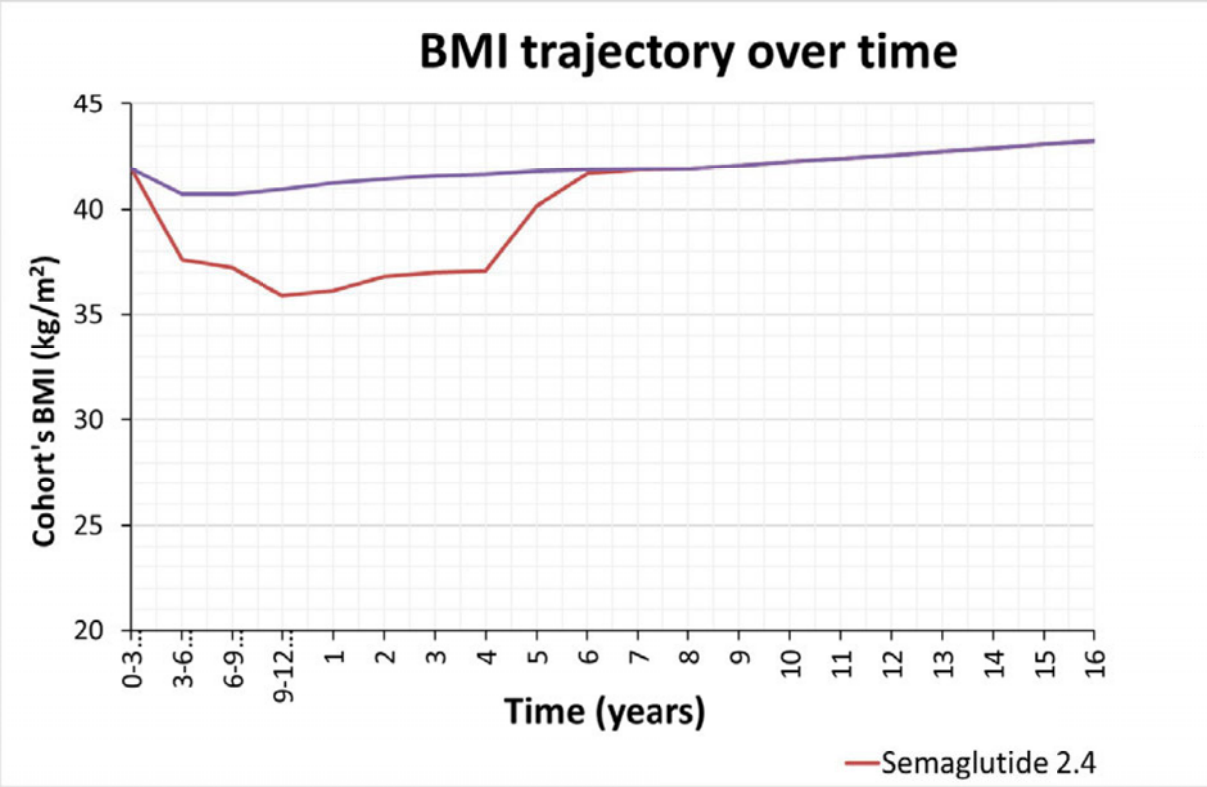
Prosentvis endring i vekt fra baseline fra STEP 5 og i modellens sykluser er vist i Tabell 9 og Tabell 10 under.

Tabell 9. Prosentvis endring i vekt versus baseline observert i STEP 5, for aktuell subgruppe.

| | Semaglutid 2,4 mg | Diet exercise | Source |
|---|---|---|---|
| Week 104 | -18.3% | -1.9% | STEP 5 |
| Week 68 | -18.5% | -2.7% | STEP 1 |
| Ratio of change: | 98.92% | 70.37% | calculated |

Tabell 10. Prosentvis endring i vekt fra baseline i modellens sykluser

| Model cycle | Model month/ year | Semaglutid 2,4 mg | Diet and exercise |
|---|---|---|---|
| Cycle 2 | 3-6 months | -10.28% | -2.89% |
| Cycle 3 | 6-9 months | -12.02% | -2.89% |
| Cycle 4 | 9-12 months | -16.25% | -2.29% |
| Cycle 5 | Year 2 | -19.65% | -1.61% |
| Cycle 6 | Year 3 | -19.44% | -1.13% |
| Cycle 7 | Year 4 | -19.23% | -0.80% |
| Cycle 8 | Year 5 | -19.02% | -0.56% |




Figur 13. Utvikling i KMI over tid i begge behandlingsarmer i modellen i Novo Nordisk sin grunnanalyse. Kilde: (innsendt dokumentasjon)

*Blodtrykk og kolesterol*

Det antas ingen effekt på SBP, total- og HDL-kolesterol utover år 5, noe som innebærer at verdiene returnerer til utgangsnivå i år 6.

*Prediabetes*
En årlig sannsynlighet for tilbakefall til prediabetes på 8 % (1-0,92) for semaglutid 2,4 mg og 39 % (1-0,61) for placebo, benyttes for hvert ekstra år med behandling.

*Komplikasjoner*
Novo nordisk har ikke endret modelleringen av artrose (kneproteseoperasjon) eller søvnapne i modellen. Det henvises til forrige metodevurdering for informasjon om modellereringen disse. Vurdering av andre komplikasjoner kommer under neste avsnitt.

**Risikoligninger**
Sykdomsforløpet modelleres som bevegelser gjennom helsetilstander og forekomst av hendelser, som bestemmes av risikoligninger/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 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. Hendelsene som modelleres via risikoligninger er henholdsvis T2DM og kardiovaskulære sykdommer. Det benyttes flere ulike risikoligninger hentet fra litteraturen og disse likningene benyttes samtidig. Novo Nordisk mener disse samlet danner et bilde av semaglutids påvirkning på sykelig fedme og komplikasjoner av dette over tid dvs. gjennom modellens tidshorisont (livstidsperspektiv).

*Kardiovaskulære sykdommer/hendelser*
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).

Risikoligning for første kardiovaskulære hendelse
Effekt av behandling med semaglutid på forekomst av første kardiovaskulære hendelser er ikke målt i STEP-studiene.

Novo nordisk har ikke endret modelleringen av kardiovaskulære hendelser for pasienter med diabetes type 2, se tidligere metodevurdering for beskrivelse av risikoligninger. For pasienter uten T2DM er det kun modelleringen av andre kardiovaskulære hendelse som er endret.

Risikoligning for andre kardiovaskulære hendelse for pasienter uten diabetes types 2
For tilbakevendende kardiovaskulære hendelser for pasienter uten T2DM anvendes SELECT dataene i en egen risikoligning.

For å estimere behandlingseffekten av semaglutid 2,4 mg på akutt koronarsyndrom og slag anvender Novo nordisk en eksponentiell modell. Denne modellen ble ansett som den eneste passende da den tillater at en andel av kohorten gradvis entrer stadiene post AKS og post slag etter første kardiovaskulære hendelse.
I risikoligningen inngår hasardratioen som en parameter for om pasienten mottar behandling eller ikke, og den er basert på data fra SELECT-studien. Hasardratioen er estimert for semaglutid 2,4 mg i forhold til placebo (livsstilsendringer). Dette betyr at hasardratioen er justert for å kontrollere for forskjeller i pasientenes egenskaper, som alder, kjønn, røykevaner og tidligere sykdommer.

**DMPs vurdering**
Kliniske studiedata for vektnedgang

Semaglutid viste i STEP 1 og 5-studiene en statistisk signifikant effekt på vektnedgang i løpet av henholdsvis 68 og 104 uker. Placebojustert vektnedgang hos den aktuelle subgruppen var 11,57 prosentpoeng i favør av semaglutid i STEP-1. Med vektnedgangen medfulgte både redusert livvidde og redusert systolisk blodtrykk, som var sentrale sekundære endepunkter. Placebojustert vektnedgang i SELECT ved uke 104 var lavere enn i STEP-1 og STEP-5 (8,5 prosentpoeng). Langtidseffekten til semaglutid på vekttapet ved uke 208 fra SELECT viser en placebojustert endring i kroppsvekt på samme nivå som ved uke 104 i SELECT (19). DMP påpeker at pasientpopulasjonen undersøkt i SELECT kun er delvis overlappende med aktuell pasientpopulasjon i metodevurderingen.

En av fagekspertene DMP har konsultert oppgir at en minst bør oppnå 10 % vektreduksjon for å kunne forvente positive helsegevinster hos den aktuelle pasientgruppen, mens en annen sier at nødvendig prosentvis vektreduksjon kan variere fra 3 til 20 % avhengig av hvilken effekt det er snakk om og pasientens helsemessige utgangspunkt. I de kliniske studiene oppnådde en vesentlig andel pasienter et større prosentvis vekttap enn 10 %. I STEP-1 og 5 studiene gikk om lag halvparten av pasientene i semaglutid-armen ned minst 15 % i vekt, sammenlignet med kun 5-7 % av deltakerne i placeboarmen. DMP mener at dette er et klinisk relevant resultat. Det er likevel verdt å merke seg at det ble observert en klinisk relevant vektnedgang 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 studiearmer (semaglutid og placebo).

**DMP vurderer at semaglutid har en klinisk relevant effekt på vektreduksjon, basert på resultatene fra STEP-1 og STEP-5-studiene, hvor en vesentlig andel av pasientene oppnådde betydelig vekttap. Om lag halvparten av pasientene i semaglutid-armen gikk ned minst 15 % i vekt, mens en betydelig mindre andel i placeboarmen oppnådde tilsvarende vekttap. Samtidig understreker DMP viktigheten av livsstilsendringer, da livsstilsintervensjoner alene bidro til klinisk relevant vektnedgang for en andel pasienter i placeboarmen, noe som fremhever betydningen av en helhetlig tilnærming i behandling av fedme.**

Kliniske studiedata for kardiovaskulær risikoreduksjon

Siden metodevurderingen i 2023 har det kommet nye data for semaglutid på risikoen for påfølgende kardiovaskulære hendelser gjennom SELECT studien. Effekten på tid til første kardiovaskulære hendelse (MACE) i SELECT er både statistisk signifikant og klinisk relevant. Det er likevel verdt å merke seg at den absolutte risikoreduksjonen kun var 1,5 % (6,5 % i semaglutidarmen vs. 8,0 % i placeboarmen). Det betyr at 67 personer vil måtte behandles i 34 måneder for å forhindre *én* kardiovaskulær hendelse. Behandling med semaglutid ga signifikant reduksjon av risiko for kun ett av utfallene i det sammensatte endepunktet (ikke-fatalt hjerteinfarkt), og ingen signifikant reduksjon i sekundærendepunktet død fra kardiovaskulære årsaker. En av fagekspertene DMP har konsultert har vurdert at effektstørrelsen i totalpopulasjonen er moderat, men at 132 sparte kardiovaskulære hendelser likevel er av klinisk betydning. Det er uklart om effekten skyldes selve vekttapet, en reduksjon i kardiovaskulære risikofaktorer, en kombinasjon av disse, eller andre underliggende mekanismer. Effekten på MACE i subgruppen med KMI ≥ 35 kg/m² og minst to vektrelaterte komorbiditeter var beskjeden og ikke statistisk signifikant. En utfordring er at analysene i subgruppen mangler tilstrekkelig statistisk styrke til å påvise en effekt på kardiovaskulære utfall.

DMP har bedt medisinske fageksperter redegjøre for hvorvidt effekten av semaglutid på en påfølgende kardiovaskulær hendelse kan indikere at behandlingen også har potensial til å forebygge første kardiovaskulære hendelse. Fagekspertene mener det er gode grunner til å anta at vektreduksjon med semaglutid kan bidra til å forhindre første kardiovaskulære hendelse, men understreker at dette foreløpig ikke er dokumentert. Ifølge fagekspertene er det dessuten utfordrende med primærforebygging. Når en person først har blitt overvektig, er det ofte vanskelig å gjennomføre tiltak før en hendelse oppstår. Å motivere

til livsstilsendringer kan være krevende, spesielt når de positive effektene av tiltakene ofte ikke blir synlige før etter mange år. For pasientene kan risikoen for en fremtidig hendelse oppleves som fjern. I tillegg er helsevesenet i stor grad innrettet mot behandling av etablert sykdom, snarere enn forebygging. Primærforebygging krever ofte et omfattende samarbeid på tvers av ulike sektorer, mens sekundærforebyggende tiltak i større grad kan gjennomføres innenfor rammene til helsevesenet.

***DMP legger vurderingene fra fagekspertene til grunn, dvs. at en effekt på første kardiovaskulære hendelse kan være plausibel, men ikke er sannsynliggjort gjennom innsendt dokumentasjon. DMP har bedt Novo Nordisk om dokumentasjon på Wegovy sin effekt på første kardiovaskulære hendelse, men slik dokumentasjon er ikke mottatt. DMP vurderer basert på innspillene fra fagekspertene at det er for usikkert å legge effekten på andre kardiovaskulære hendelse fra SELECT til grunn for å estimere effekt på første kardiovaskulære hendelse i den helseøkonomiske modellen.***

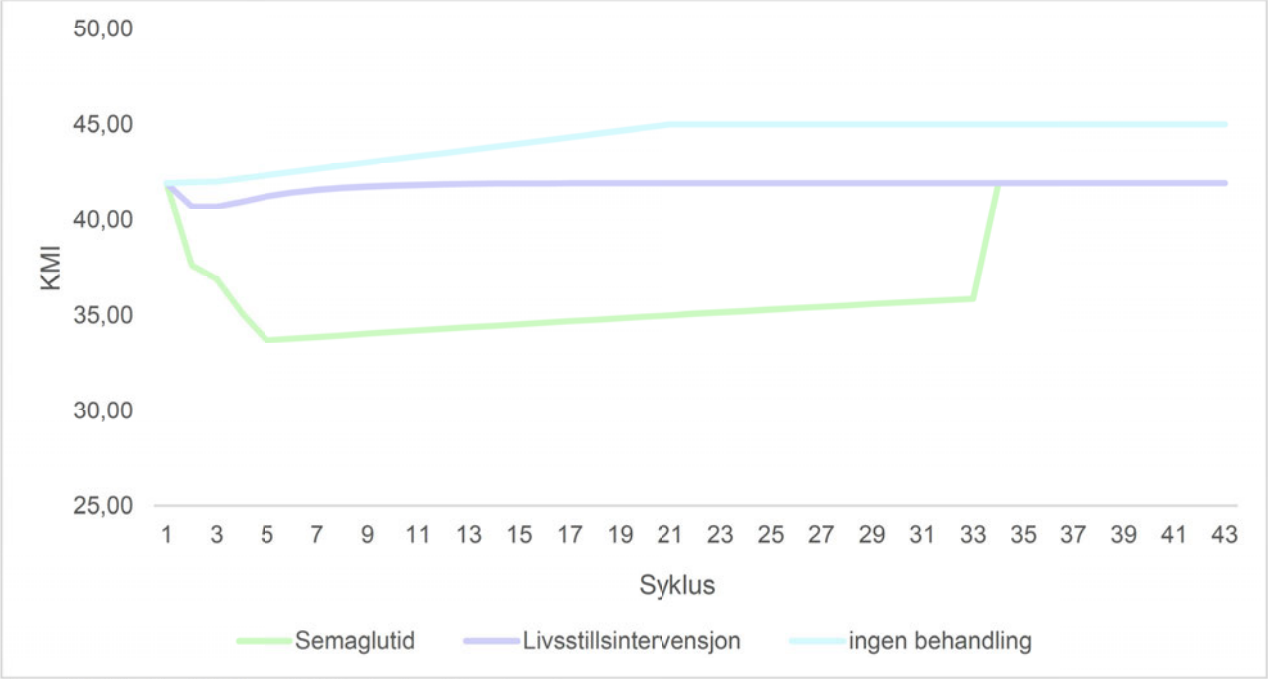
***Effekt på MACE i den aktuelle subgruppen med KMI ≥ 35 kg/m² og minst to vektrelaterte komorbiditeter er beskjeden.***

Behandlingseffekt over tid

I de kliniske studiene av semaglutid når vektreduksjonen et platå, for deretter å avta ved behandlingsseponering. I STEP-4 (se Appendiks 1) fikk alle (n = 902) semaglutid fra start, og startet doseeskalering. Etter 20 ukers behandling med semaglutid ble pasienter som nådde vedlikeholdsdosen på 2.4 mg semaglutid (n = 804) randomisert 2:1. Den ene gruppen (n = 535) fortsatte behandling med semaglutid 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 semaglutidgruppen og + 6.9 % for pasienter som byttet til placebo. Pasienter som fortsatte å få semaglutid etter 20 uker gikk altså ytterligere ned i vekt, mens pasienter som seponerte semaglutid gikk opp igjen i vekt. Riktignok var ikke den prosentvise vektoppgangen like stor som den initiale vektnedgangen fra 0-20 uker. I STEP-1 forlengelsesstudien ble all behandling avsluttet i begge behandlingsarmene, hvorpå 2/3 av vekttapet sett i STEP-1 studien for semaglutid i tillegg til livsstilsintervensjoner ble gjenvunnet ett år etter endt behandling. Tilsvarende endringer i de kardiometabolske faktorene (HbA1c, blodtrykk, lipider mm.) ble også sett. De kliniske studiedataene viser tydelig at pasientene går opp igjen i vekt etter seponering av behandling med semaglutid. Ved behandling med semaglutid oppnår de fleste pasienter en vektnedgang før de når en platåfase i overkant av ett år etter behandlingsstart. Det er usikkert hvor stabil vekten holder seg, og om pasienter vil, over lengre tid, kunne gå gradvis opp i vekt igjen.

