

U. off.: Offl. § 5 annet ledd bokstav a

Deres dato	Deres referanse	Vår dato	Vår referanse	Seksjon/saksbehandler
		2006-12-01	200604998-9	LØ/LR/EJI

Refusjonsrapport – Xenical (orlistat) til behandling av fedme.

1 OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere orlistat for pliktmessig refusjon etter forskrift av 18. april 1997 nr. 330 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (blåreseptforskriften) § 9 pkt 12.

Indikasjon: Orlistat er, i kombinasjon med kalorifattig diett, indisert til behandling av helseskadelig overvektige pasienter med en body mass index (BMI) større eller lik 30 kg/m^2 , eller overvektige pasienter ($\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$) som har andre risikofaktorer som for eksempel diabetes i tillegg. Hvis pasienten etter 12 ukers behandling ikke har hatt en vektnedgang på minst 5 % av opprinnelig vekt ved behandlingsstart, skal behandlingen med orlistat seponeres.

Bakgrunn: Det er tidligere blitt søkt om refusjon for orlistat på bakgrunn av unngåtte diabetestilfeller. Søknaden bygget på at orlistat, ved å redusere vekten hos mennesker i en veldefinert sykdomsgruppe, reduserer risikoen for komplikasjoner som følge av diabetes. Søknaden ble avslått på grunn av manglende punkt i sykdomslisten. En vurdering ble sendt til Helse- og omsorgsdepartementet.

På bakgrunn av orlistats effekt på reduksjon av HbA1c og dermed antagelsen om reduksjon i antall senkomplikasjoner hos diabetikere, har Legemiddelverket mottatt en ny refusjonssøknad. Refusjonssøker har i sin legemiddeløkonomiske analyse undersøkt kostnadseffektiviteten av forebyggende behandling av senkomplikasjoner med orlistat.

Resultat: Søker beregner en kostnadseffektivitetsratio (ICER) på [REDAKERT] kroner per QALY og [REDAKERT] kroner per sparte leveår (LYS). Analysen indikerer at bruk av orlistat hos type 2 diabetikere med fedme kan være kostnadseffektivt.

Vedtak: Det er flere kritikkverdige punkter i modellen som i større og mindre grad påvirker modellens resultater til fordel for preparatet. Etter en samlet vurdering mener Statens Legemiddelverk at det på bakgrunn av foreliggende analyse og data ikke er en

sannsynlighetsovervekt for at orlistat er kostnadseffektiv behandling av reduksjon av senkomplikasjoner hos type 2 diabetikere. Det er derfor Statens Legemiddelverks vurdering at orlistat ikke bør innvilges generell refusjon.

Innholdsfortegnelse

1	Oppsummering	1
2	Søknadslogg	4
3	Bakgrunn	4
3.1	Fedme.....	4
3.1.1	Fedme i Norge	5
3.1.2	Årsaker	5
3.1.3	Helsekonsekvenser	6
3.2	Eksisterende behandlingsmuligheter.....	6
4	Behandling med orlistat.....	6
5	En legemiddeløkonomisk analyse av orlistat	7
5.1	Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat	7
5.2	Studiens kostnadsperspektiv	9
5.3	Kostnader	9
5.3.1	Direkte kostnader.....	9
5.3.2	Indirekte kostnader	10
5.3.3	Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer.....	10
5.3.4	Legemiddelets kostnadseffektivitet	11
5.4	Diskontering.....	12
5.5	Sensitivitetsanalyser.....	12
5.5.1	Respondere	12
5.5.2	Nyttegevinst ved reduksjon i BMI.....	12
5.5.3	Forlenget orlistatbehandling	13
5.5.4	Behandling av pasienter med ulike HbA1c-nivåer	13
5.5.5	Endring av diskonteringsraten	14
5.5.6	Flerveis sensitivitetsanalyse	14
6	Diskusjon.....	17
6.1	En totalvurdering av modellen.....	17
6.1.1	Betydningen av reduksjon i HbA1c.....	17
6.1.2	Betydningen av lengden på catch-up perioden	17
6.1.3	Risikofaktorer for utvikling av senkomplikasjoner	18
6.1.4	Respondere	21
6.1.5	Nytteverdier brukt for å utlede QALY-gevinstene	24
6.1.6	Annet	24
6.2	Oppsummering.....	25
7	Vedtak	26
8	Referanser.....	26
9	Appendiks.....	29

