

## Refusjonsrapport – Acomplia (rimonabant) til behandling av fedme

### 1 OPPSUMMERING

#### **Formål:**

Å vurdere Acomplia (rimonabant) for pliktmessig refusjon etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 1a og 2.

#### **Indikasjon:**

Som tillegg til kostrestriksjon og mosjon ved behandling av pasienter med fedme ( $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Som tillegg til kostrestriksjon og mosjon ved behandling av pasienter med overvekt ( $KMI > 27 \text{ kg/m}^2$ ) med overvektsrelaterte risikofaktorer, som type 2 diabetes eller dyslipidemi.

#### **Bakgrunn:**

Fedme er en tilstand som utvikler seg når kroppen over lengre tid tilføres for mye energi i forhold til hva den forbrenner. Dette skyldes et samspill mellom genetisk anlegg og miljøfaktorer. Tilstandene overvekt og fedme defineres ut i fra kroppsmasse indeks (KMI), som beregnes ut i fra kroppens vekt og høyde.

Andelen mennesker med fedme har kraftig økt de siste årene i Norge. Fedme fører til høyere forekomst av risikofaktorer og sykdommer hos personer med fedme enn hos personer med normal vekt. Risikoen for sykdom kan reduseres ved at den som lider av fedme går ned i vekt.

Rimonabant er en selektiv cannabinoid-1-reseptor (CB-1) antagonist og blokkerer CB-2 reseptorene i sentralnervesystemet og i perifert vev. Gjennom de sentrale effektene, fortrinnsvis i hypothalamus, hemmes sultfølelsen. Gjennom de perifere effektene i fettvev, lever og muskulatur er det antatt at rimonabant påvirker forbrenningen av glukose og fettstoffer.

Når det gjelder den foreliggende refusjonssøknad, fattet Legemiddelverket den 10-01-2007 vedtak om at rimonabant ikke oppfylte vilkårene i legemiddelforskriftens § 14-12, og at det derfor ville behandles etter § 14-29. Bakgrunnen for Legemiddelverkets vedtak var at det søktes om refusjon under punkt 5 og 12, når rimonabant verken hadde indikasjon for behandling av diabetes eller hjerte- og karsykdommer, slik at det ikke falt innenfor noen av legemiddelgruppene under gitte punkt. Det fantes heller ikke noe sykdomspunkt for behandling av fedme, som er den medisinske godkjente indikasjonen rimonabant har i Norge. I dagens refusjonsliste finnes ikke noe refusjonskode for behandling av fedme.

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

Videre var de budsjettmessige konsekvensene av å innvilge refusjon for behandling med rimonabant, beregnet til å være mellom ■ og ■ millioner kroner i 2011. Dermed overskrides bagatellgrensen og Legemiddelverket hadde ikke lenger myndighet til å innvilge refusjon.

I søknaden benyttes tre kostnadseffektivitetsanalyser for å evaluere om Acomplia (rimonabant) pluss kostholds- og mosjonsveiledning er kostnadseffektiv sammenlignet med placebo pluss kostholds- og mosjonsveiledning for behandling av tre forskjellige pasientgrupper:

- Voksne ikke-diabetikere pasienter med  $KMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$  og med minst en forhøyet risikofaktor til for hjerte- og karsykdommer, som høyt blodtrykk og dyslipidemi.
- Voksne ikke-diabetikere pasienter med  $27 \text{ kg/m}^2 \leq KMI \leq 40 \text{ kg/m}^2$ , med ubehandlet dyslipidemi.
- Voksne diabetikere med  $27 \text{ kg/m}^2 \leq KMI \leq 40 \text{ kg/m}^2$ .

Resultatene for kontroll- og intervensjonsgruppen er presentert for to alternative scenarier, avhengig av lengden til behandlingen som er 2 år eller 10 år.

### **Resultat:**

Legemiddelverket har i denne rapporten vurdert hvorvidt rimonabant kan betraktes som et veldokumentert og kostnadseffektivt behandlingstilbud for den aktuelle indikasjonen, jf. legemiddelforskriften § 14-29. Denne vurderingen baseres på kriteriene for opptak på preparatlisten slik disse framgår av § 14-9.

Legemiddelverket mener at den sentrale rollen pasientens vekt (og dermed KMI) spiller som risikofaktor for hjerte- og karsykdom i søkerens modell er lite hensiktsmessig, fordi:

- Hypotesen om at KMI er en uavhengig risikofaktor er et omstridt tema i den faglige litteraturen.
- Det er ukjent om pasientene som oppnår en reduksjon i vekt ved hjelp av legemidler oppnår en lik reduksjon i risikoen for herte- og karhendelser som pasienter som går ned i vekt kun ved å endre sin livsstil.
- Modellen til søkeren er bygd slik at det ikke er mulig å estimere kostnadseffektiviteten til rimonabant i det tilfellet man vil se bort fra effekten av KMI på risikoen. I tillegg består modellens risikoberegningsmetode av en lang rekke, ikke alltid transparente trinn, som gir resultater som ikke er støttet av andre funn i nyere forskningen, eller/og som ikke er tilfredsstillende dokumentert.