Studieresultater fra STEP 1, STEP 4 og innspill fra medisinske fageksperter tyder på at effekten på vektkontroll vil avta raskt etter seponering av semaglutid. Erfaringene til de medisinske fagekspertene er at vektøkningen i gjennomsnitt skjer raskere i klinisk praksis enn i studien, og at det tar mellom 6 til 12 måneder før pasientene er tilbake til sin utgangsvekt.

I modellen er det mulig å øke behandlingslengden til 10, 20 og 30 år. Vektendringen følger det samme mønsteret som i STEP- 5 (vektendring i uke 104 mot uke 68), men blir forlenget til å vare over hele behandlingsperioden (opptil 30 år i analysen), se Figur 16. Samtidig anvendes samme årlige sannsynlighet for tilbakefall til prediabetes som tidligere. Effekten på systolisk blodtrykk (SBP), total- og HDL-kolesterol opprettholdes kun frem til år 5, og verdiene antas å gå tilbake til utgangspunktet fra og med år 6. Behandlingskostnader påløper gjennom hele behandlingsperioden, men tar hensyn til gradvis seponering.




Figur 14. Effekt på BMI ved 30 års behandlingslengde

***Novo Nordisk har dokumentert en vektreduserende effekt av semaglutid i opptil fire år. Selv om det fortsatt er usikkert hvordan effekten vil være over et helt livsløp, finnes det foreløpig ingen data som tyder på at behandlingseffekten svekkes over tid. Samtidig er det viktig å anerkjenne den betydelige usikkerheten knyttet til hvordan effekten opprettholdes på lang sikt. For å belyse usikkerheten har DMP derfor inkludert en scenarioanalyse av en behandlingslengde på fem år i kapittel 4.1.3***

Livsstilstiltak

De medisinske fagekspertene som er konsultert, understreker viktigheten av livsstilstiltak som en del av en helhetlig behandlingstilnærming for pasientene. En av fagekspertene påpeker imidlertid at det ikke finnes et fast oppsett for behandling og oppfølging av disse pasientene i allmennpraksis. Behandlingen vil i stor grad avhenge av pasienten, fastlegen og eventuelle tilbud gjennom kommunen, ernæringsfysiolog og andre instanser. En annen fagekspert underbygger dette og forklarer at intensiteten i oppfølgingen i primærhelsetjenesten varierer betydelig. Flertallet av pasientene får forskrevet en resept på semaglutid sammen med noe informasjon om kostholdsråd, men fokuset på livsstilsendringene svekkes ofte på grunn av semaglutid sin tydelige effekt på vektreduksjon.

I allmennpraksis bør oppstart av behandlingen, ifølge fagekspertene, hovedsakelig baseres på en grundig initial kartlegging. Videre bør pasientene følges opp månedlig under opptrapping, og deretter kvartalsvis. Oppfølgingen bør ha en tverrfaglig tilnærming som inkluderer frisklivssentral, klinisk ernæringsfysiolog og andre relevante instanser. Det etterlyses imidlertid retningslinjer for en slik oppfølging. I dag er ikke primærhelsetjenesten rigget for en så helhetlig og tett oppfølging, og ved en eventuell innvilgelse av refusjon for semaglutid vil dette behovet bli enda tydeligere.

I spesialisthelsetjenesten er oppfølgingen som regel tett og med et tverrfaglig samarbeid som involverer lege, sykepleier, klinisk ernæringsfysiolog, fysioterapeut, og i enkelte tilfeller psykolog eller psykiatrisk sykepleier. Noen pasienter henvises også til opphold på rehabiliteringsinstitusjoner som har avtale med helseforetaket. Det er stor variasjon mellom de ulike sykehusene når det gjelder hvor godt utbygd det tverrfaglige tilbudet er. Ifølge fagekspertene mangler noen steder en eller flere av faggruppene, og på andre steder er det ikke nok kapasitet til en tett oppfølging. Fagekspertene forklarer at den tilsiktede oppfølgingen vil være nært

umulig å gjennomføre innenfor dagens rammer, men understreker at gjennomførbarheten vil avhenge av hvilken gruppe det gis refusjon for:

*«Det er urealistisk å gi pasientene like tett oppfølging som de fikk i de kliniske studiene innenfor det norske helsevesenet sine rammer. Dette gjelder både i primær- og sekundærhelsetjenesten. En helhetlig tilnærming krever tverrfaglig virksomhet, hvor man ideelt sett bør få oppfølging fra lege, sykepleier, klinisk ernæringsfysiolog, fysioterapeut og psykolog.»*

DMP har innhentet innspill fra LFO, som ønsker å understreke viktigheten av at semaglutid anses som medikamentell støttebehandling. Dette innebærer at behandlingen må suppleres med tilstrekkelig oppfølging og veiledning knyttet til levevaner og livssituasjon. Det er, ifølge LFO, avgjørende at det gjennomføres en grundig utredning for å identifisere underliggende årsaker til utviklingen av overvekt. Dette vil legge til rette for at adekvate tiltak, for eksempel traumebehandling og behandling av overspisingslidelse, kan iverksettes på en hensiktsmessig måte. For spesielt utsatte pasientgrupper med overspisingslidelser erfarer brukerne at det er behandling av overvekten og vektnedgangen som er i fokus, og ikke selve roten til problemet:

*«Behandling av overvekt handler om mer enn å gå ned i vekt … Det blir ekstremt tøft å håndtere en overvekt om man ikke får den hjelpen man trenger knyttet til det som muligens har forårsaket den, eller opprettholder den.»*

Brukerne kjenner på en uro knyttet til overforskrivning til pasientgrupper som bør prøve andre tiltak først. De mener det bør vurderes å innføre et krav om gjennomgått behandling eller medikamentell støttebehandling som en del av et helhetlig behandlingsopplegg. For resten av innspillet fra LFO, se vedlegg 1.

Oppsummert peker innspillene på at semaglutid bør inngå som en del av en helhetlig behandlingstilnærming med fokus på livsstilstiltak og tverrfaglig oppfølging. Fagekspertene og LFO understreker behovet for strukturert oppfølging og utredning av underliggende årsaker til overvekt, men påpeker at dagens helsetjenester ofte mangler kapasitet til dette. Dette er forhold som ligger utenfor metodevurderingen og DMPs mandat.

***DMP anser det som viktig at semaglutid brukes som støttebehandling i kombinasjon med livsstilstiltak for å sikre at helsegevinstene som er sett i studiene oppnås i klinisk praksis. Dette er også i tråd med semaglutids godkjente indikasjon.***

Risikoligninger 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. DMP 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 og median oppfølging på 6,3 år 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 (27). 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.

STEP-studiene har ikke undersøkt effekten av behandling med semaglutid på komorbiditeter som kardiovaskulære hendelser, forekomst av kneoperasjoner og søvnapne. Studiene undersøkte heller ikke effekten av semaglutid på hverken årsaksspesifikk eller generell dødelighet. SELECT studien undersøker effekten av semaglutid på kardiovaskulære hendelser hos pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom

uten diabetes type 2. Risikolikningene i modellen antar at vektreduksjon har en momentan innflytelse på komorbiditeter og antar også at tidligere vekt ikke påvirker risiko for utvikling av komorbiditeter. Medisinske fageksperter DMP har konsultert forklarer at effekten av vektreduksjon på enkelte kardiometabolske faktorer som blodtrykk kan være umiddelbar, mens effekten på den systemiske inflammasjonen vil ta lengre tid. Pasientene har vært i en tilstand med økt risiko for vektrelaterte komorbiditeter og hendelser over tid, og det er derfor sannsynlig at man må stå i en vektnedgang over lengere tid for å oppleve en effekt på følgetilstandene, også kjent som «*the obesity paradox*». DMP vurderer basert på dette at en direkte lineær, og momentan reduksjon i risiko for vektrelaterte komorbiditeter og død ved behandling med semaglutid i forhold til placebo er en urimelig antakelse.

I den innsendte helseøkonomiske modellen forutsettes det at behandling med semaglutid enten har eller ikke har en effekt på kardiovaskulære hendelser, dvs. både første og påfølgende. Det foreligger imidlertid ingen nye kliniske data som dokumenterer effekten av semaglutid på forebygging av den første kardiovaskulære hendelsen. DMP har bedt Novo Nordisk om dokumentasjon som kan bidra til å kvantifisere den relative effekten ved første hendelse uten at dette har blitt fremsatt. På bakgrunn av dette kan ikke DMP godta modelleringen av kardiovaskulære hendelser.

Siden det ikke foreligger ny informasjon om sammenhengen mellom semaglutid og forekomsten av søvnapné og kneoperasjoner, har DMP basert seg på utredningen som ble gjort i forrige metodevurderingen av semaglutid. DMP ekskluderer disse utfallsmålene fra modellen.

Novo Nordisk har ikke dokumentert at behandling med semaglutid i kombinasjon med livsstilsendringer har effekt på utvikling av første forekomst av kardiovaskulære sykdommer, kneoperasjoner, søvnapne, eller dødelighet sammenliknet med placebo i kombinasjon med livsstilsendringer. Selv om det er rimelig å anta at vektreduksjon over tid kan forebygge forekomst av komorbiditeter har ikke DMP grunnlag for å kvantifisere i hvor stor grad behandling med semaglutid vil kunne forebygge disse sykdommene. Dette gjenspeiles også i godkjent indikasjon for semaglutid 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*».

DMP 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 forbundet med behandling. Det er usikkert hvordan IKER vil påvirkes.

Novo Nordisk har benyttet flere intermediære endepunkter (HbA1c, KMI, blodtrykk og kolesterol) fra de kliniske studiene, som surrogater for forekomsten av ulike vektrelaterte hendelser og følgetilstander i modellen. Modellen forutsetter at forbedringer i disse intermediære endepunktene har en lineær og umiddelbar innvirkning på risikoen for utvikling av følgetilstandene, noe DMP vurderer som lite plausibelt. Dette medfører at modellert effekt, ved inklusjon av disse tilstandene, trolig blir overestimert.

*Risikoligning for T2DM*
DMP har valgt å undersøke nærmere ligningen som brukes til å predikere risikoen for diabetes type 2. Det er viktig å understreke at denne ligningen ikke er grundig validert. Utviklingen av type 2 diabetes (T2DM) fra normal glukosetoleranse (NGT) eller prediabetes kan forutses ved hjelp av ulike studier som QDiabetes (UK) eller Framingham Offspring Study (US). Disse studiene viser sammenhengen mellom KMI og risikoen for T2DM.

QDiabetes-2018 er en robust algoritme som predikerer 10-års risiko for type 2 diabetes (T2DM) basert på relevante risikofaktorer som alder, BMI (maks 40 kg/m$^2$), HbA1c, familiehistorie med diabetes, røykevaner,

hjerte- og karsykdommer (CVD), medisiner (statiner, antipsykotika, kortikosteroider), etnisitet, svangerskapsdiabetes og polycystisk ovariesyndrom. Modellen er utviklet og validert med data fra over 11,5 millioner pasienter i Storbritannia, og har bred anvendelse i europeiske populasjoner. Det er denne som benyttes i Novo Nordisk sin grunnanalyse.

DMP vurderer at QDiabetes er relevant for Norge, da den har vist god prediksjonsevne i land med lignende befolkning og helsetjenester, som Danmark og Sverige. I disse landene har modellen vist henholdsvis 8-10 % og 6-7 % 10-års risiko for en typisk risikoprofil. Den inkluderer både normal glukosetoleranse (NGT) og prediabetes, og er bedre tilpasset norske forhold enn Framingham-modellen, som i tillegg har begrensninger knyttet til KMI- og aldersgrenser. QDiabetes anbefales derfor som standard for analyser og metodevurderinger i Norge. Se appendiks 3 for en nærmere beskrivelse av hvilke variabler som inngår i risikoligningene, samt deres strukturer.

***T2DM beholdes i modellen fordi endring i glykemisk status inkludert T2DM ble vurdert i studien som et eksplorativt endepunkt. DMP mener likevel modellering av T2DM er komplisert og basert på en risikolikning det er vanskelig å vurdere validiteten til.***

DMP mener det er viktig å påpeke at input i den helseøkonomiske modellen stort sett baseres på antagelser og input fra studier som ikke undersøker effekten av semaglutid og dette introduserer usikkerhet rundt størrelsen på den modellerte helsegevinsten.

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

**Dødelighet**

Novo nordisk har ikke endret modelleringen av sykdomsspesifikk eller KMI avhengig dødelighet i modellen til tross for at det ved 30 års behandlingslengde kan være rimelig å anta at behandling med semaglutid kan ha en viss effekt på dødeligheten. DMP undersøkte effekten av å endre til sykdomsspesifikk dødelighet i hovedanalysen som resulterte i lite plausible estimater. Basert på disse funnene, og vurderingen gjort i forrige metodevurdering anser DMP den sykdomsspesifikke dødelighetsmodelleringen som så lite plausibel at den ikke kan legges til grunn. DMP legger til grunn at dødeligheten er i tråd med dødeligheten til den generelle befolkningen og antar ingen forskjell i behandlingsarmene. Se tidligere metodevurdering. Dette kan bety at vi underestimerer effekten på dødelighet på lang sikt.

***DMP vurderer at QDiabetes-algoritmen for prediksjon av T2DM er relevant for norske forhold og godtar denne i modellen. Semaglutid sin effekt på første kardiovaskulære hendelse, forekomsten av kneoperasjoner og søvnapné er ikke dokumentert og modelleringen av sykdomsspesifikk dødelighet anses som lite plausibel. Disse komorbiditetene er derfor ekskludert fra hovedanalysen. DMP 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 raskt kan forbedre symptomer relatert til søvnapne.***

***Når det gjelder dødelighet, legger DMP til grunn dødeligheten i den generelle befolkningen og antar ingen forskjell mellom behandlingsarmene. Dette kan føre til en underestimering av semaglutids effekt på dødelighet på lang sikt, men dagens modellering av sykdomsspesifikk dødelighet vurderes som så lite plausibel at den ikke kan benyttes.***

**DMPs konklusjon om relativ effekt:**

DMP opprettholder vurderingene av effekt fra forrige metodevurdering, og endrer følgende fra Novo Nordisk sin grunnanalyse:

- Ekskluderer søvnapne, kneatroseoperasjoner og kardiovaskulære hendelser, kun effekt på T2DM gjenstår.
- Endrer dødelighet i tråd med forrige vurdering, se tidligere metodevurdering for begrunnelse.

## 3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

**Innsendt klinisk dokumentasjon**

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

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

I STEP- 5 studien var det en liten overvekt av pasienter som sluttet på behandling på grunn av bivirkninger i semaglutidarmen sammenliknet med placeboarmen. Gastrointestinale bivirkninger var vanligst, og forekom hos 82 % av pasientene som fikk semaglutid, mot 54 % i placeboarmen.

SELECT undersøkte effekt og sikkerhet i lengre tid enn STEP studiene (opp til fire år), og gir i tillegg sikkerhetsinformasjon for bruk av semaglutid hos pasienter med kardiovaskulær sykdom i tillegg til overvekt og fedme. Bivirkninger ble rapportert av en større andel deltakere i semaglutid 2,4 mg-gruppen enn i placebogruppen (71 % vs. 67 %). Spesielt ble gastrointestinale bivirkninger rapportert av en større andel i semaglutid 2,4 mg-gruppen enn i placebogruppen (39 % vs. 19 %). Andelen deltakere som rapporterte alvorlige bivirkninger (inkludert hendelser med dødelig utfall) var lavere med semaglutid 2,4 mg enn med placebo (33 % vs. 36 %). I SELECT forekom bivirkninger som førte til permanent avslutning av behandlingen hos 16,6 % av pasientene i semaglutidgruppen og 8,2 % i placebogruppen. Flesteparten av disse bivirkningene var relatert til gastrointestinale bivirkninger (10 % vs. 2 %). Tabellen under oppsummerer alvorlige bivirkninger, bivirkninger som førte til permanent behandlingsavbrudd og bivirkninger av spesiell interesse i SELECT.

Tabell 11: Rapporterte bivirkninger i SELECT (28).

**Table 4. Investigator-Reported Adverse Events.***

| Event | Semaglutide (N = 8803) | Placebo (N = 8801) | P Value† |
|---|---|---|---|
| | *no. of patients (%)* | | |
| Serious adverse events‡ | 2941 (33.4) | 3204 (36.4) | <0.001 |
| Cardiac disorders | 1008 (11.5) | 1184 (13.5) | <0.001 |
| Infections and infestations | 624 (7.1) | 738 (8.4) | 0.001 |
| Nervous system disorders | 444 (5.0) | 496 (5.6) | 0.08 |
| Surgical and medical procedures | 433 (4.9) | 548 (6.2) | <0.001 |
| Neoplasms benign, malignant, and unspecified | 405 (4.6) | 402 (4.6) | 0.94 |
| Gastrointestinal disorders | 342 (3.9) | 323 (3.7) | 0.48 |
| Adverse events leading to permanent discontinuation of trial product, irrespective of seriousness‡ | 1461 (16.6) | 718 (8.2) | <0.001 |
| Gastrointestinal disorders | 880 (10.0) | 172 (2.0) | <0.001 |
| Nervous system disorders | 124 (1.4) | 92 (1.0) | 0.03 |
| Metabolism and nutrition disorders | 108 (1.2) | 27 (0.3) | <0.001 |
| General disorders and administration-site conditions | 105 (1.2) | 47 (0.5) | <0.001 |
| Neoplasms benign, malignant, and unspecified | 80 (0.9) | 105 (1.2) | 0.07 |
| Infections and infestations | 75 (0.9) | 84 (1.0) | 0.47 |
| Prespecified adverse events of special interest, irrespective of seriousness§ | | | |
| Covid-19–related events | 2108 (23.9) | 2150 (24.4) | 0.46 |
| Malignant neoplasms | 422 (4.8) | 418 (4.7) | 0.92 |
| Gallbladder-related disorders | 246 (2.8) | 203 (2.3) | 0.04 |
| Acute kidney failure | 171 (1.9) | 200 (2.3) | 0.13 |
| Acute pancreatitis¶ | 17 (0.2) | 24 (0.3) | 0.28 |

* This trial involved targeted collection of safety data, in which the only adverse events systematically recorded and reported were serious adverse events, adverse events leading to discontinuation of the trial product irrespective of seriousness, and adverse events of prespecified special interest irrespective of seriousness. Details of the adverse-event reporting are provided in the Supplementary Appendix. Events are classified according to the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), version 26.0, preferred terms. An expanded list of investigator-reported adverse events is provided in Table S3.
† P values are two-sided and were calculated with a Fisher's exact test for the test of no difference.
‡ Events are listed according to system organ class.
§ The adverse events of special interest were based on prespecified MedDRA queries.
¶ Acute pancreatitis events recorded here are those that were confirmed by the events adjudication committee. Investigators reported pancreatitis (acute or other type) events in 29 patients (0.3%) in the semaglutide group and 30 patients (0.3%) in the placebo group.