2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Roche A/S.		
Preparat:	Xenical		
Virkestoff:	Orlistat		
Indikasjon:	Orlistat er, i kombinasjon med kalorifattig diett, indisert til behandling av helseskadelig overvektige pasienter med en BMI større eller lik 30 kg/m ² , eller overvektige pasienter (BMI ≥ 28 kg/m ²) som har andre risikofaktorer i tillegg. Hvis pasienten etter 12 ukers behandling ikke har hatt en vektnedgang på minst 5 % av opprinnelig vekt ved behandlingsstart, skal behandlingen med orlistat seponeres.		
ATC-nr:	A08AB01		
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	2006-05-10	
	Saksbehandlingen ble stanset i påvente av ytterligere dokumentasjon i perioden	2006-06-29 til 2006-09-29	
	Deler av refusjonssøknadens dokumentasjonsgrunnlag ble diskutert i Blåreseptnemnda:		
		2006-08-25	
	Innstilling sendt til Helsedepartementet:	2006-12-01	
	Saksbehandlingstid:	102 dager	

3 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 body mass index (BMI). BMI beregnes ut ifra kroppens vekt og høyde [1]:

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

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 ² :
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 [1]. 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 er fedme en av de største risikofaktorene for å utvikle kardiovaskulær sykdom og diabetes type 2 [1]. Hvor avgjørende fedmen er for utvikling av disse sykdommene avhenger av flere faktorer, blant annet hvor mye man har lagt på seg i voksen alder og grad av fysisk aktivitet [2-4].

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. De siste helseundersøkelsene 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 Coleindeksen [5].

Man ser en viss forskyvning av fedme mot de lavere sosio-økonomiske grupper 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 [6].

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 [7].

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 [16], kreft [19, 20], psykisk sykdom [14], hypertensjon [17], diabetes type 2 [11, 13] og kardiovaskulære sykdommer [16, 18].

For eksempel ble det hos britiske menn, som hadde $BMI \geq 22 \text{ kg/m}^2$, funnet at en økning på 1 kg/m^2 i BMI, gav en økning på 10 % av insidensen av kardiovaskulær sykdom [8]. I Canada regner man med at 10 % og 5 % av krefttilfellene hos henholdsvis menn og kvinner kan tilskrives fedme [9].

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 behandlingsmuligheter

I Norge finnes det per i dag ingen retningslinjer for utredning og behandling av fedme. Noen sykehus tilbyr behandling av fedme, enten ved operasjon eller livsstilsendringer.

De spesialiserte behandlingstilbudene er få, sentrert på Østlandet 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.

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 behandlers oppfattelse av og kunnskapsnivå om fedme.

4 BEHANDLING MED ORLISTAT

Lipaser i mavearmsystemet er enzymer som spiller en vital rolle for opptaket og fordøyelsen av fett i kosten. Orlistat, et semisyntetisk derivat av lipstatin, er en potent og selektiv hemmer av disse enzymene. Orlistat utøver sin effekt i det gastrointestinale system; det dannes en kovalentbinding mellom orlistatmolekylet og serineresiduen i det aktive setet på lipasene i mavearmsystemet og bukspyttkjertelen. Der orlistat er bundet vil hydrolysen av triglyserider til monoacylglyserider delvis hemmes. Monoacylglyserider er den formen av fett som kroppen absorberer, ved redusert omdannelse til opptaksformen vil opptaket av fett reduseres [9].

Det må i tillegg til orlistat gis kostholds- og mosjonsveiledning, da orlistat 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 orlistat og fordi tilgangen på annet helsepersonell som er spesialisert på behandling av fedme, er svært begrenset.

5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV ORLISTAT

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Datagrunnlag

Modellen er først og fremst basert på data fra kliniske effektstudier med orlistat [10-18],

[REDAKERT]. Disse studiene er nærmere beskrevet i appendiks 1-5. På bakgrunn av de kliniske effektstudiene beregnes en gjennomsnittseffekt av orlistat på kohorten i modellen.

[REDAKERT] danner grunnlaget for å beregne hva slags innvirkning effekten av orlistat kan ha på antall senkomplikasjoner av type 2 diabetes.