**Vedtak:**

På bakgrunn av momentene ovenfor mener Legemiddelverket at Acomplia (rimonabant) ikke oppfyller legemiddelforskriftens vilkår for refusjonsverdighet (jf § 14-13), og dermed avslår søknaden om godkjenning for pliktmessig refusjon etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 1a og 2.

Når det gjelder evt. muligheter for individuell refusjon håndteres dette av NAV.

## INNHOLDSFORTEGNELSE

<b>1</b>	<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>SØKNADSLOGG</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>INTRODUKSJON/BAKGRUNN</b> .....	<b>5</b>
3.1	FEDME .....	5
3.1.1	<i>Fedme i Norge</i> .....	6
3.1.2	<i>Årsaker</i> .....	6
3.1.3	<i>Helsekonsekvenser</i> .....	7
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	7
<b>4</b>	<b>BEHANDLING MED RIMONABANT (ACOMPLIA)</b> .....	<b>7</b>
<b>5</b>	<b>EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV RIMONABANT (ACOMPLIA)</b> .....	<b>8</b>
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT .....	8
5.2	HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED ULIKE BEHANDLINGSSALTERNATIV .....	9
<b>6</b>	<b>KONKLUSJON</b> .....	<b>12</b>
<b>7</b>	<b>REFERANSER</b> .....	<b>13</b>
	<b>APPENDIKS 1 - FUNN I DEN FAGLIGE LITTERATUREN OM KMI SOM UAVHENGIG RISIKOFAKTOR VED BEREKNING AV RISIKOEN FOR HJERTE- OG KARHENDELSER</b> .....	<b>15</b>
	<b>APPENDIKS 2 - MODELLENS FREMGANGSMÅTE FOR Å BEREKNE SEKSMÅNEDERS RISIKOEN FOR HJERTE- OG KARHENDELSER</b> .....	<b>17</b>

## 2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Sanofi Aventis.  
 Preparat: Acomplia  
 Virkestoff: Rimonabant  
 Indikasjon: Som tillegg til kostrestriksjon og mosjon ved behandling av pasienter med fedme ( $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Som tillegg til kostrestriksjon og mosjon ved behandling av pasienter med overvekt ( $KMI > 27 \text{ kg/m}^2$ ) med overvektsrelaterte risikofaktorer, som type 2 diabetes eller dyslipidemi  
 ATC-nr: A08A X01  
 Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 06-11-2006

Evt. opphold i saksbehandlingen: Fra 11-01-2007 til 11-04-2007  
 Fra 12-06-2007 til 26-11-2007

Vedtak fattet: 14-03-2008

Saksbehandlingstid: 235 dager

## 3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

### 3.1 Fedme

Fedme er en tilstand som utvikler seg når kroppen over lengre tid tilføres for mye energi i forhold til hva den forbrenner. Dette skyldes et samspill mellom genetisk anlegg og miljøfaktorer. Tilstandene overvekt og fedme defineres ut ifra kroppsmasse indeks (KMI). KMI beregnes ut ifra kroppens vekt og høyde [1]:

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

Tabell 1 viser WHO's definisjoner på fedme, overvekt, undervekt og normal vekt.

**Tabell 1:** Undervekt, normal vekt, overvekt og fedme som definert av WHO[1].

Betegnelse:		KMI i kg/m <sup>2</sup> :
Undervekt		<18,50
Normal vekt		18,50-24,99
Overvekt		25,00-29,99
Fedme	Grad 1	30,00-34,99
	Grad 2	35,00-39,99
	Grad 3	≥40,00

Andelen mennesker med fedme har økt, ikke bare i i-land, men også i u-land. WHO anslår at over en milliard mennesker i hele verden er overvektige og at 300 millioner av disse har fedme. Fedme rammer både barn og voksne og er blitt en trussel mot verdenshelsen på lik linje med andre helseproblemer som underernæring og infeksjonssykdommer [2]. Etter at fedme ble identifisert som et problem har man gjort fremskritt i behandlingen, med dietter, trening, adferdsendringer og legemidler. Allikevel fortsetter fedmeepidemien å spre seg. I tillegg til røyking, høyt blodtrykk og høyt kolesterol antas fedme å være en av de største risikofaktorene for å utvikle kardiovaskulær sykdom og diabetes type 2 [2]. Hvor avgjørende fedmen er for utvikling av disse sykdommene er uvisst, men avhenger av flere faktorer blant annet hvor mye man har lagt på seg i voksen alder og grad av fysisk aktivitet [3-5].

### *3.1.1 Fedme i Norge*

Også i Norge har forekomsten av fedme økt kraftig. Fra 1985 til 2000 har norske 40-årige menn og kvinner lagt på seg henholdsvis 5,0 og 5,8 kg. Helseundersøkelser fra Hedmark, Oppland og Oslo fra 2000-2001 som ble gjort på aldersgruppen 40-45 år viser at 75 % av mennene og 50 % av kvinnene har overvekt eller fedme. Forekomsten av fedme har også økt blant barn og unge. 9 årige gutter og jenter i Oslo har, etter at tallene er justert for høydeforskjellen, i gjennomsnitt lagt på seg henholdsvis 3,1 og 3 kg siden 1975. I 2000 ble henholdsvis 13 og 10 % av 9 og 15-åringene i Oslo klassifisert som overvektige etter Cole-indeksen [6].