### Innsendt helseøkonomisk modell

Novo nordisk har ikke endret modelleringen av uønskede hendelsene i modellen, se forrige metodevurdering. for ytterligere informasjon.

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

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

Novo nordisk har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.5.

### DMPs vurdering

DMP har undersøkt om det har kommet nye sikkerhetssignaler av betydning eller sikkerhetsoppdateringer i preparatomtalen til semaglutid siden metodevurdering i 2023. For semaglutid sendes det inn årlige periodiske sikkerhetsrapporter (PSUR), som utredes av Pharmacovigilance Risk Assessment Commitee (PRAC) i EMA. I disse prosedyrene gjennomgås sikkerhetsdata fra det siste året (bivirkningsrapporter, litteratur og pågående studier), og det gjøres oppdateringer av produktinformasjonen.

I en nylig publisert dansk-norsk registerstudie fant man at diabetespasienter (type 2) som fikk semaglutid, hadde høyere risiko for øyesykdommen NAION (nonarterittisk iskemisk optikusnevropati) enn de som fikk et annet blodsukkersenkende legemiddel (29, 30). NAION er en sjelden, men alvorlig øyesykdom som påvirker blodforsyningen til synsnerven. Symptomene på NAION er plutselig ensidig synstap. Det er viktig å påpeke at risikoen for å få denne øyesykdommen er svært lav, også ved bruk av semaglutid. Pasienter med diabetes type 2 har i utgangspunktet en høyere risiko for denne øyesykdommen. For personer som bruker semaglutid for overvekt og fedme kunne ikke forskerne trekke sikre konklusjoner på grunn av kort oppfølgingstid. I juni 2025 konkluderte imidlertid den europeiske legemiddelmyndighetenes sikkerhetskomite (PRAC) med at NAION skal oppføres som en svært sjelden bivirkning i produktinformasjonen for alle preparater som inneholder semaglutid (31). Beslutningen bygget på gjennomgang av tilgjengelige data, inkludert rapporter fra bivirkningsdatabaser og publiserte studier.

Medisinske fageksperter DMP har konsultert forklarer at behandlingen tolereres godt hos de fleste, og at pasientene har høy toleranse for bivirkninger grunnet semaglutid sin tydelige effekt på vektreduksjon. En av fagekspertene forklarer at de i deres praksis gjennomgår eventuelle bivirkninger ved hver kontroll, ca. hver 3. måned. Behandlingen justeres til laveste tolererbare dose, eventuelt brukes det lengre tid på opptrapping dersom pasienten plages med bivirkninger.

Ifølge LFO rapporterer mange pasienter om bivirkninger knyttet til kvalme og enten forstoppelse eller diaré. Noen opplever også hypoglykemi og forbigående depressive følelser, noen så tunge at de velger å avbryte behandlingen. Andre mener bivirkningene er til å leve med:

*«Jeg sliter med å se ulemper. Overvektige som har prøvd det meste tåler bivirkningene fordi nytten er større enn plagene som eventuelt følger».*

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til semaglutid er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er mest relevant. DMP legger til grunn de samme bivirkningene som Novo Nordisk la til grunn i forrige metodevurdering siden det ikke har dukket opp bivirkninger av betydning for analysen etter det.

**DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser**
DMP legger til grunn det samme som Novo Nordisk i sin hovedanalyse.

### 3.6.3 Livskvalitet

Novo nordisk har ikke endret modelleringen av nyttevekter siden forrige metodevurdering. 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 Søltoft et al. (32).

DMP har tidligere vurdert begge alternativene og konkludert med at de har ulike styrker og svakheter. Likevel vurderes nyttevektene hentet fra STEP-studien som det mest presise grunnlaget for å beskrive nytten forbundet med bruken av semaglutid siden det er samme kilde som dokumentasjon for effekt. For en mer detaljert diskusjon vises det til tidligere metodevurdering (5).

Det er verdt å merke seg at pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen har flere følgesykdommer, noe som kan føre til lavere nyttevekter ved baseline. Til tross for at pasientpopulasjonen er endret, er kilden til nyttevektene den samme som i forrige metodevurdering. Ved modellstart justeres imidlertid de komplikasjonsfrie nyttevektene for pasientenes tilleggssykdommer, noe som resulterer i lavere baseline-nyttevekter sammenlignet med forrige vurdering.

**DMPs konklusjon om livskvalitet**
DMP anvender nyttevekter fra STEP-1 i sin hovedanalyse, men belyser bruken av Søltoft et al i en scenarioanalyse i kap 4.1.3, som i den forrige metodevurderingen.

## 3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

De fleste kostnadene er de samme som i Novo Nordisk sin grunnanalyse i forrige metodevurdering, men Novo nordisk har oppdatert kostnadene basert på DRG koder fra Helsedirektoratet og fjernet kostnader for monitorering av overvekt som inngår i begge behandlingsarmer. Alle andre kostnader er like som ved forrige innsendelse. Under presenteres alle kostnadene i analysen i tabeller. For mer utfyllende informasjon om ressursbruk og kostnader, henvises det til den forrige metodevurderingen.

### 3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

**Innsendt dokumentasjon**

For pasienter i intervensjonsarmen vil den eneste legemiddelkostnaden for behandling av fedme eller overvekt være kostnader knyttet til behandlingen med semaglutid. For pasienter i komparatorarmen inngår ingen legemiddelkostnader. Legemiddelprisene i Novo Nordisk sin grunnanalyse er basert på maks AUP, fratrukket mva. Tabellen under viser årlige legemiddelkostnader og pris for opptrapping.

Tabell 12. Legemiddelkostnader for semaglutid i den helseøkonomiske analysen. Maksimal AUP uten mva.

| Behandling | Pakningsstørrelse og form | Dose (mg) | Kostnad pr. pakning (NOK) | Fordeling i behandlingsarm | Kostnad pr. år (NOK) |
|---|---|---|---|---|---|
| Semaglutid (vedlikeholdsdose) | 4 ferdigfylte penner | 2,4 mg | 2 552 | 100 % | 33 176 |
| Semaglutid (opptrappingsdose) | 4 ferdigfylte penner | 1,7 mg | 2078 | 100% | Totalpris for opptrapping: 6 335,- |
| Semaglutid (opptrappingsdose) | 4 ferdigfylte penner | 0,25 mg, 0,5 mg og 1 mg | 1419 | 100% | |

### 3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Tabell 13. Other medicine acquisition costs (NOK, 2024)

| Other pharmacy costs (per patient per year) | Unit cost | Description & References |
|---|---|---|
| Blood pressure treatment | 2,993.84 | Resource used for blood pressure treatment cost: NA<br>Unit cost(s): NOK 2,993.84, source: (33) |
| T2D treatment pharmacotherapy | 4,685.36 | Resource used for cost: NA<br>Unit cost(s): NOK 4,685.36, source: (33) |

NA, not applicable; NOK, Norwegian Krone

## 3.7.3 Kostnader ved uønskede hendelser

Tabell 14. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene

| Hendelse | Total kostnad (NOK) | Referanse |
|---|---|---|
| Hypoglykemi | 269 | Resource used for cost: NA<br>Unit cost(s): NOK 269.00, source: (34) |
| Alvorlig hypoglykemi | 3 457 | Resource use for cost: NA<br>Unit cost(s): NOK 3,457.00, source: (34) |
| Alvorlig gastrointestinal hendelse (alvorlig kvalme, oppkast, diare eller forstoppelse) | 2 037,67 | Resource use for cost: NA<br>Unit cost(s): NOK 52,248.00*DRG cost weight (0.039) source: DRG 906O. (35) |

## 3.7.4 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

### Innsendt dokumentasjon

Tabell 15. Helsestadie- og hendelseskostnader bruk i modellen (NOK, 2024)

| Analysis parameter | Cost per unit of measurement used in the model | Description & References |
|---|---|---|
| Monitoring costs for obesity, incl. diet & exercise, annual | 1,671.94 | DRGcode 910C, 0,032, (35) |
| Health state costs exclude acute care costs related to events (per patient per year) | | |
| T2D microvascular complications costs (excl. T2D pharmacotherapy) | 20,351.57 | Resource used for costs: This cost includes monitoring of diabetes, as well as the average annual cost associated with microvascular complications. It does not include the cost of treatment with insulin, which is accounted for separately, in the T2D pharmacy cost parameter.<br>Unit cost(s): NOK 20,351.57, source: (36) |
| Prediabetes | 0.00 | Cost assumed zero<br>Unit cost(s) for cost: N/A |
| MI 1st year, excl. acute event cost | 4,006.00 | Resource use for cost: NA<br>Unit cost(s): NOK 4,006.00, source:(37) |
| Unstable angina 1st year, excl. acute event cost | 4,006.00 | Resource use for cost: NA<br>Unit cost(s): NOK 4,006.00, source: (37) |
| Post-acute coronary syndrome (MI or angina, in year following the event) | 4,006.00 | Resource use for cost: from 2nd year from event onwards<br>Unit cost(s): NOK 4,006.00, source: (37) |
| Stroke 1st year, excl. acute event cost | 2,980.00 | Resource use for cost: NA<br>Unit cost(s): NOK 2,980.00, source: (37) |
| TIA, 1st year, excl. acute event cost | 2,980.00 | Resource use for cost: NA<br>Unit cost(s): NOK 2,980.00, source: (37) |

| | | |
|---|---|---|
| Post-stroke (stroke and TIA, in year following the event) | 2,980.00 | Resource use for cost: from 2nd year from event onwards<br>Unit cost(s): NOK 2,980.00, source: (37) |
| OSA cost (annual CPAP treatment) | 1,039.00 | Resource use for cost: NA<br>Unit cost(s): NOK 1,038.90, source: (38) |
| Acute events costs (per patient per event) | | |
| MI non-fatal | 150,501.00 | Resource use for cost: Cost of managing and treating a non-fatal MI. This includes hospitalization.<br>Unit cost(s): NOK 150,501.00, source: (37) |
| MI fatal | 34,065.69 | Resource use for cost: cost of managing and treating a fatal MI. This includes hospitalization.<br>Unit cost(s): NOK 52,247.99*DRG cost weight (0.652), source: DRG 123, |
| Unstable angina non-fatal | 35,476.39 | Resource use for cost: Cost of managing and treating a non-fatal acute angina event. This includes hospitalization.<br>Unit cost(s): NOK 52,247.99 *DRG cost weight (0.679), source: DRG 140 |
| Unstable angina fatal | 34,065.69 | Resource use for cost: Cost of managing and treating a fatal acute angina event. This includes hospitalization.<br>Unit cost(s): NOK 52,247.99* DRG cost weight (0.652), source: DRG 123, |
| Stroke non-fatal | 217,562.00 | Resource use for cost: Cost of managing and treating a non-fatal stroke. This includes hospitalization.<br>Unit cost(s): NOK 217,562.00, source: (37) |
| Stroke fatal | 91,277.26 | Resource use for cost: Cost of managing and treating a fatal stroke. This includes hospitalization.<br>Unit cost(s): NOK 52,248.00* DRG cost weight (1.747), source: DRG 14A, |
| TIA event | 39,708.48 | Resource use for cost: Cost of managing and treating a TIA. This includes hospitalization.<br>Unit cost(s): NOK 52,248.00* DRG cost weight (0.760), source: DRG 15, |
| Bariatric surgery | 67,347.67 | Resource use for cost: gastric bypass or laparoscopic banding. This includes hospitalization.<br>Unit cost(s): NOK 52,248.00*DRG cost weight (1.289), source: DRG 288A/288O, |
| Knee replacement, non-fatal | 96,345.31 | Resource use for cost: Average cost of pre-surgery visit/examination, surgical intervention and post-surgery follow-up for the cohort remaining alive.<br>Unit cost(s): NOK 52,248.00*DRG cost weight (1.844), source: DRG 209H, |
| Knee replacement, fatal | 96,345.31 | Resource use for cost: Average cost of pre-surgery visit/examination, surgical intervention and post-surgery follow-up for the cohort remaining alive. |

| | | |
|---|---|---|
| | | Unit cost(s): NOK 52,248.00*DRG cost weight (1.844), source: DRG 209H, |

GI, Gastrointestinal; MI, Myocardial infarction; NA, Not applicable; NOK, Norwegian Krone equals; TIA, Transient ischaemic attack; T2D, Type 2 diabetes; UTI, Urinary tract infections

**DMPs vurdering av ressursbruk og kostnader**

DMP legger til grunn vurderingen av kostnader fra tidligere metodevurdering, dvs. at kostnadene i DMP sin hovedanalyse er de samme som i Novo Nordisk sin grunnanalyse. DMP understreker at kostnadene ikke er vurdert inngående og at samtlige enhetskostnader ikke nødvendigvis vil bli godkjent i andre metodevurderinger.

# 4. Analyseresultater

## 4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maks AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på semaglutid (Wegovy). Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

### 4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 16. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maks AUP (eksludert mva) fra Novo Nordisk. Per pasient. Diskonterte tall.

| | **Semaglutid 2,4 mg pluss livstilstiltak** | **Livsstilstiltak** | **Differanse** |
|---|---|---|---|
| Totale kostnader (NOK) | 321 148 | 240 357 | 80 791 |
| Totale QALYs<br>Totale leveår | 15,31<br>18,16 | 15,12<br>18,13 | 0,187<br>0,032 |
| Merkostnad (NOK) per vunnet QALY<br>Merkostnad (NOK) per vunnet leveår | | | **432 435**<br>2 547 963 |

### 4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Novo nordisk sin analyse bortsett fra følgende:

- Utvider behandlingslengde til 30 år
- Endrer fra vektinnhentingsrate til vektinnhentingstid på et år
- Endrer per syklus seponering fra livstilsintervensjon til ingen behandling
- Fjerner alle tilleggssykdommer, unntatt T2DM
- Endrer dødelighetsmodelleringen til å kun være i tråd med den generelle befolkningen

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Novo nordisk sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 17. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Novo Nordisk sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

| Forutsetning | Novo nordisk sin grunnanalyse | DMPs hovedanalyse | Begrunnet i kapittel | IKER (± endring) (NOK) |
|---|---|---|---|---|
| IKER i Novo nordisk sin grunnanalyse | | | | 432 435 |
| Behandlingslengde | 5 år | 30 år | 3.4 | 569 999 (+137 999) |
| Vektoppgang ved endt behandling | Vektinnhentingsrate (3 år til utgangsvekt) | Vektinnhentingstid (1 år til utgangsvekt) | 3.4 | 432 435 (+28 722) |
| Per syklus seponering | til livstilssintervensjon | til ingen behandling | 3.4 | 472 820 (+40 385) |
| Effekt på tilleggssykdommer | T2DM, kardiovaskulære sykdommer, søvnapne og kneartroseoperasjoner | T2DM | 3.6 | 574 078 (+141 643) |
| Modellering av dødelighet | Kun sykdomsspesifikk | I tråd med den generelle befolkningen | 3.6 | 443 919 (+ 11 484) |