Pasientgrunnlag

Modellen tar i bruk to fiktive kohorter bestående av 1 000 type 2 diabetikere som er fulgt opp i en 9 års periode etter et år med behandling. Det antas at ingen av pasientene har diabetesrelaterte komplikasjoner ved begynnelse av denne perioden. Videre antas det at pasientene har følgende verdiene ved behandlingsstart:

- Body Mass Index (BMI): 37 kg/m²
- Glykosylert hemoglobin (HbA1c): 8 % til < 9 %
- Low-density Lipoprotein kolesterol (LDL-c): 3,5 mmol/l
- Systolic Blood Pressure (SBP): 135 mmHg

Behandlingsalternativer i modellen

- Kontrollgruppen får kostholds- og mosjonsveiledning og behandling med placebo i ett år.
- Behandlingsgruppen får kostholds- og mosjonsveiledning og behandling med orlistat i ett år.

Gruppen som får behandling med orlistat antas å ha en større vektreduksjon enn placebogruppen. Den ytterligere vektreduksjonen i orlistatgruppen ledsages av en større reduksjon i HbA1c, SBP og LDL-c. Ved å redusere disse risikofaktorene antas orlistatgruppen å utvikle færre senkomplikasjoner enn placebogruppen. På denne måten vil behandling med orlistat gi en gevinst i livskvalitet og leveår.

Forutsetninger i modellen

Forutsetningene modellen bygger på, er som følger:

- Behandling med orlistat varer i ett år

- Effekten av orlistat på HbA_{1c} er utjevnet tre år etter at behandlingen er avsluttet, dvs. 3 års "catch-up"-periode.
- 42 % av orlistat-gruppen er ansett som "respondere", dvs. at de reagerer positivt på behandlingen og mister minst 5 % av opprinnelig vekt innen tre måneder etter at behandling har startet (denne forutsetningen kommenteres i avsnitt 6.1.4).
- Compliance antas å være 100 %.
- Baseline HbA_{1c}-nivå er 8-9 %.
- Årlig økning i HbA_{1c} som skyldes diabetes er 0,19 %.
- I alle scenarioene reduseres HbA_{1c} med 0,46 % mer i i orlistatgruppen enn i placebo-gruppen.
- Diskoteringsrate for QALY, LYS og kostnader er 3 %
- 3,7 % økning i CHD (Coronary heart disease)-hendelser for hver enhetsøkning i BMI (denne forutsetning kommenteres i avsnitt 6.1.4).
- Scenario 1 (Base case-scenarioet) gir et konservativt estimat av effekten til orlistat, da det tas kun hensyn til effekten på HbA_{1c}.
- I scenario 2 og 4 reduseres imidlertid LDL-c med 0,25 mmol/l mer i orlistatgruppen enn i placebogruppen, og
- i scenario 3 og 4 reduseres systolisk blodtrykk (SBP) med 1,08 mmHg mer i orlistat-gruppen enn i placebogruppen.
- En reduksjon i BMI antas å ikke ha noen positiv effekt på pasientens nytte.
- Alle komplikasjoner skjer i midten av året.
- Alle pasienter som opplever komplikasjoner lever med disse i 5 år.
- Orlistatgruppen behandles kun én gang med orlistat i løpet av de 10 årene.

Komplikasjoner

Komplikasjonene modellen tar hensyn til er:

- Hjerteinfarkt
- Hjerneslag
- Amputasjon pga. PVD (Peripheral Vascular Disease)
- Mikrovaskulære sykdommer
- Hjertesvikt
- Grå stær

Sannsynligheter

Sannsynlighetene for å oppleve diabetesrelaterte komplikasjoner er basert på den relative frekvensen i [REDACTED], sannsynlighetene for å oppleve kolesterolrelaterte komplikasjoner er basert på den relative frekvensen i [REDACTED], og sannsynlighetene for å oppleve hypertoni-relaterte komplikasjoner er basert på den relative frekvensen i [REDACTED]. Frekvensene er justert med hensyn på BMI på bakgrunn av studien til [REDACTED].

Effekt

Når det gjelder effektsiden, benyttes det to effektmål: Quality Adjusted Life Years (QALY) og Life Years Saved (LYS).