Man ser en viss forskyvning av fedme mot de lavere sosio-økonomiskegrupper og at det er en større andel fedme blant den kvinnelige innvandrerbefolkningen, enn hos øvrige kvinner i Norge. Den gjennomsnittlige kroppsvekt øker i hele landet, i alle aldersgrupper og i alle sosiale lag.

### *3.1.2 Årsaker*

Utvikling av fedme hos den enkelte er gjerne sammensatt av flere årsaker.

#### **Gener**

Det er genetiske forskjeller i metabolisme og energieffektivitet som regulerer kroppsvekten. Mens miljøfaktorer som matinntak og fysisk aktivitet avgjør om fedme utvikles, legger det genetiske anlegget grunnlaget [7].

#### **Matinntak**

Økt inntak av mat, som ikke følges av økt fysisk aktivitet, gir økt kroppsvekt. Tilgangen på både mat og drikke er stor i dagens samfunn, dette kan gi et økt forbruk. Energitettheten i mat og drikke har også økt, noe som igjen påvirker energibalansen. Samme kvantum mat spises, men den gir flere kalorier [8].

### **Fysisk aktivitet**

Et økt inntak av kalorier kan oppveies med høyere fysisk aktivitet. Høyere fysisk aktivitet reduserer fettlagrene og justerer energibalansen. Den daglige fysiske aktiviteten er sunket betraktelig de siste 50 årene. Arbeid og fritidsaktiviteter er blitt mer stillesittende enn før, følgelig bruker kroppen mindre energi i hverdagen.

#### **3.1.3 Helsekonsekvenser**

Fedme i seg selv er ikke nødvendigvis en alvorlig sykdom, men fører til høyere forekomst av risikofaktorer og sykdommer hos personer med fedme enn hos personer med normal vekt. Dette gjelder blant annet; atrose, galle- og leversykdom, søvnapné, kreft, psykisk sykdom, hypertensjon, diabetes type 2 og kardiovaskulære sykdommer.

For eksempel ble det hos britiske menn, som hadde  $KMI \geq 22 \text{ kg/m}^2$ , funnet at en økning på  $1 \text{ kg/m}^2$  i KMI, gav en økning på 10 % av insidensen av kardiovaskulær sykdom [9]. I Canada regner man med at 10 % og 5 % av krefttilfellene hos henholdsvis menn og kvinner kan tilskrives fedme [10].

Risikoen for sykdom kan reduseres ved at den som lider av fedme går ned i vekt. Det er ikke klart om det er fedme eller inaktivitet som er den egentlige grunnen til økt risiko for sykdom.

### **3.2 Eksisterende behandlingstilbud**

Alle regionale helseforetak har et eller flere tilbud for behandling av fedme, enten ved operasjon eller livsstilsendringer. Disse spesialiserte behandlingstilbudene er få og har veldig begrenset kapasitet. Tatt dette og den store utbredelsen av fedme i betraktning vil behandling hos fastlegen være det mest aktuelle behandlingstilbudet for personer med fedme. I spesialisthelsetjenesten foregår det meste av behandlingen i grupper og er basert på undervisning. Lengden på behandlingstilbudene er sjelden mer enn 6 måneder.

I Norge finnes det per i dag ingen retningslinjer for utredning og behandling av fedme i primærhelsetjenesten. Behandling hos fastlegen vil nok variere en del fra lege til lege. Kvaliteten på behandlingen kan tenkes å være avhengig av hvor mye tid legen har til den enkelte pasient, samt behandlerens oppfattelse av og kunnskapsnivå om fedme.

## **4 BEHANDLING MED RIMONABANT (ACOMPLIA)**

Rimonabant er en selektiv cannabinoid-1-reseptor (CB-1) antagonist og blokkerer CB-2 reseptorene i sentralnervesystemet og i perifert vev. Gjennom de sentrale effektene, fortrinnsvis i hypothalamus, hemmes sultfølelsen. Gjennom de perifere effektene i fettvev,

lever og muskulatur er det antatt at rimonabant påvirker forbrenningen av glukose og fettstoffer.

Det må i tillegg til rimonabant gis kostholds- og mosjonsveiledning, da rimonabant er en del av et sammensatt behandlingsopplegg. Det vil i de fleste tilfeller være fastlegen som tar seg av veiledningen, da denne gjerne starter behandlingen med rimonabant og fordi tilgangen på annet helsepersonell som er spesialisert på behandling av fedme, er svært begrenset.