**Resultater fra DMPs hovedanalyse:**

Tabell 18. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

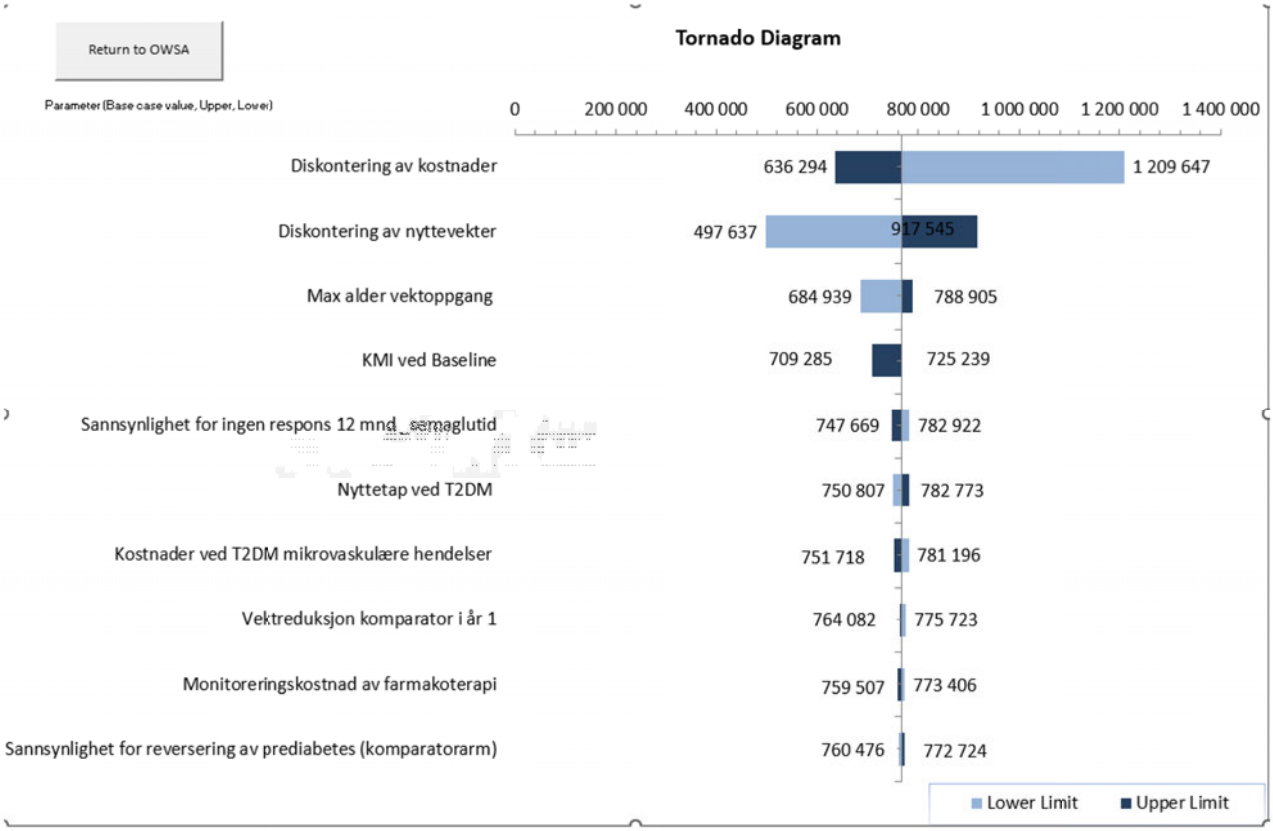
| | Semaglutid (Wegovy) pluss livsstilstiltak | Livsstilstiltak | Differanse |
|---|---|---|---|
| Totale kostnader (NOK) | 485 338 | 180 415 | 304 923 |
| Totale QALYs<br>Totale leveår | 16,23<br>18,50 | 15,83<br>18,50 | 0,398<br>0 |
| Merkostnad (NOK) per vunnet QALY<br>Merkostnad (NOK) per vunnet leveår | | | **766 457**<br>NA |

I DMPs hovedanalyse øker både inkrementelle QALY og kostnader sammenlignet med Novo Nordisks grunnanalyse. Kostnadsøkningen overstiger imidlertid økningen i inkrementelle QALY, noe som resulterer i en høyere IKER. Selv om DMP godtar effekt på færre følgesykdommer enn Novo Nordisk, observeres en økning i QALY-gevinsten, som primært skyldes den forlengede behandlingslengden. Ettersom effekten gradvis avtar over tid i modellen, fører dette til en kontinuerlig økning i de inkrementelle kostnadene.

## 4.1.3 Analyser av usikkerhet

**Sensitivitetsanalyser**

DMP har utført deterministiske sensitivitetsanalyser basert på DMPs hovedanalyse, se figuren under. Parameterne som har størst påvirkning på IKER i DMP sin hovedanalyse er maksimal alder ved fortsatt vektoppgang, kostnader forbundet med diabetes type 2 mikrovaskulære komplikasjoner, vektreduksjon i komparatorarm (6 mnd og 1 år), sannsynlighet for reversering av prediabetes i intervensjons og komparatorarmen, samt nyttetap ved T2DM når man ser bort fra effekten på diskonteringen av kostnader.




Figur 15. Tornadodiagram -avdeterministisk sensitivitetsanalyser på DMPs hovedanalyse, alle parametre er variert med +/-25%

### Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om semaglutid skal innvilges forhåndsgodkjent refusjon eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle parametere/ forutsetninger.

Tabell 19: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på tilbudt refusjonspris.

| | Parameter/ forutsetning | DMPs hovedanalyse | Scenario-analyse | IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK) | APT (± endring fra hovedanalyse) (QALY) |
|---|---|---|---|---|---|
| Resultat i DMPs hovedanalyse | | | | 766 457 | 0,9 |
| 1 | Behandlingslengde | 30 | 5 | 692 973 (-73 484) | 1,2 (+0,2) |
| 2 | Stoppregel | Stoppregel på | Stoppregel av | 864 424 (+97 967) | 0,9 (0) |
| 3 | Inkludere søvnapne | T2DM | T2DM og søvnapne | 722 411 (-44 046) | 1,1 (+0,1) |
| 4 | Kilder nyttevekter | STEP 1 | Søltoft et al | 1 292 760 (+526 303) | 0,7 (-0, 2) |

**Beskrivelse av scenarioanalyser:**

1. **5 års behandling:** Ved reduksjon av behandlingsperioden reduseres både de inkrementelle kostnadene og QALY-ene. Imidlertid reduseres de inkrementelle kostnadene i større grad enn helsegevinsten. Dette skyldes at helsegevinsten avtar over tid i løpet av behandlingsperioden, mens de årlige kostnadene forblir konstante. Samlet sett fører dette til at IKER reduseres med om lag 74 000 NOK.
2. **Stoppregel:** Når stoppregelen deaktiveres, øker IKER med omtrent 98 000 NOK. Dette skyldes at både kostnader og QALY-ene øker, ettersom flere pasienter fortsetter behandlingen med legemiddelet. Den økte pasientgruppen fører til høyere totale kostnader og økt samlet nytte. Samtidig reduseres den gjennomsnittlige effekten av behandlingen, da også pasienter med lavere individuell respons inkluderes. Som følge av dette øker IKER.
3. **Inkludere søvnapne:** En inkludering av søvnapne medfører at inkrementelle QALYs øker fordi semaglutid 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 semaglutid reduserer prevalensen av søvnapne) reduseres de inkrementelle kostnadene. Til sammen fører disse to effektene til at IKER reduseres med om lag 44 000 NOK.
4. **Kilde til nyttevekter:** Valg av kilde til komplikasjonsfri nyttevekt har mye å si på kostnadseffektiviteten. Dette kan forklares med at nytteendringen som følge av enhets endring i KMI er lavere i Søltoft et al. (32) sammenlignet med STEP 1. I gjennomsnitt medfører en enhets endring i KMI en nytteendring på 0,005 ved bruk av data fra STEP 1 studien. Ved bruk av data fra Søltoft el al. medfører en enhets endring i KMI i gjennomsnitt til en endring i nytte på 0,003. Endringen fører til at de totale inkrementelle QALYs er lavere, noe som fører til en økning i IKER med om lag 526 000 NOK. Se tidligere metodevurdering for mer om valg av nyttevekter.

## 4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.
Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med diett og trening. Nærmere omtale finnes i Appendiks 3 Alvorlighetsberegninger.

Tabell 20. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

| **Alder** | **A** | **50** |
|---|---|---|
| Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert) | $QALYs_A$ | 27,4 |
| Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) | $P_A$ | 28,4 |
| Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert. | $P^*_A$ | 26,3 |
| **Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)** | **APT** | **1,1** |

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. **1 QALY**.

## 4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for semaglutid kombinert med livsstilstiltakt sammenlignet med livsstilstiltak alene, basert på maks AUP uten mva:

**766 457 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)**
**Det er ingen effekt på leveår**

DMP har mottatt et tilbud om redusert pris fra Novo Nordisk, den reduserte prisen medfører at Semaglutid oppfyller kriteriene for kostnadseffektivitet i den gjeldende vurderingen.

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse.

Parametere som har stor innvirkning på IKER, er:

- Kilde til nyttevekter: Et alternativ plausibelt scenario nyttevekter der kilden til nyttevekter ble endret fra STEP-1 studien til Søltoft et al økte IKER med om lag 526 000 NOK
- Å fjerne stoppregelen, som fører til at IKER øker med om lag 98 000 NOK
- Behandlingslengde redusert til 5 år som reduserer IKER med 74 000 NOK

Av usikkerhetsmomenter som kan undersøkes i modellen er det kilde til nyttevekter, behandlingslengde og vektoppgang ved endt behandling som har størst effekt på IKER. I tillegg har antall tilleggssykdommer som inkluderes mye å si på det endelige resultatet.

Årskostnaden per pasient for behandling med semaglutid er omtrent 31 000 NOK (ekskludert 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 semaglutid sammenlignet med livsstilstiltak alene. DMP har modellert behandling med semaglutid over en tidsperiode på 30 år fordi medisinske fageksperter mener at flertallet av pasientene må stå på behandlingen over en lengre tid, trolig ut livet. Vi mener at denne analysen er den mest informative fordi den i størst grad baserer seg på forventet bruk i klinisk praksis, men usikkerheten vurderes som stor gitt at det ikke finnes dokumentasjon for semaglutid sin effekt utover de fire årene som er undersøkt i SELECT. I DMPs analyse med listepriser/offentlige priser er IKER om lag 776 000 NOK.

Den helseøkonomiske modellen som er brukt, er den samme som i den tidligere vurderingen. Som tidligere vurderer DMP at implementeringen av semaglutids effekt i modellen er kompleks og lite transparent, med flere antagelser som kan være lite plausible. Det er fremdeles uklarheter rundt hvordan effekten av semaglutid, slik den er vist i kliniske studier, er implementert. Bruken av surrogatendepunkter og mangelen på transparens bidrar til usikkerhet rundt resultatene, og det er uklart hvilken retning denne usikkerheten har på IKER. Det samme gjelder usikkerhet rundt datagrunnlagets overførbarhet til norsk klinisk praksis og behandlingseffekten på lang sikt. Se kap. 4.4 for nærmere diskusjon av usikkerhet.

## 4.4 Usikkerhet

Usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen. DMP vurderer at det er betydelig usikkerhet knyttet til dokumentasjonen, begrunnet under:

De pivotale studiene som ligger til grunn for EMAs innvilgelse av markedsføringstillatelse for semaglutid viste at behandling med semaglutid ga et relevant og vedvarende vekttap sammenlignet med placebo hos pasienter med overvekt og fedme. I de kliniske studiene reduserer semaglutid effektivt kroppsvekten så lenge

behandlingen opprettholdes. Nye data fra SELECT-studien bekrefter at vektreduksjonen opprettholdes gjennom fire år. Størrelsen på vektreduksjonen er klinisk relevant, og pasientene har dermed en helsegevinst så lenge de behandles. Ved seponering er det derimot vist i STEP 1 og STEP 5 at vekten gjenvinnes, selv når livsstilsintervensjoner opprettholdes. I klinisk praksis ser fagekspertene at mange av pasientene som avslutter behandlingen også avslutter livsstilintervensjonene og at vektoppgangen skjer raskere enn det som er vist i studiene. Enkelte pasienter som avslutter behandling med semaglutid kan i tillegg ende opp med en vekt høyere enn utgangspunktet etter behandlingsslutt. Med andre ord vil noen ende opp med dårligere helse enn den de hadde før de startet på behandlingen. En slik effekt er imidlertid ikke belyst i innsendt helseøkonomisk modell og vil sannsynligvis føre til at IKER er høyere enn beregnet.

Også for pasienter som opprettholder behandlingen, vurderer DMP at både behandlingsvarighet og langtidseffekt er vesentlige usikkerhetsmomenter. Preparatomtalen angir ingen rammer for behandlingslengde, og studieresultater er bare tilgjengelige for omtrent fire års behandling med semaglutid. Fordi man kan forvente en reversering av effekt ved behandlingsslutt tror de medisinske fagekspertene at behandlingslengden i klinisk praksis trolig må være livslang. Dette er betydelig lengre enn det som er undersøkt i de kliniske studiene som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen. Dermed er det ikke kjent om behandlingseffekten opprettholdes over lengre tid. Det studiene imidlertid viser er at ved behandling med semaglutid oppnår de fleste pasienter en vektnedgang til de når en platåfase, som inntrer 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 også mens de mottar behandling.

Fedme og overvekt er assosiert med mange og alvorlige komorbiditeter slik Novo Nordisk har beskrevet i sin innsendelse. Fedme kan dessuten føre til økt dødelighet. DMP mener de komorbiditetene Novo Nordisk har beskrevet er relevante i sammenheng med vektendringer både som følge av medikamentell og ikke-medikamentell behandling. Innsendt effektdokumentasjon måler derimot ikke effekt på dødelighet eller forekomst av komorbiditeter, med unntak av i SELECT som inkluderte en pasientpopulasjon som kun delvis overlapper med populasjonen denne metodevurderingen omhandler, og som er mindre overførbar til norsk klinisk praksis. Dette er en svakhet, da disse endepunktene er sentrale for effekten Novo Nordisk har modellert i sin helseøkonomiske analyse. Selv om det er rimelig å anta at vektreduksjon kan forebygge forekomst av fedmerelaterte følgetilstander, har DMP ikke tallgrunnlag for effekt av semaglutid på fedmerelaterte følgetilstander til i bruk i en helseøkonomisk analyse, med unntak av for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom, som ble undersøkt i SELECT.

De medisinske fagekspertene DMP har konsultert forklarer at effekten av vektreduksjon på enkelte kardiometabolske faktorer som blodtrykk kan være umiddelbar, mens effekten på den systemiske inflammasjonen vil ta lengere tid. Pasientene har vært i en tilstand med økt risiko for vektrelaterte komorbiditeter og hendelser over tid, og det er derfor sannsynlig at man må stå i en vektnedgang over lengere tid for å oppleve en effekt på følgetilstandene. Denne forståelsen av vektreduksjonens effekt på følgetilstander samsvarer ikke med modellens antakelse om en umiddelbar og lineær effekt på alle følgesykdommer basert på antall kilo redusert. Dette er en betydelig svakhet ved modellen og dens oppbygging.

DMP påpekte i metodevurderingen fra 2023 at *«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»*. Dataene fra SELECT på risikoen for kardiovaskulære hendelser blant pasienter med fedme og etablert kardiovaskulær sykdom er inkludert i det innsendte dokumentasjonsgrunnlaget. Det er imidlertid viktig å merke seg at effekten hos subgruppen med KMI ≥ 35 kg/m² med minst to vektrelaterte komorbiditeter og etablert kardiovaskulær sykdom er beskjeden og ikke statistisk signifikant. DMP ønsker å understreke at det fortsatt ikke foreligger dokumentasjon for Wegovy sin effekt på den første kardiovaskulære hendelsen.

Den helseøkonomiske modellen er lite transparent og 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. Mangelen på transparens i modellen og bruk av surrogatendepunkter fører til usikkerhet knyttet til resultatene i analysen.

DMP vurderer at selv om semaglutid er dokumentert å ha vedvarende vektreduksjon opp til fire år, kan ikke denne vektreduksjonen overføres til en direkte lineær momentan reduksjon i risiko for vektrelaterte komorbiditeter og død ved behandling med semaglutid i forhold til placebo. Denne måten å modellere effekten av vektnedgang på vektrelaterte tilleggssykdommer vil med stor sannsynlighet overvurdere behandlingseffekten av semaglutid. Disse tilleggssykdommene er heller ikke dokumentert i de kliniske studiene for semaglutid. Dette er derfor ekskludert fra DMPs analyse. T2DM beholdes i modellen, slik det ble gjort i den tidligere metodevurderingen (5). Selv om effekten på en påfølgende kardiovaskulær hendelse nå er dokumentert gjennom SELECT studien, kan ikke en slik effekt inkluderes i den helseøkonomiske analysen. Dette skyldes at det i den innsendte helseøkonomiske modellen forutsettes at behandling med semaglutid enten har eller ikke har en effekt på kardiovaskulære hendelser, dvs. både første og påfølgende. Siden semaglutid sin effekt på første kardiovaskulære hendelse ikke er dokumentert kan ikke DMP kvantifisere i hvilken grad behandling med semaglutid vil forebygge slike hendelser. Dette understøttes av medisinske fageksperter som forklarer at en effekt på første kardiovaskulære hendelse er plausibel, men at den ikke er sannsynliggjort gjennom innsendt dokumentasjon.

Behandlingslengden i den helseøkonomiske modellen har stor innvirkning på forskjellen i de totale legemiddelkostnadene (per pasient) forbundet med semaglutid sammenlignet med livsstilstiltak alene. DMP har modellert behandling med semaglutid over en tidsperiode på 30 år på bakgrunn av innspill fra fageksperter. Modellering over lengre tid vurderes likevel å være svært usikkert på grunn av begrenset kunnskap om effekt over tid.

I de kliniske studiene følges pasientene opp med livsstilsveiledning hver 4. uke. De reduserer kaloriinntaket med 500 kcal ukentlig og er aktive 150 minutter i uka. Selv om de fleste pasienter i norsk klinisk praksis mottar noe informasjon om kosthold og fysisk aktivitet, varierer implementering og oppfølging i stor grad mellom leger, pasienter og tilgjengelige tilbud fra andre instanser. Fagekspertene beskriver oppfølgingen av denne pasientgruppen i Norge som svært ujevn, og peker på at helsevesenet per i dag ikke er tilrettelagt for tett oppfølging. Fokuset på livsstilstiltakene kan svekkes på grunn av semaglutid sin tydelige vektreduserende effekt. Dette øker sannsynligheten for at den totale effekten og helsegevinsten på kort og lengre sikt av behandlingen, slik den fremkommer i de kliniske studiene, ikke vil oppnås i praksis. Hvordan dette vil påvirke overførbarheten av den relative effekten fra de kliniske studiene til norsk klinisk praksis, er imidlertid usikkert. Standardisert oppfølging av denne pasientgruppen også i primærhelsetjenesten vil være av betydning for at resultatene som fremkommer i denne metodevurderingen skal være overførbare til norsk klinisk praksis.