- QALY-verdiene for de ulike helsetilstandene (type 2 diabetes og ingen komplikasjon, ikke-fatal hjerteinfarkt, ikke-fatal hjerneslag, osv) er tatt fra [redacted], som bruker EuroQol-skårer. Færre komplikasjoner i orlistatgruppen fremfor placebogruppen fører til at samlet QALY i de to behandlingsarmene blir ulike.
- LYS er beregnet som den diskonterte summen av den årlige differansen i antall overlevende pasienter mellom kontroll- og behandlingsgruppen i den 10 års perioden som tas i betraktning. For å komme frem til en dødsrate for hver gruppe, har søkeren delt antall diabetesrelaterte dødsfall på summen av alle de potensielle komplikasjonene, unntatt tilfellene med grå stær.

Scenarier

De fire scenarioene i modellen er:

- **Base case-scenariot:** beregner helsegevinst ut ifra at reduksjonen i HbA1c var større i orlistatgruppen enn i placebogruppen.
- **Scenario 2:** beregner helsegevinst ut ifra at reduksjonen i HbA1c og LDL-c var større i orlistatgruppen enn i placebogruppen.
- **Scenario 3:** beregner helsegevinst ut ifra at reduksjonen i HbA1c og SBP var større i orlistatgruppen enn i placebogruppen.
- **Scenario 4:** beregner helsegevinst ut ifra at reduksjonen i HbA1c, SBP og LDL-c var større i orlistatgruppen enn i placebogruppen.

Ved å redusere BMI og HbA1c reduseres risikoen for å utvikle diabetesrelaterte komplikasjoner. Effekten av reduksjonen i BMI og HbA1c antas å være sterkt korrelert. Søkeren velger derfor å ikke inkludere effekten av reduksjon i BMI i modellen. Det er imidlertid gjort en sensitivitetsanalyse der det er tatt hensyn til at reduksjonen i BMI kan gi økt livskvalitet.

Differansen i kostnadene og helseeffektene brukes til å beregne to forskjellige Inkrementelle Kostnadseffektivitetsratioer (ICER), en for hvert effektmål og for fire forskjellige scenarier. Totalt presenterer modellen åtte ulike ICER (se avsnitt 5.3.4).

5.2 Studiens kostnadsperspektiv

Kostnadene er beregnet fra samfunnets perspektiv. Dette betyr at det tas hensyn til kostnadene både Folketrygden og pasientene dekker, som legemidler, behandlingkostnader og egenandeler; og at prisene benyttet er eksklusive merverdiavgift.

5.3 Kostnader

5.3.1 Direkte kostnader

Det er to grupper av direkte kostnader:

- Legemiddelkostnader forbundet med forbruken av orlistat.
- Forventede kostnader ved behandling av komplikasjoner forårsaket av diabetes.

5.3.2 Indirekte kostnader

Det tas ikke hensyn til indirekte kostnader, som for eksempel produktivitetstapene som kan unngås ved at pasientene opplever lengre sykdomsfrie perioder og dermed jobber mer.

5.3.3 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingalternativer

Tabellene nedenfor viser to kostnadssammenligninger for de to gruppene, i hvert av de fire scenarioene. I tabell 2 vises komplikasjonskostnadene, mens tabell 3 viser legemiddelkostnadene. Kostnadene for placebogruppen er de samme i hvert scenario, mens kostnadene for orlistatgruppen varierer i forhold til hvilke behandlingseffekter man tar hensyn til i de forskjellige scenarioene.

Tabell 2: Komplikasjonskostnader i hver pasientgruppe

		<u>Base case-scenario</u>	<u>Scenario 2</u>	<u>Scenario 3</u>	<u>Scenario 4</u>
ATG + Placebo		Total	Total	Total	Total
Myocardial infarction	Fatal				
	Non-fatal				
Stroke	Fatal				
	Non-fatal				
Amputation from PVD	Fatal				
	Non-fatal				
Microvascular disease	Fatal				
	Non-fatal				
Heart failure	Fatal				
	Non-fatal				
Cataract extraction	Fatal				
	Non-fatal				
SUM costs					
Discounted to year 1					

ATG + Xenical		Total	Total	Total	Total
Myocardial infarction	Fatal				
	Non-fatal				
Stroke	Fatal				
	Non-fatal				
Amputation from PVD	Fatal				
	Non-fatal				