## 5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV RIMONABANT (ACOMPLIA)

### 5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Søkeren benytter tre kostnadseffektivitetsanalyser for å evaluere om rimonabant (Acomplia) pluss kostholds- og mosjonsveiledning er kostnadseffektivt sammenlignet med placebo pluss kostholds- og mosjonsveiledning for behandling av tre forskjellige pasientgrupper:

- Voksne ikke-diabetikere pasienter med  $KMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$  og med minst en forhøyet risikofaktor til for hjerte- og karsykdommer, som høyt blodtrykk og dyslipidemi.
- Voksne ikke-diabetikere pasienter med  $27 \text{ kg/m}^2 \leq KMI \leq 40 \text{ kg/m}^2$ , med ubehandlet dyslipidemi.
- Voksne diabetikere med  $27 \text{ kg/m}^2 \leq KMI \leq 40 \text{ kg/m}^2$ .

Resultatene for kontroll- og intervensjonsgruppen er presentert for to alternative scenarier avhengig av lengden til behandlingen: 2 år, som er lengden til RIO-studiene; og 10 år, som er den vanlige lengden i langtidsstudiene.

Metoden brukt i analysen er en Markov modell, der det naturlige forløpet av sykdommen over tid modelleres for behandlingsgruppen. Helsetilstandene som beskriver forløpet er de følgende:



Overgang mellom tilstander er bestemt av overgangssannsynlighetene, dvs. sannsynlighetene for at en pasient opplever en overgang fra en tilstand til en annen i løpet av en syklus. Søkeren antar at en syklus har en varighet på 6 måneder. Videre, tas den såkalte half cycle correction i bruk, dvs. at overgangen inntreffer på midten av syklusen i stedet for på slutten.

Helsetilstandene i Markov modellen har tilknyttet forskjellige verdier for kostnader og helseeffekter per pasient og per syklus. For å beregne kostnader og effekter per behandlingsarm og per syklus multipliseres disse verdiene med andelen pasienter som



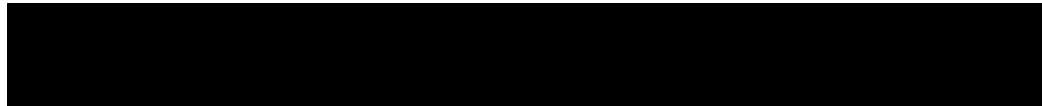
opplever helsetilstanden. Den diskonterte summen av disse over tidshorisonen (2 eller 10 år) gir totale kostnader og helseeffekter per pasient og per behandlingsarm.

## 5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved ulike behandlingsalternativ

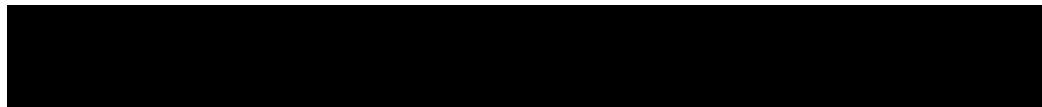
Helseeffekten ved behandling med rimonabant tas med i modellen som en endring i overgangssannsynlighetene, dvs. 6-måneder risikoen for å oppleve en hjerte- og karhendelse eller utvikling av T2DM. Pasientene som får rimonabant har i modellens resultater lavere sannsynlighet enn placebo-pasientene til å oppleve kardiovaskulærdød og hjerte- og karhendelser hvor behandlingkostnadene er høye og livskvaliteten lav (for eksempel et hjerneslag).

Overgangssannsynlighetene er delt opp i to grupper:

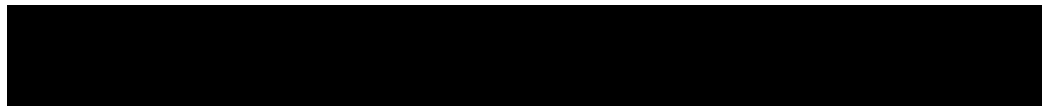
- Tidsuavhengige (uavhengige av pasientens alder)



- Tidsavhengige (avhengige av pasientens alder)



Legemiddelverket stiller seg spesielt kritisk til valget av metode for å beregne den tidsavhengige risikoen for hjerte- og karsykdom. Data i modellen om hvordan endringer i KMI, blodtrykk, lipidprofilen og HbA<sub>1c</sub> påvirker risikoen kommer fra de følgende kildene:



Behandlingseffekt tar form av en sammensatt risikoreduksjon (RR)<sup>1</sup> i forhold til baseline risikoen som resultat av endringer i vekt, blodtrykk, lipidprofilen og HbA<sub>1c</sub>.

---

$$^1 RR = \frac{Risiko_{\text{behandlingsslutt}}}{Risiko_{\text{baseline}}}$$

Siden det antas at blodtrykk, lipidprofilen og HbA<sub>1c</sub> er funksjoner av vekt, kan det hende at risikoreduksjon pga vekt tap telles to ganger hvis det ikke korrigeres for det: Først gjennom fallet i KMI, og en gang til gjennom bedring i risikoprofilen pga av vektreduksjonen. For å unngå dette skiller søkeren mellom vektuavhengige og vektavhengige risikoreduksjoner forårsaket av endringer i lipidprofilen og HbA<sub>1c</sub><sup>2</sup>, og så ser bort fra de vektavhengige effektene. Dette gir de følgende relative risikoreduksjoner (RRR)<sup>3</sup> for pasientene med og uten diabetes:

*Tabell 2: Relative risikoreduksjoner benyttet i den legemiddeløkonomiske modellen*

	Thompson (KMI)	SCORE (TC/HDL – SBP)	UKPDS 35 (HbA <sub>1c</sub> )
In non-diabetics	100% * RRR <sub>KMI</sub>	+ 45% * RRR <sub>TC/HDL</sub>	
In diabetics	100% * RRR <sub>KMI</sub>	+ 45% * RRR <sub>TC/HDL</sub>	+ 55% * RRR <sub>HbA1c</sub>

Legemiddelverket mener at den viktige rollen pasientens vekt (og dermed KMI) har fått som risikofaktor i søknaden er lite hensiktsmessig. Det finnes etter vårt syn tre viktige momenter man må ta hensyn til ang. forholdet mellom KMI, legemiddelbehandling av vekt og risikoen for hjerte- og karsykdommer, slik søkeren beskriver den i modellen sin:

1. Hypotesen om at KMI er en uavhengig risikofaktor et omstridt tema i den faglige litteraturen.  
Selv om vektreduksjon hos overvektige og fedmepasienter er observert å bidra til å oppnå en gunstigere risikoprofil som kan bety en reduksjon i fatale og ikke-fatale hjerte- og karhendelser, er koblingen mellom vektreduksjon og harde endepunkter lite dokumentert. Legemiddelverket vil senere i denne rapporten presentere noen funn i den faglige litteraturen om dette emnet (se appendiks 1).
2. Det er ukjent om pasientene som oppnår en reduksjon i vekt ved hjelp av legemidler oppnår en tilsvarende positiv effekt som den vist hos pasientene som går ned i vekt kun ved endringer i sin livsstil [14]  
Det pågår nå en langtidsstudie som vil kunne belyse denne problemstillingen for rimonabant, CRESCENDO eller Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular END points an Outcomes [15]. Det er en dobbelt-blind, placebo-kontrollert, randomisert klinisk undersøkelse hvis hovedmål er å se på effekten av rimonabant på harde endepunkter som hjerteinfarkt, hjerneslag og kardiovaskulær

<sup>2</sup> Rimonabants effekt på blodtrykk er veldig moderat, slik at søkeren valgte å se bort fra den.

<sup>3</sup>  $RRR = 1 - RR$

død hos pasienter med bukfedme som enten allerede har opplevd en hjerte- og karhendelse eller har ugunstige verdier for to risikofaktorer.

3. Modellen til søkeren er bygd slik at det ikke er mulig å estimere kostnadseffektiviteten til rimonabant i det tilfellet man vil se bort fra effekten av KMI på risikoen for hjerte- og karsykdom.

I tillegg består modellens risikoberegningsmetode av en lang rekke og ikke alltid transparente trinn, som gir resultater som ikke er støttet av andre funnene i nyere forskningen, eller/og som ikke er tilfredsstillende dokumentert.

Risikoberegningene i den legemiddeløkonomiske modellen tar utgangspunkt i resultatene i Thompson, den eneste publiserte studien i følge firmaet som bruker KMI som risikofaktor. Legemiddelverket har ikke hatt tilgang til analysene som ligger bak Thompsons resultater (som brukes av søkeren for å beregne RRR ved vektreduksjon) og vurdert deres kvalitet. Legemiddelverket utdyper dette nedenfor i appendiks 2.

## 6 KONKLUSJON

Den sentrale rollen pasientens vekt (og dermed KMI) spiller som risikofaktor i søkerens modell er, i følge Legemiddelverket, lite hensiktsmessig, fordi:

- Hypotesen om at KMI er en uavhengig risikofaktor er et omstridt tema i den faglige litteraturen.
- Det er ukjent om pasientene som oppnår en reduksjon i vekt ved hjelp av legemidler oppnår en tilsvarende positiv effekt som den vist hos pasienter som går ned i vekt kun ved å endre sin livsstil.
- Modellen til søkeren er bygd slik at det ikke er mulig å estimere kostnadseffektiviteten til rimonabant i det tilfellet man vil se bort fra effekten av KMI på risikoen. I tillegg består modellens risikoberegningsmetode av en rekke, ikke alltid transparente trinn, som gir resultater som ikke er støttet av andre funn i nyere forskningen, eller/og som ikke er tilfredsstillende dokumentert.

Så lenge disse hovedmomentene ikke blir bedre belyste anser Legemiddelverket som uhensiktsmessig å omtale andre deler av søknaden i denne refusjonsvurdering. Legemiddelverket mener at hvis vekt eller andre vektrelaterte variabler fortsatt skal benyttes som risikofaktorer, må firmaet sende inn en ny søknad med ny modell hvor man har muligheten til å se bort fra disse.

Acomplia (rimonabant) oppfyller dermed ikke legemiddelforskriftens vilkår for refusjonsverdighet (jf § 14-13). Legemiddelverket avslår dermed søknaden om godkjenning for pliktmessig refusjon etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 1a og 2

Når det gjelder evt. muligheter for individuell refusjon håndteres dette av NAV.