I denne metodevurderingen av semaglutid er det usikkerhet på flere nivåer. En del av usikkerheten er hensyntatt gjennom de endringene DMP har gjort i sin hovedanalyse. Det gjenstår likevel usikkerhet knyttet til både overførbarhet av nytten til pasienter i norsk klinisk praksis og til modellering av effekten i den helseøkonomiske modellen. Dette sammen med de høye budsjettkonsekvensene skal vektlegges i beslutningen, i tråd med legemiddelforskriften § 14,5, fjerde ledd og prioriteringsmeldingen.

Gitt gjenstående usikkerhet som ikke kan justeres for i den helseøkonomiske analysen, og svært høye budsjettkonsekvenser for folketrygden dersom refusjon innvilges, vurderer DMP at det er grunnlag for å redusere statens betalingsvillighet i denne saken.

# 5. Budsjettberegninger

## 5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med semaglutid ved alvorlig fedme i Norge

Basert på tilgjengelige data vurderer DMP at metodikken og beregningsgrunnlaget som Novo Nordisk har lagt frem, er solide og rimelige. DMP har imidlertid gjort noen justeringer for å tilpasse analysen. Beregningen bygger på data fra Statistisk sentralbyrå (SSB), Folkehelseinstituttet (FHI) og STEP 1-studien, og inkluderer flere antakelser og eksklusjoner for å estimere den endelige pasientpopulasjonen.

DMP har anvendt samme fremgangsmåte som Novo Nordisk for å estimere hvor mange pasienter som vil være aktuelle for behandling med Wegovy®. Imidlertid har DMP justert ned andelen pasienter som antas å avslutte behandlingen årlig, basert på innspill fra medisinske fageksperter. Disse ekspertene har påpekt at svært få pasienter avslutter behandlingen grunnet bivirkninger, og at de aller fleste oppnår forventet effekt. Novo Nordisk har, basert på befolkningstall, prevalensdata, STEP 1-studien og antakelser, beregnet antall pasienter med sykelig fedme og minst to komorbiditeter som vil være aktuelle for behandling med semaglutid. Fremgangsmåten for beregningen er som følger:

1. **Utgangspunkt i Norges befolkning**: Den totale voksne befolkningen i alderen 19–74 år er estimert til 3,95 millioner basert på anslag fra SSB.
2. **Eksklusjon av diabetespasienter:** Prevalensen av diabetes (5 %) brukes til å ekskludere 197 387 individer fra beregningen, da disse ikke er kvalifisert for behandlingen. Dette gir en gjenværende populasjon på 3 947 737 personer.
3. **Fedmeprevalens:** Prevalensdata fra FHI viser at 6,8 % av menn og 8,2 % av kvinner har en BMI ≥ 35 kg/m². Et gjennomsnitt på 7,5 % gir totalt 296 080 personer i denne kategorien.
4. **Komorbiditeter:** Basert på STEP 1-studien har 32,8 % av personer med BMI ≥ 35 kg/m² minst to vektrelaterte komorbiditeter. Dette gir 97 706 kvalifiserte individer.
5. **Eksklusjon av gravide:** Gravide kvinner med fedme fjernes fra beregningen, hvilket reduserer antallet til 94 706 personer. Basert på dette vil man de neste fem årene ha følgende pasientpopulasjon som er aktuelle for behandling

Tabell 21. Total pasientpopulasjon

| | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
|---|---|---|---|---|---|
| Pasienter aktuelle for behandling med Wegovy | 94 706 | 95 199 | 95 681 | 96 170 | 96 617 |

Novo Nordisk antar at omtrent 20 % av pasientene ikke vil søke behandling. Hvor mange som faktisk søker og mottar behandling vil avhenge av pasientenes egne valg, legens vurderinger, og tilgjengelige tilbud i kommuner og sykehus. DMP legger til grunn at andelen pasienter som søker behandling vil være lavere i de første årene, men øke gradvis over tid. Dette er en usikker antakelse.

Tabell 22. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

| | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
|---|---|---|---|---|---|
| Andel nye pasienter av total populasjon som vil søke og motta behandling | 70% | 75% | 80% | 85% | 90% |
| Antall nye pasienter som søker og mottar behandling per år | 66 295 | 5 105 | 5 145 | 5 200 | 5 211 |

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at man vil se mange pasienter som vil få behandling det første året dersom semaglutid innvilges refusjon, og om lag 5 000 nye pasienter årlig etter innføring, se Tabell . Dette er et høyere anslag enn Novo nordisk sitt anslag sitt anslag på totalt 42 000 pasienter over de fem neste årene.

Novo Nordisk anslår i sine beregninger at 59 % av pasientene årlig vil avslutte behandlingen, enten fordi de ikke oppnår tilstrekkelig effekt eller av andre årsaker. Dette estimatet er basert på data fra STEP 1-studien. Medisinske fageksperter som DMP har konsultert, vurderer imidlertid at en stoppregel vil være relevant for kun 5–7 % av pasientene som mottar behandling. Fagekspertene påpeker at behandlingsavbrudd sjelden skyldes bivirkninger, og at økonomiske årsaker er den mest vanlige grunnen til at pasienter avslutter behandlingen. Data fra STEP 1-studien viser at 7 % av pasientene avsluttet behandlingen på grunn av alvorlige bivirkninger, mens SELECT-studien rapporterte en høyere andel på 16,6 %.

Basert på en antakelse om 6 % behandlingsavbrudd på grunn av manglende effekt og opptil 17% på grunn av alvorlige bivirkninger legger DMP til grunn at 23 % av pasientene vil avslutte behandlingen i løpet av det første året. Etter dette antas det at pasientene som fortsatt står på behandling, vil fortsette gjennom hele perioden som er inkludert i budsjettberegningen.

Tabell 23. Antall pasienter på behandling per år

| Pasienter med oppstart i: | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
|---|---|---|---|---|---|
| År 1 | 66 295 | 51 047 | 51 047 | 51 047 | 51 047 |
| År 2 | 0 | 5 105 | 3 931 | 3 931 | 3 931 |
| År 3 | 0 | 0 | 5 145 | 3 962 | 3 962 |
| År 4 | 0 | 0 | 0 | 5 200 | 4 004 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| År 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 211 |
| Totalt antall | 66 295 | 56 152 | 60 123 | 64 139 | 68 154 |

## 5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har basert legemiddelkostnadene på årlig pris for behandling med vedlikeholdsdose med semaglutid på 41 462 NOK (39). Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

## 5.3 Budsjettkonsekvenser

Dette beregnes for at en skal kunne vurdere om forventet virkning på folketrygdens legemiddelbudsjett er under eller over fullmaktsgrensen på 100 millioner kroner i minst ett av de første fem årene etter tidspunktet for refusjonsvedtaket.

### 5.3.1 Budsjettkonsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabellen i Kap. 5.1, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Kap. 5.2.

De estimerte budsjettvirkningene for folketrygdens legemiddelbudsjett ved forhåndsgodkjent refusjon av semaglutid er presentert i Tabell .

Tabell 24. Forventet budsjettvirkning på folketrygdens legemiddelbudsjett av vedlikeholdsdose av semaglutid til behandling av fedme (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

| | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Semaglutid blir refundert** | 2 748 717 622 | 2 328 167 728 | 2 492 813 553 | 2 659 343 158 | 2 825 817 379 |
| **Semaglutid blir ikke refundert** | 62 305 720 | 62 305 720 | 62 305 720 | 62 305 720 | 62 305 720 |
| **Budsjettvirkning** | **2 686 411 901** | **2 265 862 008** | **2 430 507 835** | **2 597 037 738** | **2 763 511 658** |

**Konklusjon for folketrygdens legemiddelbudsjett**

De totale budsjettvirkningene for folketrygdens legemiddelbudsjett er estimert til omtrent 2,7 milliarder NOK i det femte budsjettåret), basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen. En fortsatt økning i fedmeprevalens i Norge i de kommende årene, kombinert med at færre avslutter behandlingen enn forventet, vil kunne føre til høyere budsjettkonsekvenser. På den annen side kan budsjettkonsekvensene bli lavere dersom flere avslutter behandlingen enn det som er lagt til grunn i DMP.

Novo Nordisk har tilbudt en rabattert pris som DMP vurderer som kostnadseffektiv, budsjettkonsekvensene er over 100 millioner med denne rabatten også.

# 6. Konklusjon

DMP mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt for pasienter med KMI ≥ 35 kg/m² og to eller flere vektrelaterte komorbiditeter.

Blåreseptrefusjon for Wegovy forutsetter at det inngås en avtale om en lavere refusjonspris enn maksimalpris. Sykehusinnkjøp HF har gjennomført prisforhandlinger med Novo Nordisk om Wegovy (semaglutid) for pasienter med KMI ≥ 35 kg/m² og minst to tilleggssykdommer. Forhandlingsmandatet var å oppnå en pris som er kostnadseffektiv, samt utforme en avtale som sikrer forutsigbarhet for folketrygdens utgifter fremover. Usikkerhet og høye budsjettkonsekvenser er tatt høyde for i utforming av forhandlingsmandatet.

Prisnivået er ferdig forhandlet, og det foreligger et pristilbud som sikrer en kostnadseffektiv pris for Wegovy. DMP vurderer at ressursbruken står i et rimelig forhold til legemiddelets nytte i lys av sykdommens alvorlighet med det aktuelle pristilbudet, slik at kriteriene er oppfylt for å innvilge refusjon jf. Legemiddelforskriften § 14-5.

Budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett for å innføre Wegovy er imidlertid over DMPs fullmaktsgrense. På grunn av dette innvilges ikke forhåndsgodkjent refusjon for Wegovy. Saken oversendes Helse- og omsorgsdepartementet for videre behandling

# Referanser


1. (EMA) EI. Preparatomtale Wegovy 2025 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_no.pdf.
2. (FHI) F. Overvekt og fedme i Noreg - folkehelserapporten 2023 [Available from: https://www.fhi.no/he/folkehelserapporten/ikke-smittsomme/overvekt-og-fedme/?term=.
3. Helfo. Fedmelegemidler på blå resept [updated 11.01.2024. Available from: https://www.helfo.no/lege/blaareseptordningen/fedmelegemidler-pa-bla-resept.
4. (EMA) EI. Public assessment report - Wegovy 2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/wegovy-h-c-005422-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
5. (DMP) Dfmp. Metodevurdering av Wegovy 2023 [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/Offentlig-finansiering-og-pris/Metodevurderinger/W/Wegovy_Vektkontroll_2023.pdf.
6. (EMA) EI. Wegovy 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy.
7. (WHO) Vh. Obesity and overweight [updated 01.03.2024. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.
8. leksikon Sm. Fedme [updated 26.11.2024. Available from: https://sml.snl.no/fedme.
9. (NHI) Nh. Overvekt og fedme [updated 20.07.2021. Available from: https://nhi.no/kosthold/overvektfedme/overvekt-og-fedme.
10. Burki T. European Commission classifies obesity as a chronic disease. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(7):418.
11. Helsedirektoratet. Forebygging, utredning og behandling av overvekt og fedme hos voksne - Nasjonale retningslinjer for primærhelsetjenesten 2011 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/overvekt-og-fedme-hos-voksne/Overvekt%20og%20fedme%20hos%20voksne%20–%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje%20for%20forebygging,%20utredning%20og%20behandling.pdf?download=false.
12. helseinformatikk N. Fedmeoperasjon: Når er kirurgi aktuelt? [updated 19.07.2021. Available from: https://nhi.no/sykdommer/hormoner-og-naring/overvekt-og-kosthold/slankeoperasjoner/nar-er-kirurgi-aktuelt.
13. (DMP) Dfmp. Refusjonsvedtak Saxenda 2023 [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/Offentlig-finansiering-og-pris/Metodevurderinger/S/21_01104-6-Saxenda_Fedme_2023.pdf.
14. Helsedirektoratet. Semaglutid - Vedlegg 1 [updated 25.10.2023. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/semaglutid.
15. Helsedirektoratet. Liraglutid 2 - Vedlegg 1 [updated 01.02.2023. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/liraglutid-2.
16. Helsedirektoratet. Orlistat - Vedlegg 1 [updated 03.05.2024. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/orlistat.
17. helsedirektoratet. Naltrekson og bupropion - Vedlegg 1 [updated 02.05.2024. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/naltrekson-og-bupropion.
18. (DMP) Dfmp. Submission guidelines For Single Technology Assessment of Medicinal Products [updated 10.05.2024. Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/submission-guidelines-april2024.pdf.
19. Ryan DH, Lingvay I, Deanfield J, Kahn SE, Barros E, Burguera B, et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. Nature Medicine. 2024;30(7):2049-57.
20. 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, Obesity and Metabolism. 2022;24(8):1553-64.
21. IQVIA. Global Core Obesity Model - Technical Report v16. 2023.
22. NovoNordisk. STEP-1 Clinical trial report (data on file). 2020.

23. (EMA) EI. Preparatomtale Mysimba 2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/mysimba-epar-product-information_no.pdf.
24. (EMA) EI. Preparatomtale Saxenda 2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_no.pdf.
25. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
26. ClinicalTrials.gov. Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients With Overweight or Obesity (SELECT) 2024 [Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03574597?tab=results.
27. Haase CL, Lopes S, Olsen AH, Satylganova A, Schnecke 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.
28. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 2023;389(24):2221-32.
29. Simonsen E, Lund LC, Ernst MT, Hjellvik V, Hegedüs L, Hamann S, et al. Use of semaglutide and risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: A Danish–Norwegian cohort study. medRxiv. 2024:2024.12.09.24318574.
30. (DMP) Dfmp. Mistanke om sjelden bivirkning ved bruk av semaglutid 2024 [Available from: https://www.dmp.no/nyheter/mistanke-om-sjelden-bivirkning-ved-bruk-av-semaglutid.
31. EMA. PRAC concludes eye condition NAION is a very rare side effect of semaglutide medicines Ozempic, Rybelsus and Wegovy 2025 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-concludes-eye-condition-naion-very-rare-side-effect-semaglutide-medicines-ozempic-rybelsus-wegovy.
32. 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.
33. Sørensen M, Arneberg F, Line TM, Berg TJ. Cost of diabetes in Norway 2011. Diabetes Res Clin Pract. 2016;122:124-32.
34. Jönsson L, Bolinder B, Lundkvist J. Cost of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes in Sweden. Value Health. 2006;9(3):193-8.
35. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF) 2025 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf.
36. A I. Swedish Institute for Health Economics. The costs 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 standard of care 2019 [Available from: /https://ihe.se/app/uploads/2016/10/IHE-Report_2016_9_.pdf.
37. Wisløff. T SR, Halvorsen. S, IS K. . Norwegian Cardiovascular Disease Model (NorCaD) – a simulation model for estimating health benefi ts and cost consequences of cardiovascular interventions Report from Kunnskapssenteret (Norwegian Knowledge Centre for the Health Services) [Available from: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2009-og-eldre/rapport_0823_norcad30.pdf.
38. Skaug H. Kostnader og ressursbruk ved behandling av obstruktiv søvnapné.; 2018.
39. Felleskatalogen. Wegovy 2025 [Available from: https://www.felleskatalogen.no/medisin/wegovy-flextouch-novo-nordisk-721953?markering=0#pakninger.
40. 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 Qual Life Outcomes. 2018;16(1):204.

# Appendiks 1: En oversikt over semaglutid 2,4 mg studiene

Tabellen nedenfor viser en oversikt over semaglutid 2,4 mg studiene. Av studiene oppsummert i tabellen er det kun ESSENCE-studien som fremdeles pågår.