Microvascular disease	Fatal	
	Non-fatal	
Heart failure	Fatal	
	Non-fatal	
Cataract extraction	Fatal	
	Non-fatal	
SUM costs		
Discounted to year 1		

DIFFERANSE

Tabell 3. Legemiddelkostnader til hvert behandlingalternativ

ATG	Year 1
Drug costs	0
Xenical	Year 1
Xenical costs per DDD (uten MVA)	19,10
Xenical responders (42%)	2 869 215
Xenical non responders (58%)	997 169
<i>SUM Drug costs</i>	<i>3 866 384</i>

5.3.4 Legemiddelets kostnadseffektivitet.

Tabell 4 viser ICER for hvert av de fire scenarioene, hvorav orlistat er dominant i de to siste.

Tabell 4: Orlistats kostnadseffektivitet sammenlignet med placebo

Scenario 1
ICER: costs per QALY
ICER: costs per LYS
Scenario 2
ICER: costs per QALY
ICER: costs per LYS
Scenario 3
ICER: costs per QALY
ICER: costs per LYS
Scenario 4
ICER: costs per QALY
ICER: costs per LYS

5.4 Diskontering

Det er benyttet en diskonteringsrate på 3 % i base case-scenariet, for både kostnadene og helseeffektene (LYS og QALYs), selv om Finansdepartementets veileder i samfunnsøkonomiske analyser legger til grunn en diskonteringsrate på 4 %. Imidlertid er det utført sensitivitetsanalyser der diskonteringsraten varierer mellom 0 - 8 % (se følgende avsnitt, 5.5).

5.5 Sensitivitetsanalyser

Søkeren utførte en rekke sensitivitetsanalyser for å teste holdbarheten av modellens resultater:

5.5.1 *Respondere.*

I modellen brukes helseeffekter for alle pasientene i orlistatgruppen. I denne sensitivitetsanalysen har effektene blitt satt på bakgrunn av helseeffektene som ble observert hos den delen av orlistatgruppen som hadde redusert vekten med ≥ 5 % ved studie- og behandlingsslutt. Tabell 5 viser resultatene fra denne analysen.

Tabell 5: ICER når helseeffekten er satt utifra deltagere som reduserte vekten med ≥ 5 % ved studieslutt.

Responders Analysis

ICER: costs per QALY

ICER: costs per LYS

5.5.2 *Nyttegevinst ved reduksjon i BMI*

I artikkelen til Ruof og medarbeidere [24] ble det beregnet at en enhetsreduksjon i BMI førte til en økning i QALY på 0,0285, noe som ikke tas hensyn til i base case-scenariet. I sensitivitetsanalysen medregnes denne nyttegevinsten. Resultatene vises i tabell 6. Orlistat blir mer kostnadseffektiv med hensyn på QALY, når effekten på nytteverdien ved reduksjon av BMI medregnes.

Tabell 6: viser ICER for orlistat når økning i QALY pga redusert BMI inkluderes.

Scenario 1, BMI-utility effect included

ICER: costs per QALY

ICER: costs per LYS

5.5.3 Forlenget orlistatbehandling

Her antas det at behandlingen med orlistat forlenges fra ett år til to. Behandlingen det andre året antas ikke å gi en ytterligere reduksjon i målte parametre, men antas å hindre den årlige økningen i HbA1c som skyldes diabetes. Resultatene i tabell 7 viser at reduksjonen i risikoen for komplikasjoner, ved å forlenge behandlingen, ikke kompensere for økningen i kostnader knyttet til forbruket av orlistat. ICER blir høyere ved to års behandling, enten effekten måles i QALY eller LYS.

Tabell 7: viser ICER for orlistat beregnet ved to års orlistatbehandling.

Scenario 1, 2 years Xenical treatment

ICER: costs per QALY

ICER: costs per LYS

5.5.4 Behandling av pasienter med ulike HbA1c-nivåer

I denne sensitivitetsanalysen endres HbA1c-nivået hos pasientene i forhold til base case-scenariot. Resultatene vises i tabell 8.