Statens legemiddelverk, 14-03-2008

Erik Hviding  
seksjonssjef

Enrique Jiménez  
forsker

## 7 REFERANSER

1. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.* World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. 894: p. i-xii, 1-253.
2. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.* . World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. 894: p. p. i-xii, 1-253.
3. Chan, J.M., et al., *Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men.* Diabetes Care, 1994. 17(9): p. p. 961-9.
4. Colditz, G.A., et al., *Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women.* Ann Intern Med, 1995. 122(7): p. p. 481-6.
5. Perry, I.J., et al., *Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men.* BMJ, 1995. 310(6979): p. p. 560-4.
6. Folkehelseinstituttet. *Fakta om overvekt og fedme.* 2004 [cited 2005 5. april].
7. Licinio, J.a.M.L.W., *The interface of obesity and depression: risk factors for the metabolic syndrome.* . Rev Bras Psiquiatr, 2003. 25(4): : p. p. 196-7.
8. Stubbs, R.J., et al., *The effect of covertly manipulating the energy density of mixed diets on ad libitum food intake in 'pseudo free-living' humans.* . Int J Obes Relat Metab Disord, 1998. 22(10): p. p. 980-7.
9. Shaper, A.G., S.G. Wannamethee, and M. Walker, *Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus in a cohort study of middle aged men.* Bmj, 1997. 314(7090): p. 1311-7.
10. Pan, S.Y., et al., *Association of obesity and cancer risk in Canada.* Am J Epidemiol, 2004. 159(3): p. 259-68.
11. Thompson, D. et al., *Lifetime Health and Economic Consequences of Obesity.* Arch Intern Med, 1999. 159: p. 2177-2183.
12. Conroy, R. M. et al., *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project.* European Heart Journal, 2003. 24: p. 987-1003.
13. Stratton, I. et al., *Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.* BMJ, 2000. 321: p. 405-412.
14. Yanovski, S. Z., *Pharmacotherapy for Obesity - Promise and uncertainty.* N Engl J Med, 2005. 353.
15. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00263042>.
16. Wilson, W. F. et al., *Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories.* Circulation, 1998. 97: p. 1837-1847.
17. Kannel, W. B. et al., *Risk Stratification of Obesity as a Coronary Risk Factor.* Am J Cardiol, 2002. 90: p. 697-701.
18. Wilson, W. F. et al., *Overweight and Obesity as determinants of Cardiovascular Risk* Arch Intern Med, 2002. 162: p. 1867-1872.
19. Otterstad, J. E. et al., *Nye europeiske retningslinjer for kardiovaskulær prevensjon. Kan de implementeres i norsk praksis?* Norsk Cardiologisk Selskap, 2003 [http://www.hjerte.no/Retningslinjer/ESC\\_Retningslinjer\\_for\\_forebyggende\\_kardiologi/](http://www.hjerte.no/Retningslinjer/ESC_Retningslinjer_for_forebyggende_kardiologi/) [tilgang 07.03.2008].

20. Selmer, R. et al., *Modell for estimering av kardiovaskulær risiko*. Tidsskr Nor Legeforen 2008. 3: p. 286-290.
21. *Hjertedødsfall synker fortsatt*. Folkehelseinstitutt, 2007.  
[http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft\\_5565&MainArea\\_5661=5565:0:15,2688:1:0:0:::0:0&MainLeft\\_5565=5544:66403::1:5569:3:::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5565&MainArea_5661=5565:0:15,2688:1:0:0:::0:0&MainLeft_5565=5544:66403::1:5569:3:::0:0).
22. Miller, D. K. et al., *Determining transition probabilities: confusion and suggestion*. Medical Decision Making, 1994. 14: p. 52-58.
23. Eidelman, R. S. et al., *An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease*. Arch Intern Med, 2003. 163: p. 2006-2010.
24. Hayden, M. et al., *Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. preventive services Task Force*. Ann Intern Med, 2002. 136: p. 161-172.
25. Menotti, A. et al., *Coronary heart Disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart*. Heart, 2000. 84(238-244).

## APPENDIKS 1 - FUNN I DEN FAGLIGE LITTERATUREN OM KMI SOM UAVHENGIG RISIKOFAKTOR VED BEREGNING AV RISIKOEN FOR HJERTE- OG KARHENDELSER

Det finnes i den faglige litteraturen flere studier som har ført til utvikling av risikomodeller for hjerte- og karsykdommer. Vi skal kort beskrive de mest anerkjente og se i hvilke av disse er KMI tatt med som en risikofaktor:

### 1. Framingham Heart Study

Den er en av de mest kjente befolkningsstudier internasjonalt. Studien har vært en viktig kilde til den kunnskapen vi nå har om årsakene til hjerte- og karsykdommer. Undersøkelsen startet i 1948 i byen Framingham utenfor Boston i USA. Den første gruppen på 5209 deltagere med alder mellom 30-62 år, ble fulgt med undersøkelser hvert andre til tredje år, og etter hvert ble deres etterkommere inkludert. Nå er forskerne i ferd med å undersøke tredje generasjon. Planen er å følge opp de opprinnelige deltagerne og deres etterkommere.