Tabell 25. En oversikt over semaglutid 2,4 mg studiene. Kilde: Novo Nordisk

| **Phase 1 trials (selection)** | | |
|---|---|---|
| NN9535-3685 | NCT02079870 | Trial Investigating the Effect of Semaglutide on Energy Intake, Appetite Sensations, Postprandial Glucose and Triglyceride Metabolism and Gastric Emptying in Obese Subjects Compared with Placebo |
| NN9536-4455 | NCT03842202 | A Research Study to Look at How Semaglutide Affects Gastric Emptying in People with Obesity |
| **Phase 2 trial** | | |
| NN9536-4153 | NCT02453711 | Investigation of Safety and Efficacy of Once-daily Semaglutide in Obese Subjects Without Diabetes Mellitus |
| **Phase 3 trials** | | |
| STEP 1 | NCT03548935 | Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People Suffering from Overweight or Obesity |
| STEP 2 | NCT03552757 | Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People with T2D Suffering from Overweight or Obesity |
| STEP 3 | NCT03611582 | Research Study to Look at How Well Semaglutide is at Lowering Weight When Taken Together with an Intensive Lifestyle Program |
| STEP 4 | NCT03548987 | Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People Suffering from Overweight or Obesity Who Have Reached Target Dose During Run-in Period |
| STEP 5 | NCT03693430 | Two-year Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People Suffering from Overweight or Obesity |
| STEP 6 | NCT03811574 | Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in East Asian People Living with Overweight or Obesity |
| STEP 7 | NCT04251156 | Research Study of How Well Semaglutide Works in People from China Living with Overweight or Obesity |
| STEP 8 | NCT04074161 | Research Study to Investigate How Well Semaglutide Works Compared to Liraglutide in People Living with Overweight or Obesity |
| STEP 9 | NCT05064735 | Research Study Looking at How Well Semaglutide Works in People Suffering from Obesity and Knee OA |
| STEP 10 | NCT05040971 | Research Study Looking at How Well Semaglutide Works in People Living with Obesity and Prediabetes |
| STEP 11 | NCT04998136 | Research Study Investigating How Well Semaglutide Works in People from Thailand and South Korea Living with Obesity |
| 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 T2D |

| | | |
|---|---|---|
| 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 |

Tabell 26. Oversikt over STEP-4 studien

| **STEP-4** | |
|---|---|
| Studie ID | NCT03548987 |
| Design | Randomisert (1:1), dobbelblindet, placebokontrollert fase 3 studie med en 20-ukers run-in fase (hvor alle deltakerne fikk semaglutid), etterfulgt av en 48 ukers randomisert fase der deltakerne enten fortsatte med semaglutid eller byttet til placebo. |
| Studielokasjon | Multisenterstudie |
| Populasjon | Inklusjon: Voksne (≥ 18 år) med fedme (KMI ≥30 kg/m²) eller overvekt (KMI ≥27 kg/m²) med minst én vektrelatert komorbiditet).<br><br>Eksklusjon: Deltakere med HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6,5 %), og de med en selvrapportert endring i kroppsvekt på mer enn 5 kg innen 90 dager før screening. |
| Intervensjon | Semaglutid 2,4 mg, subkutan injeksjon en gang per uke i tillegg til livsstilstiltak |
| Komparator | Placebo, administrert med samme injeksjonsregime etter run-in perioden i tillegg til livsstilstiltak |
| Primært endepunkt | Prosentvis endring i kroppsvekt fra starten av randomiseringsfasen (etter 20 uker run-in) til uke 68 |
| Viktige sekundære endepunkter | Andel deltakere som oppnår ≥5 %, ≥10 % og ≥15 % vekttap, samt endringer i livvidde, blodtrykk, andre kardiometabolske parametere og livskvalitet. |
| Observasjonstid | Totalt 68 uker (20 uker run-in + 48 uker randomisert fase) |
| Datakutt | STEP-4 ble avsluttet 20.03.2020, ifølge informasjon på clinicaltrials.gov. |
| Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse? | Data fra STEP-4 er benyttet som del av grunnlaget for MTen. |

# Appendiks 2: Pasientkarakteristika for pasienter med KMI ≥ 35 kg/m² med minst to vektrelaterte komorbiditeter fra STEP-1 studien

| | Sema 2.4 mg N | (%) | Placebo N | (%) | Total N | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects | 424 | | 220 | | 644 | |
| Sex | | | | | | |
| N | 424 | ( 100) | 220 | ( 100) | 644 | ( 100) |
| Female | 292 | (68.9) | 168 | (76.4) | 460 | (71.4) |
| Male | 132 | (31.1) | 52 | (23.6) | 184 | (28.6) |
| Race | | | | | | |
| N | 424 | ( 100) | 220 | ( 100) | 644 | ( 100) |
| White | 343 | (80.9) | 181 | (82.3) | 524 | (81.4) |
| Black or African American | 29 | ( 6.8) | 16 | ( 7.3) | 45 | ( 7.0) |
| Other | 33 | ( 7.8) | 11 | ( 5.0) | 44 | ( 6.8) |
| Asian | 19 | ( 4.5) | 12 | ( 5.5) | 31 | ( 4.8) |
| Ethnic origin | | | | | | |
| N | 424 | ( 100) | 220 | ( 100) | 644 | ( 100) |
| Not Hispanic or Latino | 360 | (84.9) | 183 | (83.2) | 543 | (84.3) |
| Hispanic or Latino | 45 | (10.6) | 30 | (13.6) | 75 | (11.6) |
| Not Applicable | 19 | ( 4.5) | 6 | ( 2.7) | 25 | ( 3.9) |
| Unknown | 0 | | 1 | ( 0.5) | 1 | ( 0.2) |
| BMI (kg/m^2) | | | | | | |
| N | 424 | ( 100) | 220 | ( 100) | 644 | ( 100) |
| <30 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 30-<35 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 35-<40 | 217 | (51.2) | 106 | (48.2) | 323 | (50.2) |
| >=40 | 207 | (48.8) | 114 | (51.8) | 321 | (49.8) |
| Dyslipidemia | | | | | | |
| N | 424 | ( 100) | 220 | ( 100) | 644 | ( 100) |
| Yes | 228 | (53.8) | 118 | (53.6) | 346 | (53.7) |
| No | 196 | (46.2) | 102 | (46.4) | 298 | (46.3) |
| Hypertension | | | | | | |
| N | 424 | ( 100) | 220 | ( 100) | 644 | ( 100) |
| Yes | 262 | (61.8) | 128 | (58.2) | 390 | (60.6) |
| No | 162 | (38.2) | 92 | (41.8) | 254 | (39.4) |
| Knee osteoarthritis | | | | | | |
| N | 424 | ( 100) | 220 | ( 100) | 644 | ( 100) |
| Yes | 105 | (24.8) | 65 | (29.5) | 170 | (26.4) |
| No | 319 | (75.2) | 155 | (70.5) | 474 | (73.6) |

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects, BMI: Body mass index.
*Pre-diabetes comorbidity as evaluated by investigator
#Pre-diabetes comorbidity as Pre-diabetes (NICE)
Pre-diabetes (NICE) - refer to the NICE definition of high risk of diabetes, i.e. 5.5 mmol/L =<
fasting plasma glucose =< 6.9 mmol/L or 6.0% =< HbA1c =< 6.4%.
Comorbidities list: pre-diabetes, dyslipidaemia, hypertension, coronary artery disease, cerebrovascular disease, obstructive sleep apnoea, reproductive system, liver disease, kidney disease, osteoarthritis, gout, asthma.

nn9536/nn9536-exploratory/heewe027

21AUG2024:22:49:56 - runsubgroups.sas/tdemogsum003.txt

Demographics and baseline characteristics - summary - subgroup: Baseline BMI >= 35 with >= 2 co-morbidities - full analysis set - STEP 1

| | Sema 2.4 mg N | (%) | Placebo N | (%) | Total N | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Obstructive sleep apnea | | | | | | |
| N | 424 | ( 100) | 220 | ( 100) | 644 | ( 100) |
| Yes | 110 | (25.9) | 47 | (21.4) | 157 | (24.4) |
| No | 314 | (74.1) | 173 | (78.6) | 487 | (75.6) |
| Asthma or chronic obstructive pulmonary disease | | | | | | |
| N | 424 | ( 100) | 220 | ( 100) | 644 | ( 100) |
| Yes | 85 | (20.0) | 49 | (22.3) | 134 | (20.8) |
| No | 339 | (80.0) | 171 | (77.7) | 510 | (79.2) |
| Nonalcoholic fatty liver disease | | | | | | |
| N | 424 | ( 100) | 220 | ( 100) | 644 | ( 100) |
| Yes | 59 | (13.9) | 37 | (16.8) | 96 | (14.9) |
| No | 365 | (86.1) | 183 | (83.2) | 548 | (85.1) |
| Polycystic ovarian syndrome | | | | | | |
| N (Females) | 292 | ( 100) | 168 | ( 100) | 460 | ( 100) |
| Yes | 31 | (10.6) | 17 | (10.1) | 48 | (10.4) |
| No | 261 | (89.4) | 151 | (89.9) | 412 | (89.6) |
| Coronary artery disease | | | | | | |
| N | 424 | ( 100) | 220 | ( 100) | 644 | ( 100) |
| Yes | 21 | ( 5.0) | 9 | ( 4.1) | 30 | ( 4.7) |
| No | 403 | (95.0) | 211 | (95.9) | 614 | (95.3) |
| Number of comorbidities* | | | | | | |
| N | 424 | ( 100) | 220 | ( 100) | 644 | ( 100) |
| 0 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 1 | 60 | (14.2) | 38 | (17.3) | 98 | (15.2) |
| 2 | 152 | (35.8) | 66 | (30.0) | 218 | (33.9) |
| 3 | 110 | (25.9) | 66 | (30.0) | 176 | (27.3) |
| 4 | 54 | (12.7) | 26 | (11.8) | 80 | (12.4) |
| >=5 | 48 | (11.3) | 24 | (10.9) | 72 | (11.2) |
| Number of comorbidities# | | | | | | |
| N | 424 | ( 100) | 220 | ( 100) | 644 | ( 100) |
| 0 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 1 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 2 | 170 | (40.1) | 89 | (40.5) | 259 | (40.2) |
| 3 | 133 | (31.4) | 65 | (29.5) | 198 | (30.7) |
| 4 | 62 | (14.6) | 34 | (15.5) | 96 | (14.9) |
| >=5 | 59 | (13.9) | 32 | (14.5) | 91 | (14.1) |

N: Number of subjects, %: Percentages are based on number of subjects, BMI: Body mass index.
*Pre-diabetes comorbidity as evaluated by investigator
#Pre-diabetes comorbidity as Pre-diabetes (NICE)
Pre-diabetes (NICE) - refer to the NICE definition of high risk of diabetes, i.e. 5.5 mmol/L =<
fasting plasma glucose =< 6.9 mmol/L or 6.0% =< HbA1c =< 6.4%.
Comorbidities list: pre-diabetes, dyslipidaemia, hypertension, coronary artery disease, cerebrovascular disease, obstructive sleep apnoea, reproductive system, liver disease, kidney disease, osteoarthritis, gout, asthma.

# Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med diett og livstilsintervensjon. DMPs 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. Kilder for alder er STEP-1 studien.
2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALYs_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre[14]. 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)[15] . Tabellen under 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 helse livskvalitetsvekt 0.913 for en gjennomsnittlig 50 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 50-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 0,846 /0,913 = 0,93.
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).
5) $APT = QALYs_A - P_A$

**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[6] og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.
DMP har oppdatert livskvalitetsvektene[16] for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al [17]. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige[18], men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)[19].

[14] SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode.
[15] 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.
[16] Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.
[17] 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.
[18] 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.
[19] Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

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* (40), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70[20] (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt[21] av rådata fra Stavem et al[22]. 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[23]. DMP 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).

[20] 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 DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

[21] I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

[22] Stavem- personlig kommunikasjon

[23] Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig 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.

Konig 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 27. Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning.

| Age | Expected remaining QALYs | HSUV | Age | Expected remaining QALYs | HSUV | Age | Expected remaining QALYs | HSUV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **0** | 70,7 | 0.926 | **36** | 38,5 | 0.870 | **72** | 11,4 | 0.808 |
| **1** | 69,9 | 0.926 | **37** | 37,6 | 0.870 | **73** | 10,8 | 0.808 |
| **2** | 69,0 | 0.926 | **38** | 36,8 | 0.870 | **74** | 10,1 | 0.808 |
| **3** | 68,1 | 0.926 | **39** | 35,9 | 0.870 | **75** | 9,5 | 0.808 |
| **4** | 67,2 | 0.926 | **40** | 35,1 | 0.870 | **76** | 9,0 | 0.808 |
| **5** | 66,2 | 0.926 | **41** | 34,3 | 0.846 | **77** | 8,4 | 0.808 |
| **6** | 65,3 | 0.926 | **42** | 33,4 | 0.846 | **78** | 7,8 | 0.808 |
| **7** | 64,4 | 0.926 | **43** | 32,6 | 0.846 | **79** | 7,3 | 0.808 |
| **8** | 63,5 | 0.926 | **44** | 31,8 | 0.846 | **80** | 6,7 | 0.808 |
| **9** | 62,5 | 0.926 | **45** | 31,0 | 0.846 | **81** | 6,2 | 0.730 |
| **10** | 61,6 | 0.926 | **46** | 30,2 | 0.846 | **82** | 5,8 | 0.730 |
| **11** | 60,7 | 0.926 | **47** | 29,4 | 0.846 | **83** | 5,4 | 0.730 |
| **12** | 59,8 | 0.926 | **48** | 28,6 | 0.846 | **84** | 5,0 | 0.730 |
| **13** | 58,9 | 0.926 | **49** | 27,8 | 0.846 | **85** | 4,6 | 0.730 |
| **14** | 57,9 | 0.926 | **50** | 27,0 | 0.846 | **86** | 4,2 | 0.730 |
| **15** | 57,0 | 0.926 | **51** | 26,2 | 0.811 | **87** | 3,9 | 0.730 |
| **16** | 56,1 | 0.926 | **52** | 25,4 | 0.811 | **88** | 3,6 | 0.730 |
| **17** | 55,2 | 0.926 | **53** | 24,7 | 0.811 | **89** | 3,3 | 0.730 |
| **18** | 54,3 | 0.926 | **54** | 23,9 | 0.811 | **90** | 3,0 | 0.730 |
| **19** | 53,4 | 0.906 | **55** | 23,2 | 0.811 | **91** | 2,8 | 0.730 |
| **20** | 52,5 | 0.906 | **56** | 22,5 | 0.811 | **92** | 2,5 | 0.730 |
| **21** | 51,6 | 0.906 | **57** | 21,7 | 0.811 | **93** | 2,3 | 0.730 |
| **22** | 50,7 | 0.906 | **58** | 21,0 | 0.811 | **94** | 2,1 | 0.730 |
| **23** | 49,8 | 0.906 | **59** | 20,3 | 0.811 | **95** | 2,0 | 0.730 |
| **24** | 48,9 | 0.906 | **60** | 19,5 | 0.811 | **96** | 1,8 | 0.730 |
| **25** | 48,0 | 0.906 | **61** | 18,8 | 0.811 | **97** | 1,7 | 0.730 |
| **26** | 47,2 | 0.906 | **62** | 18,1 | 0.811 | **98** | 1,6 | 0.730 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **27** | 46,3 | 0.906 | **63** | 17,4 | 0.811 | **99** | 1,5 | 0.730 |
| **28** | 45,4 | 0.906 | **64** | 16,7 | 0.811 | **100** | 1,3 | 0.730 |
| **29** | 44,5 | 0.906 | **65** | 16,0 | 0.811 | **101** | 1,3 | 0.730 |
| **30** | 43,6 | 0.906 | **66** | 15,3 | 0.811 | **102** | 1,1 | 0.730 |
| **31** | 42,7 | 0.870 | **67** | 14,6 | 0.811 | **103** | 1,1 | 0.730 |
| **32** | 41,9 | 0.870 | **68** | 14,0 | 0.811 | **104** | 1,0 | 0.730 |
| **33** | 41,0 | 0.870 | **69** | 13,3 | 0.811 | **105** | 0,7 | 0.730 |
| **34** | 40,2 | 0.870 | **70** | 12,6 | 0.811 | **106** | 0,4 | 0.730 |
| **35** | 39,3 | 0.870 | **71** | 12,0 | 0.808 | | | |

# Appendiks 4: T2DM risikoligninger

**1. QDiabetes-ligningen (UK):**
QDiabetes bruker en **Cox proporsjonal hasards risiko-modell** for å kalkulere 10-års hasard risiko for T2DM. Risikofaktorene som inngår i ligningen, er:

**Inkluderte variabler:**

- **Alder:** 25-84 år.
- **BMI:** 20-40 kg/m² (verdier over 40 behandles som 40).
- **HbA1c:** Glykerte hemoglobinnivåer (42-47 mmol/mol for "høy risiko", <42 mmol/mol for "moderat risiko").
- **Familiehistorie:** Diabetes i nærmeste familie.
- **Røyking:** Status (ikke-røyker, tidligere røyker, lett, moderat eller tung røyker).
- **CVD:** Tidligere kardiovaskulær sykdom (hjerteinfarkt, slag, etc.).
- **Etnisitet:** 9 kategorier (f.eks. hvit, asiatisk, svart, etc.).
- **Medisiner:** Bruk av statiner, kortikosteroider eller antipsykotika.
- **Andre faktorer:** Gestasjonsdiabetes, polycystisk ovariesyndrom, hypertensjon (behandlet), psykiske lidelser (bipolar lidelse, schizofreni), læringsvansker og materielle levekår (målt med Townsend-deprivasjonsindeks).

**Ligningens struktur:**

- Risikoen beregnes ved hjelp av regresjonskoeffisienter som kvantifiserer effekten av hver risikofaktor (individuelt og i interaksjon med andre faktorer).
- Resultatet er en **10-års risiko**, som kan justeres til kortere eller lengre tidshorisonter ved hjelp av en standardformel:
- $1 - (1 - probability_{t\_orginal})^{\frac{t\_new}{t\_orginal}}$

**2. Framingham Offspring-ligningen (US):**
Framingham Offspring bruker en **logistisk regresjonsmodell** for å kalkulere 8-års risiko for T2DM. Risikofaktorene som inngår i ligningen, er:

**Inkluderte variabler:**

- **Alder:** 45-65 år (risiko endrer seg ikke for alder over 65).
- **BMI:** 20-30 kg/m² (verdier over 30 behandles som 30).
- **Familiehistorie:** Diabetes i nærmeste familie.
- **Blodtrykk:** Systolisk (>130 mmHg) eller diastolisk (>85 mmHg) blodtrykk, eller bruk av blodtrykksmedisiner.
- **HDL-kolesterol:** <40 mg/dL hos menn eller <50 mg/dL hos kvinner.
- **Triglyserider:** ≥150 mg/dL.
- **Fastende glukose:** 100-126 mg/dL (indikator for prediabetes).