Tabell 8: viser ICER for orlistat beregnet for forskjellige nivåer av HbA1c

Scenario 1, Baseline HbA1c: <6 %

ICER: costs per QALY

ICER: costs per LYS

Scenario 1, Baseline HbA1c: 6-7 %

ICER: costs per QALY

ICER: costs per LYS

Scenario 1, Baseline HbA1c: 7-8 %

ICER: costs per QALY

ICER: costs per LYS

Scenario 1, Baseline HbA1c: 9-10 %

ICER: costs per QALY

ICER: costs per LYS

Scenario 1, Baseline HbA1c: ≥10 %

ICER: costs per QALY

ICER: costs per LYS

Disse resultatene viser at behandling av pasienter med lavt HbA1c-nivå er klart mindre kostnadseffektiv enn behandling av pasienter med høyt nivå.

5.5.5 Endring av diskonteringsraten

I denne sensitivitetsanalysen varierer søkeren diskonteringsraten mellom 0 % og 8 %. En 1 % -økning i diskonteringsraten gir en 15 % -økning i ICER for effektmålenheten QALY. Legemiddelkostnader for orlistat diskonteres ikke i base case-scenariot, da de tilkommer i det første året. Dermed er det bare komplikasjonskostnadene som diskonteres, slik at kostnadsbesparelsene orlistat-behandlingen medfører, oppnår en lavere nåverdi jo høyere diskonteringsrate man tar i bruk. Resultatene vises i tabell 9.

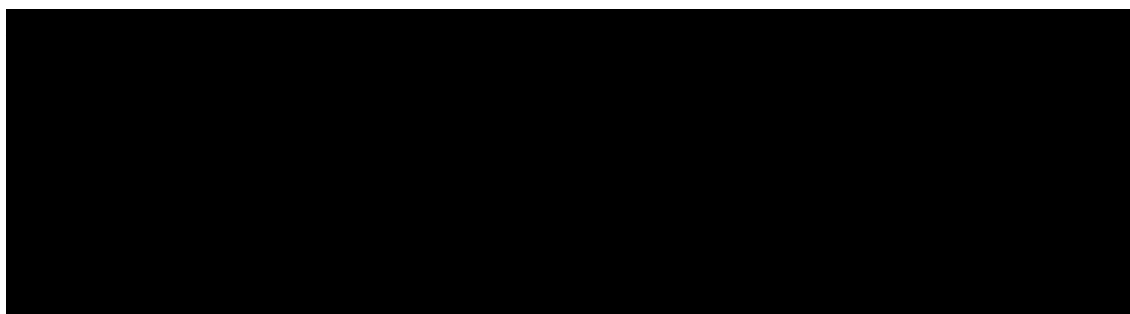
Tabell 9: viser ICER for orlistat avhengig av diskonteringsraten.

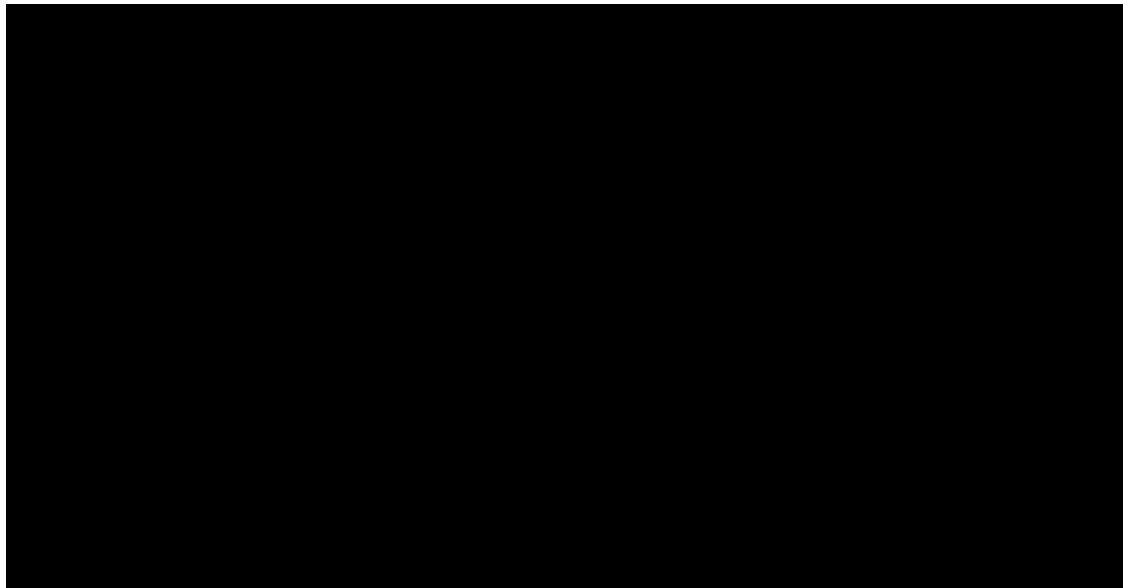
Scenario 1, varying discount rates	
Discounting Costs, LYS and QALYs	Cost per QALY
0%	
1%	
2%	
3%	
4%	
5%	
6%	
7%	
8%	