Vekt (ved KMI) har lenge vært vurdert å inkluderes som risikofaktor i ligningene utviklet med utgangspunkt på dataene fra denne studien, grunnet at overvekt er blitt observert å være korrelert med høyere total kolesterol, lavere HDL-c, høyere blodtrykk og diabetes. Imidlertid ble KMIs effekt på hjerte- og karsykdommer ubetydelig når presis total kolesterol, lavere HDL-c, høyere blodtrykk og forekomst av T2DM inkludertes i regresjonsmodellen [16].

I senere analyser [17, 18] har det vært satt fokus på insidensen av risikofaktorer og hjerte- og karhendelser i forhold til overvekt- og fedmekategorier:

- I Kannel et al. [17] ble det undersøkt prevalensen av klynger av risikofaktorer hos overvektige og fedmepasienter, og hvordan det å ha ugunstige verdier for disse faktorene påvirket den relative risikoen for å oppleve primære koronare kardiovaskulærhendelser (CHD). Blant risikofaktorene forfatterne brukte finner vi tilstandene "overvekt" og "fedme". Regresjonsresultater viser at kun tilstanden "fedme" hadde en uavhengig effekt på risikoen etter å ha justert for endringer i de andre faktorene. Tilstand "overvekt" hadde ikke en uavhengig effekt. Forfatterne skriver at bukfedmes effekt sannsynligvis skyldes at det er en forløper av en insulinresistans tilstand forbundet med en rekke risikofaktorer, som for eksempel nedsatt HDL-c og utvikling av glukoseintoleranse. Konklusjonen til forfatterne er at det for tiden ikke finnes nok langtidsdata som bekrefter at en nedgang i vekt reduserer pasientenes sannsynlighet for å oppleve en hjerte- og karhendelse.

- I Wilson et al. [18] viser resultatene at både overvekt ( $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{KMI} \leq 29,9 \text{ kg/m}^2$ ) og fedme ( $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) er sterkt korrelert til insidensen av høyt blodtrykk, T2DM og hjerte- og karhendelser (det fantes imidlertid store forskjeller mellom kjønnene og mellom type hendelser). Den relative risikoen (RR) for disse deltagerne ble beregnet i forhold til deltagerne med normal vekt ( $18,5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{KMI} \leq 24,9 \text{ kg/m}^2$ ). Blant de overvektige deltagerne var RR høyere for menn,

mens blant deltagerne med fedme var RR høyere for kvinner. Forfatterne skriver imidlertid at siden blodtrykk, dyslipidemi og T2DM i en stor del av studieperioden ikke ble behandlet like tilfredsstillende som i dag, er det sannsynlig at resultatene blir endret når man foretar en lignende analyse med data fra andre befolkningsutvalg i senere tid.

## 2. *Det europeiske SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation)-prosjektet*

Framingham-modeller anvendt på europeiske befolkninger har ofte vist en overestimering av risikoen. SCORE-prosjektet ble utviklet for å beregne risikoen for tiårs kardiovaskulær dødelighet. To forskjellige risikofunksjoner ble utviklet av SCORE, den ene for å beregne risikoen i områder med tradisjonelt lav dødelighet, og den andre for områder med høy. Det er basert på data fra kohort-studier i 12 europeiske land omfatter totalt 205 178 i utgangspunktet friske personer som representerer en oppfølgingstid på 2.7 millioner personår. Norge har bidratt med 48 425 personer, og ble definert å tilhøre området med tradisjonelt høy dødelighet [19, 20].

Risikofaktorene i begge risikofunksjonene i SCORE er: Alder, kjønn, TC:HDL-c-ratioen, systolisk blodtrykk og røyking. Verken vekt, KMI eller andre relaterte mål, som f. eks. midje-hofte-ratioen og midjeomkrets er informative risikofaktorer.

## 3. *NORRISK*

Problemet med å bruke SCORE-ligningene i en norsk setting er at de norske dataene er basert på en oppfølging av studier som ble gjort i 70-årene. Personene ble fulgt opp til 1993 og man har angitt nivået for dødeligheten slik den var midt i oppfølgingstiden, dvs. omtrent 1985, og ikke til den som faktisk foreligger i dag. Den koronare dødelighet har gått kraftig ned i Norge mellom 1980 og 1994 [19], og utviklingen ser ikke ut til å ha stoppet [21]. Nyere norske data har vist at SCOREs høyrisikofunksjon overestimerer dødeligheten i Norge. Mesteparten av den norske mannlige befolkning over 60 år vil i følge resultatene fra SCORE bli definert som høyrisikoindivider som trenger forebyggende behandling [20].

NORRISK er en norsk risikofunksjon for tiårsdødelighet av aterosklerotisk hjerte- og karsykdom som er justert til nåværende risikofaktorprofil og dødelighetsnivå. Den er basert på norske helseundersøkelser, kohorter og statistisk. Anvendelse av NORRISK-modellen på 40 og 60 år gamle menn og kvinner i de siste undersøkelsene (2000-2003) gir en predikert tiårs kardiovaskulær dødelighet som ligger litt over den beregnede tiårsdødeligheten for samme periode.