**Ligningens struktur:**

- Ligningen er basert på en logistisk funksjon:
- $\text{T2DM 8 yrs probability} = 1/(1 + e^{-z})$ , $z = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \cdots + \beta_k x_k$
- **regresjonskoeffisientene** (β) representerer effekten av hver risikofaktor og (x )-verdiene er de tilsvarende verdiene for risikofaktorene.
- For eksempel:
    - **Intercept:** -5.517 (grunnverdi uten risikofaktorer).
    - **BMI ≥ 30:** +0.92.
    - **Fastende glukose 100-126 mg/dL:** +1.98 (sterk indikator for risiko).

- Risikoen for 8 år kan også justeres til kortere tidshorisonter med samme standardformel som QDiabetes.

# Vedlegg 1: Brukerinnspill

*Skjemaet skal brukes ved innspill til metodevurderinger i DMP. Metodevurderinger er en del av grunnlaget for beslutning om offentlig finansiering av legemidler i Norge.*
*Vi ønsker innspill fra bruker- og pasientforeninger til våre metodevurderinger/helseøkonomiske analyser, og tar kontakt med foreninger i saker der vi ser det vil være nyttig. Foreningen involverer sine medlemmer og sender sine innspill samlet via dette skjemaet. På grunn av personvern kan vi ikke motta innspill direkte fra enkeltpasienter eller pårørende. Innspill fra foreningene kan heller ikke inneholde opplysninger som identifiserer enkeltpersoner.*

*Svar på de spørsmålene som er relevante for organisasjonen.*

***1) Hvilket legemiddel eller medisinsk utstyr og sykdom/diagnose gjelder innspillet?***
*Wegovy*

***2) Hvilke informasjonskilder er innspillet i dette skjemaet basert på?***
*(For eksempel personlige erfaringer fra foreningens medlemmer, forskning, legemiddelfirma, medieoppslag eller annet. Utdyp gjerne hvordan dere har innhentet erfaringene.)*
*Personlige erfaringer fra medlemmer gjennom digitalt innspillsmøte, samt innspill fra andre som har tatt kontakt med oss med brukererfaring. Vi har lagt ut et innlegg på vår Facebookside med ønske om innspill på spm 4 og 5, enten via mail eller PM og fått respons på dette. Dessuten har vi støttet oss på funn gjort i kliniske studier samt medieoppslag knyttet til medikamentell støttebehandling av fedme generelt, og Wegovy spesielt. I tillegg har vi hatt kontakt med pasientorganisasjonene Norsk lymf- og lipødemforbund (NLLF) samt Rådgivning om spiseforstyrrelser (ROS) og Spiseforstyrrelsesforeningen (SPISFO).*

***3) Vi ønsker informasjon om hvordan pasienter opplever sykdommen/tilstanden og hvordan det er å leve med denne.***
*Å leve med overvekt og fedme er en individuell opplevelse, der noen sier det ikke påvirker dem, mens andre opplever det som en stor byrde som begrenser deres livskvalitet daglig. Variasjonen handler mye om hvilken grad av overvekt det er snakk om, hvor lenge man har hatt det, forekomst av komorbide tilstander, hvilke erfaringer man har med ulike intervensjoner for å bedre helsen, samt hvilke ressurser man har for å håndtere sykdommen. Ressurser handler både om egen helsekompetanse, opplevd støtte i familie/annet nettverk, økonomi og erfaringer med helsevesenet.*
*Vår vurdering er like fullt at det store flertallet av de som lever med overvekt og fedme ønsker hjelp til bedre helse, både gjennom vektreduksjon og bedring av andre parameter som blodtrykk, blodsukker, bevegelighet og et liv der kroppen ikke kommer i veien for livet.*
*Forskning dokumenterer at overvekt og fedme er forbundet med en rekke helsemessige utfordringer, knyttet til både fysisk, psykisk og sosial helse. I takt med økende grad av overvekt øker risikoen for en rekke andre sykdommer, som diabetes type 2, kreft, kardiovaskulær sykdom, samt plager knyttet til muskel-/skjelett. Disse tilstandene kan være livstruende og krever ofte omfattende behandling. Dette er viktig når man skal si noe om sykdomsbyrden, og forutsettes kjent.*
*Overvekt kan også føre til søvnproblemer, som søvnapné, hvor pusten stopper og starter gjentatte ganger i løpet av natten. Dette kan føre til dårlig søvnkvalitet og tretthet på dagtid, noe som igjen kan påvirke både arbeidsevne og livskvalitet.*

*Metabolske problemer som insulinresistens og type 2 diabetes er også vanlige blant mennesker som lever med overvekt. Disse tilstandene krever ofte livslang behandling og kan føre til alvorlige helsekomplikasjoner hvis de ikke håndteres riktig.*

*Hormonelle ubalanser kan også oppstå, spesielt hos kvinner, og kan påvirke menstruasjonssyklusen og fertiliteten. Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) er en tilstand som ofte er forbundet med overvekt og kan føre til uregelmessige menstruasjoner, akne og økt hårvekst.*

*Også psykisk helse påvirkes. Mange som lever med overvekt opplever psykiske helseproblemer som depresjon, angst og lav selvfølelse. Dette kan skyldes både kroppens fysiske tilstand og samfunnets stigma og diskriminering mot mennesker med overvekt. Sosial isolasjon er også vanlig, da mange unngår sosiale situasjoner av frykt for å bli dømt eller latterliggjort.*

*Vi vil særlig fremheve byrden av bevisst og ubevisst stigmatisering og diskriminering. Dette rammer mennesker som lever med overvekt, både i personlige og profesjonelle relasjoner, alt fra barndommen av og gjennom hele livsløpet.*
*Barn risikerer å bli mobbet av jevnaldrende, både i barnehage og på skolen. Dessverre ser vi også at voksne i skole/barnehage kan ha et ubevisst forhold til at barn med store kropper kan ha særskilte utfordringer, som kan medføre at barna/ungdommene opplever utfordrende situasjoner i undervisning der kroppen brukes som konkretiseringsmateriell eller ledd i undervisningen. Dette kan feks være at man i arbeid med måleenheter blir satt til å måle omkrets på ulike kroppsdeler, for så å summere. Barn vil gjerne sammenligne selv om dette ikke er en del av oppgaven. Det kan også være oppgaver der det å ha en stor kropp fører til at ingen vil samarbeide med deg, feks når man skal kjøre trillebår eller bære hverandre på ryggen. Det at ingen vil jobbe med deg eller at du på andre måter får bekreftet at du er utenfor normen gjør at man lett føler utenforskap. Vi vet også at mennesker med store kropper diskrimineres i arbeidslivet, det være seg i fht det å faktisk bli vurdert for stillinger, hvordan kompetansen blir vurdert og konsekvensene dette får for lønnsplassering og avansementsmuligheter.*
*Om summen av slike erfaringer blir stor nok kan det bidra til internalisert skam som hindrer en i å ha tro på egne rettigheter og ferdigheter, som igjen får konsekvens for hvilke krav og forventninger en har til partner/ektefelle, samt utdanning, yrkesliv, samfunnsdeltagelse og reell mulighet for det vi enkelt kan oppsummere som et godt liv.*
*Dessverre er det også grundig dokumentert at vektstigma forekommer i helsevesenet. Dette får konsekvenser både i fht utredning og behandling for mennesker som lever med overvekt og fedme, også når de søker helsehjelp som ikke er relatert til overvekt/fedme. Dessverre viser det seg at vektstigma fører til at den store kroppen kan stenge for legens kliniske blikk, slik at sykdom ikke blir diagnostisert, og derfor heller ikke behandlet. Mange kan også fortelle om hvordan helsepersonell kommer med nedlatende kommentarer og setter dem i nedverdigende situasjoner under konsultasjoner. Dette fører i noen tilfeller til at mennesker med store kropper i neste runde vegrer seg for å søke helsehjelp, og slik går rundt med udiagnostiert og ubehandlet sykdom. Dette stigmaet kan også føre til internalisert stigma slik bidra til psykiske lidelser som spiseforstyrrelse, angst og depresjon.*
*Mange med overvekt gruer seg til alderdommen, da de ser for seg et økende hjelpebehov, og er redd for at de ikke får den helsehjelpen de trenger, og at de skal bli sett på som en ekstra byrde i fht eldre uten overvekt.*
*Vi ønsker å poengtere at selv om vi skriver om hvordan det er å leve med overvekt for barn, er det ikke ensbetydende med at vi anbefaler medikamentell støttebehandling av fedme hos barn. Se svar på spørsmål 17 når det gjelder hvem vi mener kan ha særlig nytte av behandling.*

***4) Hvordan påvirker sykdommen/tilstanden pasientens eller brukernes daglige liv?***
*(For eksempel vansker med å utføre daglige gjøremål, fysiske og sosiale begrensninger, emosjonelle eller psykologiske aspekter, eller hvordan sykdommen/tilstanden påvirker livskvaliteten.)*
*Overvekt kan manifsteres på ulike måter; noen har stor grad av bukfedme, andre kan ha lipødem som en del av sin overvekt, med hovedtyngden av sin overvekt fordelt på ben, hofter/sete og armer, mens andre har det jamt fordelt over hele kroppen. Felles for alle vil ofte være at det er tyngre å bevege seg enn for en uten overvekt. Dette kan handle om at overvekten kommer i veien for å bøye seg, at kroppen er så tung at muskler og skjelett utsettes for så stor belastning av det utvikler seg slitasjeplager, at smerter knyttet til lipødemet gjør det utfordrende å bevege seg.*
*Utfordringer og begrensninger knyttet til det å bevege seg kan påvirke alt fra yrkesdeltakelse til det å ha et sosialt liv som innebærer ferier feks med deltagelse på festivaler og markeder, til de som har utfordringer knyttet til det å komme seg inn/ut av seng, personlig hygiene, på-/avkledning og dagliglivets gjøremål. Mange forteller at de opplever å bli lett andpustne og kjenner det utfordrende både i fht følelsen av å ikke å få nok luft, samt skam over at andre hører de puster tungt og derfor kvier seg for det å leve et aktivt liv der fysisk aktivitet inngår som en del av hverdagen. Det samme gjelder for tendensen til å svette lett og uro for at folk skal tenke at man slurver med personlig hygiene.*

*Svært mange utvikler et anstrengt forhold til mat, der maten veksler på å være bestevenn og fiende, særlig gjelder dette gruppen med overspisingslidelse. Dette gjør det for mange vanskelig å spise sammen med andre, samt skape stort stress rundt situasjoner der mat er et tema, direkte eller indirekte, det være seg i reklamer, spisepause på jobb, selskaper og på handletur for å nevne noe. Mange opplever manglende forståelse og støtte fra familie/partner, fordi hverken de eller de i nære relasjoner har kunnskap om at den med oversgpisingslidelse faktisk har en psykisk sykdom. Om man tror den økende vekten og overspisingsepisoder skyldes manglende selvkontroll gir det et helt annet utgangspunkt for å forstå situasjonen enn om en vet og forstår at det er et symptom på sykdommen. Konsekvensen av dette er at mange med oversgpisingslidelse opplever at pårørende sier ting de opplever triggende og slik bidrar til økning av symtomtrykk, overspisingsepisoder og økende vekt. Mange forteller om sure oppstøt i etterkant av måltider, uten at det er snakk om overspising. Mange forteller også at de etter hvert opplever konstant sult og sjelden føler seg mett mer enn kort tid etter et måltid.*
*Det å ha en stor kropp kan også medføre utfordringer knyttet til feks reise og størrelse på sete og sikkerhetsbelte. Dessuten kan det være utfordrende på feks kino, café, restaurant og venterom hos ulike tilbydere av tjenester som frisør, fysioterapeut, tannlege og lege, der det ofte er relativt spinkle plaststoler i ventesonen, eller behandlingsstolen er smal. Mange har også erfart at legen ikke har adekvat utstyr til å måle blodtrykk, midjemål og veie pasienten; mansjett, målebånd og vekt er ikke dimensjonert for store mennesker. Det samme kan ofte sies om kundetoaletter og prøverom, samt stoler som sette frem på foreldremøter i barnehage og småskole.*
*Vi har valgt å sitere deler av noen av de innspillene vi fikk da vi henvendte oss til medlemmer og følgere, for å eksemplifisere det stresset svært mange av mennesker som lever med overvekt opplever:*
*«Hei- jeg ønsker å skrive litt om mitt liv som overvektig-til tross for at ingen kurer er uprøvd. Det eneste som hjalp meg var Saxenda og senere Wegovy- men jeg har ikke råd å kjøpe det lenger. Sluttet brått, da kom 'ulvehunger 'og vekta stiger igjen. Tenk om jeg ,77 år gammel enke- kunne få oppleve å fortsette å gå ned i vekt før min dødsdag! Kommer den ikke på 'blått 'snart er håpet for meg over. Uendelig trist.»*

*«Jeg hadde veldig høyt blodtrykk og gikk på 2 medisiner for dette daglig. Men enda ble ikke blodtrykket akseptabelt. Og da fikk jeg beskjed om at jeg var i faresonen for både slag og hjerteinfarkt. Jeg har som de fleste andre i lik situasjon prøvd det meste av kurer. Jeg har prøvd Grete Rhode, lavkarbo, knekkebrødkuren mm Men jeg klarte ikke å ta kontroll over vekten. Psyken min ble dårlig av å oppleve alle de nederlagene, og av å være redd for å få slag eller hjerteinfarkt. Og det i ganske ung alder. Jeg fikk til sist prøve Ozempic noe som gjorde livet mitt mye bedre. Vekten gikk ned med 34 kg i løpet av 1,5 år*

*Helsen min ble mye bedre. Blodtrykket ble fint. Og jeg hadde ikke lengre lettere enn de fleste andre for å pådra meg slag eller hjerteinfarkt. Gleden ved bevegelse kom tilbake. Psyken ble bra igjen. Endelig mestret jeg livet.*

*Da jeg ikke lengre fikk Ozempic på resept gikk jeg over til Wegovy da det var litt rimeligere. Og ikke minst tilgjengelig. Men dessverre ble det alt for kostbart for min økonomi å fortsette. Så nå er jeg på tur opp i både blodtrykk og vekt igjen. Og er dypt fortvilet over situasjonen. Jeg har helt normal inntekt Kjenner flere som har anledning til å kjøpe sprøytene, og som holder vekten på et fint nivå. Føles ikke bra å ikke kunne prioritere sprøytene. Det hadde vært bra for meg både psykisk og fysisk»*

*«Livskvalitet er i kjelleren.*
*Jeg er så tung at artrosen forverres. Kan nesten ikke gå. Trening er utelukket da orket er totalt fraværende. Har også sluttet med alle hobbyene og å treffe venner, å delta på sosiale aktiviteter eller lag/forening/frivillig arbeid, kan ikke gjøre husarbeid, matlaging osv.*

*Hva som kom først av høna eller egget er uvisst. Lider av mange helseutfordringer, men om fedme kom først eller noen av plagene vet jeg ikke.*
*Behandlingstilbud består av fastlege som skriver resept på rådyr medisin. Underliggende faktorer forbli ubehandlet.»*

***5) Hvordan påvirker sykdommen/tilstanden dagliglivet til pårørende?***
*(For eksempel hvordan pårørende må bidra med pleie, omsorg og annen oppfølging, og hvordan dette påvirker pårørendes eget liv.)*

*I de tilfeller der overvekten har ført til pleiebehov kan dette omfatte alt fra det å trenge hjelp til å legge seg/stå opp til personlig hygiene som vask, tørk, toalettassistanse, sårstell (feks intertrigo) og klipp av tånegler for å nevne noe. For mange er overvekten så forbundet med skam at de i det lengste utsetter å be om hjelp selv om de på grunn av funksjonsnivået ville hatt rett på det. Frykten for å bli møtt av moralisme, fordømmelse og i verste fall latterliggjøring gjør at mange ikke ber om hjelp, fordi de har tidligere negative erfaringer med helsevesenet, og fordi de tenker at de er skyld i helseplagene selv. Dersom den som lever med overvekt har store forflytningsvansker vil det bli en økt byrde for pårørende i fht dagliglivets gjøremål som innkjøp, det å lage mat samt renhold og vedlikehold. I tillegg kan det føre til at pårørende må ta større ansvar for deltakelse på feks foreldremøter og følge event barn - eller foreldre/svigerforeldre til ulike helseavtaler.*
*Også her vil vi sitere fra noen av innspillene vi har fått:*
*«Min mann må gjøre alt i heimen og mye mer. Han må kjøre meg enda jeg har kjørt bil i over 50år og er fortsatt like god sjåfør. Jeg klarer ikke gå fra parkering til målet. Kan ikke ta buss heller pga veien til og fra busstopp. Må stadig avlyse planlagte aktiviteter også. Det drar humøret i hele familien ned.»*

*«Vi har ett stort omsorgstrykk i familien pga flere diagnoser. Vi får blant annet fortsatt forhøyet hjelpestønad, selv om barna nå er voksne Det er jeg som stort sett har organisert oppfølgingen i 30 år. De siste 10 årene har imidlertid far i huset (som selv har helseutfordringer) måtte ta over mye av den fysiske biten som møtevirksomheten med div hjelpeinstanser/skoler, følge opp barna hjemme og til aktiviteter, husarbeid, handling og matlaging som jeg tidligere har kunnet bidra med. Jeg klarer heller ikke være med på mange felles aktiviteter med barn og barnebarn. Jeg vil si at om overvekten min reduseres med 20 kilo, vil det være veldig sannsynlig at jeg kan øke min aktivitet på alle områder.»*

*Når det gjelder mennesker med overvekt og oversgpisingslidelse kjenner vi lite til hvordan det er å være pårørende for denne gruppen, da disse i liten grad søker støtte hos bruker-/pasientorganisasjonene. De vil derfor ofte ikke vite at den de er pårørende til har en psykisk sykdom som er med på å bidra til overvekten og derfor heller kjenne på irritasjon og frustrasjon for at den de er pårørende til ikke bare «skjerper seg».*