Risikofaktorene i NORRISK-modellen er: Alder, kjønn, serumtotalkolesterolnivå, systolisk blodtrykk og røyking. Verken vekt, KMI eller andre relaterte mål, som f. eks. midje-hofte-ratioen og midjeomkrets, er informative risikofaktorer.



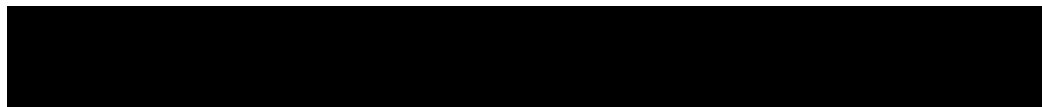
#### 4. *The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)*

UKPDS var en tjueårs klinisk forsøk med nylig diagnostisert 4540 T2DM pasienter, uten forhistorie av hjerteinfarkt, hjertekrampe eller hjertesvikt. Pasientdata kom fra 23 sentre i England, Nord-Irland og Skottland, og median oppfølgingstid var 10,7 år. Ut fra de dataene samlet under gjennomføringen av studien ble det utviklet en ligning for å estimere risikoen for nye koronære hendelser hos type 2 diabetikere. Den viktigste forskjellen mellom denne ligningen og andre, som Framingham-og SCORE-baserte ligninger er at diabetes-relaterte variabler (som HbA<sub>1c</sub>) blir nå inkludert som kontinuerlig risikofaktorer.

Forskerne som utførte og analyserte data fra UKPDS-studiene, Diabetes Trials Unit ved universitetet i Oxford, forteller at det bare er for utvikling av hjertesvikt at fedme bidrar som selvstendig risikofaktor. I alle andre andre situasjoner der det foreligger andre og mer informative risikofaktorer som for eksempel kolesterol og blodtrykk vil fedme som egen faktor ikke gi øket risiko:

*"We have examined in detail all available measures of size and obesity but they do not contribute independently to estimated risk in the presence of the other more informative risk factors used currently by the UKPDS Risk Engine. The only time we have found this to be the case is when estimating the risk of congestive heart failure as reported in UKPDS Paper 68 describing the UKPDS Outcomes Model"*  
(<http://www.dtu.ox.ac.uk/>)

## **APPENDIKS 2 - MODELLENS FREMGANGSMÅTE FOR Å BEREGNE SEKSMÅNEDERS RISIKOEN FOR HJERTE- OG KARHENDELSER**



### Legemiddelverkets kommentarer

- 1) Legemiddelverket har ikke fått data om trinn 1 til 3 og kan dermed ikke vurdere kvaliteten til resultatene i disse trinnene.
- 2) Regresjonsanalysene som omtales i trinn 5 ovenfor, og hvis output ble oversendt Legemiddelverket 4. juni 2007, anses å være lite egnet til å tallfeste forholdet mellom risikoen og KMI:
  - 2.1) Modellen er lineær, en type modeller som benyttes sjeldent ved estimering av sannsynligheter, blant annet fordi det ikke er noe garanti for at man får en verdi av den endogene variabelen mellom 0 og 1, slik

det er å forvente. Alternative modeller som er mer brukt i litteraturen er logistisk-regresjon.

Dette ble påpekt til firma i klokkestoppbrevet fra 12.06.2007. Firma svarte det følgende:” Comment 1 from the NMA is a misperception. The equation is a linear combination of the predictors but this is not a linear model as can be seen in Figure 8...”

Legemiddelverket vil avklare at med begrepet ”lineær modell” mente vi lineær i parametrene, ikke i forklaringsvariablene. Det er dermed ingen garanti for at man med en lineær modell kun får verdier av den endogene variabelen (en sannsynlighet) mellom 0 og 1, slik det er å forvente.

Output til modellen viser at det kun er en variabel som er statistisk signifikant ved beregning av risiko for hjertehendelser, nemlig KMI. Alder og alder i andre er klart ikke signifikant, et resultat som er konstraintuitivt.

Dette ble også påpekt i det samme klokkestoppbrevet. Firmaet svarte det følgende: “Comment 2 relates to the age effects. Although the age factors were not always significant predictors, it was decided to keep them in all models because they have high a priori likelihood of being predictors and to maintain consistency amongst the equations. Given the available data points this is the best that could be done.”

- 2.2) ”Effect tests”-tabellene gir ingen ekstrainformasjon, siden det som vises der ikke ser ut til å være en test av signifikansen til modellen, men tre forskjellige tester av null hypotesen ved bruk av F-testen i stedet for t-testen, slik det er gjort i ”Parameter estimates”. P-verdiene er nemlig de samme i begge tabeller.
- 2.3) Residualdiagrammene tyder på at forutsetningene om homoskedastiske, ikke korrelerte og normalt fordelte residualer ikke er oppfylt. Hypotesetestene og konfidensintervallene beregnet for parameter-estimatorene kan da bli feilaktige, og i tillegg vil estimatorene i modellen ikke være dem med lavest varians blant de forventningsrette og lineære estimatorene.