***6) Beskriv plagene sykdommen/tilstanden gir som det er spesielt viktig å redusere eller håndtere?***
*(For eksempel plager som er spesielt merkbare på livskvaliteten og dagliglivet som påkledning, spising, intimitet, evne til å gå på skole/jobb, fysisk og sosial aktivitet).*
*Det er vanskelig å skulle prioritere, da opplevelsen er så individuell, men vi har etter innspill og drøftinger landet på dette: Vektreduksjon i seg selv vil for en stor andel av plagene vi har gjort rede for innledningsvis, kunne være et viktig bidrag til bedre helse. Særlig vil vi nevne de konsekvensene som kan føre til økt sykdomsbyrde gjennom komorbide tilstander som kan føre til forkortet levetid.*
*Videre vil vi fremheve at vektreduksjon for mange vil føre til økt livskvalitet gjennom redusert stigma, bedre helse, redusert behov for hjelp, både på kort og lang sikt. Pleietrengende personer som har tunge kropper kan bli en belastning for de som pleier dem, det finnes eksempler på mennesker som har fått avslag på bistand fordi de ansees som for tunge; arbeidsmiljøsituasjonen til de ansatte ansees som ikke i samsvar med de rettigheter de etter Arbeidsmiljøloven har ved håndtering av så tunge brukere.*
*Å forebygge utenforskap er også et prioritert område. Barn som blir mobbet står i fare for å utvikle dårlig selvfølelse og selvtillit, som igjen kan få konsekvenser for videre utdanning og yrkesdeltagelse, samt personlige relasjoner-*

***7) Er det grupper av pasienter som spesielt har vanskeligheter med å håndtere sykdommen/tilstanden?***
*(For eksempel grupper som kvinner, menn, barn, unge voksne, eldre, personer med funksjonshemming, etniske grupper, vanskeligstilte, minoriteter. Utfordringer de står overfor som f.eks. ta vare på familie, håndtere tilstanden i tillegg til andre tilstander/sykdommer, tilgang til behandling, sosialt stigma.)*
*Vi vet at lav sosioøkonomisk status øker risikoen for å utvikle overvekt. Vi erfarer også at svært mange opplever dyrtiden som en tilleggsbelastning, da sunne matvarer har økt veldig i pris. For mennesker som lever på supplerende sosialstønad er det ikke justert for at man skal velge sunne varer, så mange forteller at det blir billige og usunne varer. Det er ikke kunnskap og behov som avgjør hva du tar med deg hjem fra butikken, det er hva du kan betale for. For denne gruppen er det håpløst å skulle finansiere medikamentell støttebehandling på egen regning gjennom hvit resept.*
***D**e som strever med spiseforstyrrelse/ overspisingslidelse, er en svært sårbar gruppe. En årsak til at det er så vanskelig å håndtere sykdommen er at det er kun behandlingen av overvekten og*

*vektnedgang som er i fokus, og ikke selve roten til problemet (f.eks. da en spiseforstyrrelse). Det blir ekstremt tøft å håndtere en overvekt om man ikke får den hjelpen man trenger knyttet til det som muligens har forårsaket den, eller opprettholder den.*

*En annen gruppe vi særskilt vil nevne er de som er prisgitt de som er rundt dem, vi tenker her på mennesker som lever i bolig eller institusjon på grunn av hjelpebehov. Dette kan både være kognitive fuksjonsvariasjoner eller hjelpebehov knyttet til fysisk fungering. Vi har fått mange fortellinger om ungdommer som legger veldig på seg etter at de flytter hjemmefra og inn i tilrettelagt botilbud. Vi har beretninger der den som er på botrening går opp 1 kg i uka, fordi selvbestemmelsen trumfer alt. Vi mener imidlertid at selvbestemmelse ikke utelukker muligheten (og retten) til veiledning og tilrettelegging. Dette forutsetter imidlertid både kompetanse og ressurser, noe som ikke alltid er der i tilstrekkelig grad. Folk vil gjerne det beste, og vi har mange eksempel på at mat sees. På som trøst og trivsel, så det blir kosemat som vafler og godter hver dag.*

*Når overvekten blir stor nok er det noen som blir tilbudt fedmekirurgi, men det krever struktur og kunnskap for å da få i deg riktig næring. Om oppfølging i bolig har ført til et vektproblem mener vi det ikke kan løses ved fedmekirurgi. Risikoen for å løse et problem ved å gi den det gjelder ett eller flere nye er stor.*

*Igjen vil vi sitere et innspill:*
*«En vernepleier skal ta vare på sin pasient slik at livet blir så godt som mulig, det betyr desverre de fleste steder at det blir lørdag hele uka, så... godt som mulig fører da til vektoppgang, diabetes2, ingen energi til aktivitet, vonde hofter og knær, hjerte kar sykdommer, de kosestund ihjel! Istedenfor å sørge for et godt liv så taes leveår fra de, gjør da helsevesenet den jobben som trengs. Underbemanning, tid, medmenneskelighet og fortvilelse.»*

*Så har vi gruppen med mennesker som har gjennomgått fedmekirurgi, men enten ikke responderer veldig på den, eller går opp igjen etter noen år. Disse kjenner ofte på enorm skam; de har benyttet det som i mange år har vært ansett som siste utvei, bare for å mislykkes der også. Veldig ofte klandrer disse seg selv, og har lav eller liten forståelse for at dette også har noe abc sin forklaring i sykdommens natur; den er kronisk og tilbakevendende.*

*Vi ser også at kvinner i og etter overgangsalder strever mer med å både holde en lavere vekt og gå ned igjen etter eventuell vektoppgang.*

***8) Hvor godt håndterer pasientene sykdommen og symptomene med dagens behandling?***
*(De viktigste eksisterende behandlingstiltakene som brukes av pasienter med denne tilstanden og hvordan det gis (tablett, injeksjon, fysioterapi, sykehusbesøk, om det er hjemme/på sykehus, dosering og tilgjengelighet). Hvis det ikke er noen, oppgi dette.)*

*Alt for mange lever i stille skam med sine plager og tenker at de er skyld i dem selv (på grunn av at de igjen og igjen blir fortalt at det bare er å spise mindre og trene mer). Og fordi kroppen setter inn en rekke mottiltak så snart man begynner å gå ned i vekt, opplever mange livet enten som et evig stress rundt mat og kropp, eller resignerer helt. Ingen av delene er godt for den psykiske helsa.*

*Dagens behandling består av levevauneinjtervensjon, enten hos fastlegen eller i spesialisthelsetjenesten. Tilbakemeldingene på hvordan dette oppleves varierer, men det store flertall savner fokus på den psykiske helsa som en del av opplegget. Svært mange opplever det tungt og smertefullt med trening, og kjenner på skam og mismot av den grunn.*

*«Jeg er i ekstremt dårlig form, men det er altfor tungt for meg å drive på med trening og aktivitet med denne overvekten. Jeg er derfor sterkt invalidisert for tiden. Ligger mye og må bruke rullestol når jeg skal ut. Det sier seg selv at ALL aktivitet blir lettere å utføre hvis man kvitter seg med 20-30 kilo dødvekt. Jeg er tidigere GBP-operert for snaut 15 år siden og har jo erfart hvilken stor forskjell vektnedgang gjør bare i dagliglivet med hus og barn. I dag klarer jeg ikke være i aktiv lek med barnebarna og har ikke krefter til noe mer enn det som er mest nødvendig av egenomsorg/familieomsorg. «*

***9) Hvilke bivirkninger/ulemper opplever dere at dagens behandling har?***
*(Eksempler: Utgifter for legemiddelet eller utstyr, legebesøk, reiseutgifter, utfordringer i arbeidslivet, vanskeligheter med å ta legemidlet, vanskeligheter eller sjenerende å bruke utstyret.)*

*Den største utfordringen er nok at pasientgruppen i liten grad opplever at det er et reelt behandlingstilbud som tar høyde for at dette er en kronisk og kompleks sykdom. Mange forteller om et behov for utredning og behandling av psykiske plager som en del av helsehjelpen, uten å bli møtt på dette. Ofte møter pasienten rådet «Spis mindre og tren mer», uten oppfølging på det å stå i endring over tid. Motivasjon handler om så mye mer enn evnen til å kunne følge en metode, det handler også om opplevde ressurser og barrierer, tidligere erfaringer med intervensjoner og støtte. Der pasienter med andre sykdommer får sympati når symptomene øker og man får tilbakefall, vil pasienter med overvekt ofte møtes med bebreidelser og forakt, både fra menig mann og dessverre også hos enkelte representanter i helsevesenet.*
*Fedmekirurgi har en rekke bivirkninger/ulemper som det blir stadig mer kunnskap om. Risikoen for problemer knytta til alkoholbruk, uforklarlige smerter i magen, store problemer med munnhelse, endret respons på smertestillende medikamenter og rusmidler, behov for tilskudd av vitaminer og mineraler resten av livet. En stor del av disse kostnadene må man bære selv, da det ikke alltid er så stor mangel at det utløser behov for legemidler på blå resept.*
*En ulempe ved konservativ behandling er at den i liten grad bidrar til et vekttap i den størrelsesorden mange av de som lever med overvekt og fedme ønsker. Noen av de som er på rehabiliteringsopphold forteller om «16 ukers helvete» i miniformat, der de trener på seg belastningsskader og lever under et regime som fremmer et forstyrret forhold til mat. Vi understreker at dette selvfølgelig ikke gjelder alle, men det er et urovekkende høyt antall som har negative erfaringer.*

***10) Hvilke forventninger har dere til det nye behandlingen (utstyret eller legemiddelet)?***
*(Hva bør behandlingen gi av effekter som pasientene ikke får med dagens behandling? Dette kan være effekter både på sykdom og symptomer, på funksjonsnivå og livskvalitet og betydning for pårørende.)*

***11) Har foreningen kontakt med brukere som har personlig erfaring med den nye behandlingen, for eksempel gjennom kliniske studier?***

*Nei, ikke gjennom kliniske studier, men direkte kontakt gjennom henvendelser, enten når vi har oppfordret til det, eller folk har spørsmål rundt virkningsmekanisme, rettigheter, resultater mm.*

***12) Hvilken nytte opplever dere at det nye legemidlet har sett i forhold til dagens standard behandling?***
*(Hvordan påvirkes selve sykdommen og symptomene? Hvordan påvirkes muligheten til å fungere i hverdagen, praktisk og sosialt? Gjør behandlingen at pasienten sjeldnere må ta tilleggsbehandling?)*

*Her vil vi sitere flere av innspillene vi har fått som er eksempler på at folk opplever at vektreduksjon og dempet apetitt bidrar til at dagliglivets gjøremål blir enklere, at det blir lettere å følge opplegg for livstilsendring, og at forholdet til mat normaliseres.:*

*-«Først og fremst at vi får et hjelpemiddel. Overvekt setter begrensninger i dagliglivet og står i veien for mange aktiviteter, på alle arenaer. Det er voldsomt stigma å slite med overvekt og bare slippe det har en ekstrem psykisk betydning. Den gir raske resultater, og den gjør det lettere å kontrollere vekta over tid.»*
*«Gjør det lettere å forholde seg til helseoppleggene. De bedrer andre lidelser som kommer i kjølvannet av vekta. Muskel og skjelett, blodtrykk. Det er enkelt å ta og bivirkningene er langt mindre enn ved bruk at Mysimba og Xenical»*
*«Det er godt hjelpemiddel på lang sikt og etter å ha gjennomført behandling, og hindrer tilbakefall. Det siste mennesker som gjennomgår behandlingsopplegg trenger er nye nederlag. Og denne medisinen bidrar til å unngå dette. Fører til at man blir mindre sosialt isolert og kan delta på aktiviteter på lik linje med alle andre. Sunnere og mer naturlig forhold til mat. «*

***13) Hvilke bivirkninger mener dere det nye behandlingen har?***
*Mange rapporterer om bivirkninger knyttet til kvalme og enten forstoppelse eller diaré. Noen opplever også hypoglykemi. Noen forteller om forbigående depressiv følelse, noen svært få om så tunge tanker at de valgte å avbryte behandlingen. Andre mener bivirkningene er til å leve med. Vi tar med noen innspill vi har fått her også:*
*«Det fucka til hele følelseslivet mitt, ikke så rart, de roter jo med belønningssystemet»*
*«Jeg sliter med å se ulemper. Overvektige som har prøvd det meste tåler bivirkningene fordi nytten er større enn plagene som eventuelt følger.»*

*«Må man betale dette selv blir det altfor kostbart. For dette kommer på toppen av andre helserelaterte kostnader til for eksempel trening annen behandling etc... Lavinntekstsgruppene har ikke økonomi til å bære slike kostnader. «*
*«Konsekvensene av kostnadene blir fort for mennesker med svak økonomi at de de må gi avkall på sosiale aktiviteter etc…. «*
*«Høye kostnader vil også føre til at mange vil avbryte når effekten går ut, fordi mange ikke forstår at man når platåer og vekta før eller siden vil sette seg på et nytt nivå. Da er det mange som gir opp. Det ser man tydelig på diskusjonsforumene knyttet til denne medisinen på Facebook «*
*» Medisinen må ikke brukes som en qvixfix, for det er den ikke!»*

***14) Hvilke praktiske fordeler har den nye behandlingen?***
*(For eksempel kortere reisevei for å få behandling, enklere å ta legemidlet, reduserte utgifter til legemidler, muligheter til å delta i arbeidslivet)*
*Medisinen er enkel å ta, pasienten kan gjøre dette etter å ha fått opplæring. Om den har ønsket effekt uten for mange bivirkninger vil pasienten med stor sannsynlighet øke sine muligheter for et aktivt liv og bedre helse.*

***16) Hvilke praktiske ulemper har dem nye behandlingen?***
*(Eksempler: Legemiddelutgifter, reiseutgifter, utfordringer i arbeidslivet, vanskeligheter med å ta legemidlet, smertefull behandling).*
*Dersom man får store plager med fordøyelsen eller hypoglukemi er det en mulighet for at dette vil gi opplevelsen av redusert livskvalitet. Når man slutter er det mange som forteller om at de får ulvehunder og går opp i vekt igjen.*

***17) Mener dere det er en gruppe innenfor de som er aktuelle for å motta den nye behandlingen som vil ha spesiell nytte av den?***
*Vi mener det er mer enn KMI som bør vektlegges i vurderingen av hvem som er særskilt aktuelle for Wegovy. Etter innspill og drøftinger har vi landet på følgende prioritering:*
- *De som har alvorlige komorbide tilstander.*
- *De som har slitt lenge og kan dokumentere at de prøvd alt, og ikke er aktuell for kirurgi.*
- *De som har gjennomgått behandling og trenger hjelp til å vedlikeholde, eller opplever tilbakefall.*
- *De som av ulike grunner vil ha særlig god hjelp av å gå ned i vekt, dette må vurderes individuelt. Det kan feks være at vektreduksjon gjør at en ikke lenger er avhengig av hjelp.*

***18) Oppgi eventuell annen informasjon om erfaringer med behandlingen og sykdommen som DMP bør kjenne til.***
*Vi vili **STERKT** understreke at behandlingen er å anse som medikamentell **STØTTEBEHANDLING**, altså at den må suppleres med oppfølging og veiledning rundt levevaner og livssituasjon. Det er ikke tilstrekkelig å skrive ut en resept og be pasienten finne seg en Facebookgruppe, som enkelte har opplevd. Det er også sentralt at det gjøres en grundig utredning, slik at underliggende årsaker til utviklingen av overvekt identifiseres, så adekvate tiltak kan iverksettes, som feks traumebehandling, behandling av overspisingslidelse osv. Behandling av overvekt handler om mer enn å gå ned i vekt. Vi kjenner uro for overutskriving til grupper som bør prøve andre tiltak først. Vi mener det bør være krav til gjennomgått behandling eller medikamentell støttebehandling som en del av et opplegg.*

***19) Har andre enn pasienter, pårørende eller medlemmer av foreningen vært involvert i arbeidet med dette i dette innspillet?***
*(Vennligst oppgi hvem eller hvilke aktører som var involvert og hvordan)*

*Norsk forening for lymf- og lipødem ved leder Elin Madsen har lest gjennom de passasjene som omhandler lipødem og fått mulighet til å gi innspill på det spesifikt. Generalsekretær Irene Kingswick i ROS og rådgiver Karoline Thalberg fra Spiseforstyrrelsesforeningen har gitt innspill på hvordan det er å leve med oversgpisingslidelse og overvekt, relatert til flere av spørsmålene.*

***20) Oppgi eventuelle selskaper eller organisasjoner som har gitt brukerorganisasjonen/pasientforeningen økonomisk støtte de siste to årene.***
*ABEL Technology og Boehringer Ingelheim, sistnevnte er ikke utbetalt, men avtalt for utført arbeid med å utvikle et pilotprogram som skal utvikle økt forståelse for hvordan det er å leve med fedme. Dessuten har vi deltatt på ECO (Den europeiske fedmekongressen) de 2 siste årene, der reise og opphold er betalt av ECPO, den europeiske koalisjonen av pasientorganisasjoner for mennesker som*

*lever med fedme. Hovedsponsorene for dette arrangementet er Boehringer Ingelheim, Lilly, Novo Nordisk.*

***21) Navnet på foreningen som har utarbeidet dette innspillet:***
***Landsforeningen for overvektige***
***22) Navn på kontaktperson: Mari-Mette Graff***
***23) E-post til forening: landsforeningenforovervektige@gmail.com***
***24) Telefonnummer til forening: Mari-Mette Graff, 90106710***