5.5.6 Flerveis sensitivitetsanalyse

Søker har også utført en Monte Carlo flerveis sensitivitetsanalyse for å ta hensyn til usikkerheten rundt flere av inputvariablene i base case-scenariot og deres potensielle korrelasjoner.

I denne flerveis sensitivitetsanalysen foretas det en Monte Carlo simulering i base case-scenariot, der modellens forventede verdier beregnes 1 000 ganger. I hver av disse simuleringene tas det et tilfeldig utvalg av de usikre (stokastiske) variablene, som antas å ha følgende sannsynlighetsfordeling:





Søkeren utfører også en regresjonssensitivitetsanalyse for ICER per QALY vunnet. Denne analysen viser at modellens resultater er mest påvirket av:

- Komplikasjonskostnader
- Varighet på "catch-up"-perioden
- Orlistats effekt på HbA1c og
- Orlistatbehandlingens varighet

Avslutningsvis foretok søker tre enveis sensitivitetsanalyser der de tre første variablene på lista ovenfor ble endret:

Komplikasjonskostnader

Sensitivitetsanalysen beregner ICER for scenario 1 dersom komplikasjonskostnadene økes eller reduseres med 20 %. Resultatene vises i tabell 10. Slik det var rimelig å forvente, blir orlistat mer kostnadseffektiv jo høyere de forventede komplikasjonskostnader er.

Tabell 10: viser resultatet av sensitivitetsanalysen der komplikasjonskostnadene endres.

Scenario 1, complication costs +20 %

ICER: costs per QALY

ICER: costs per LYS

Scenario 1, complication costs -20 %

ICER: costs per QALY

ICER: costs per LYS

Ulik varighet til "catch-up"-perioden

Her endres hovedforutsetningen om at orlistats effekt på HbA1c forsvinner tre år etter at behandlingen er avsluttet. ICER beregnes på nytt for scenario 1 med to alternative varigheter for "catch-up"-perioden, på 2 og 4 år. Resultatene vises i tabell 11. Orlistat blir mer kostnadseffektiv jo lengre "catch-up"-perioden varer.

Tabell 11: viser resultatet av sensitivitetsanalysen der catch-up perioden endres.

Scenario 1, 2 years catch-up time

ICER: costs per QALY

ICER: costs per LYS

Scenario 1, 4 years catch-up time

ICER: costs per QALY

ICER: costs per LYS

Ytterligere reduksjon i HbA1c i orlistatgruppen

Den ytterlige reduksjonen i HbA1c hos orlistatgruppen i forhold til placebogruppen er antatt å være 0,46 % i gjennomsnitt, og standardavviket (σ) er lik 0.05. Sensitivitetsanalysen ser på verdier som er $\pm\sigma$ eller $\pm 2\sigma$. Resultatene vises i tabell 12. Analysen viser at orlistats kostnads-effektivitet er sterkt avhengig av reduksjonen i HbA1c.

Tabell 12: viser resultatet av sensitivitetsanalysen der reduksjonen i HbA1c endres.

Scenario 1, HbA1c-effect: -0.35

ICER: costs per QALY

ICER: costs per LYS

Scenario 1, HbA1c-effect: -0.40

ICER: costs per QALY

ICER: costs per LYS

Scenario 1, HbA1c-effect: -0.45

ICER: costs per QALY

ICER: costs per LYS

Scenario 1, HbA1c-effect: -0.50

ICER: costs per QALY

ICER: costs per LYS

Scenario 1, HbA1c-effect: -0.55

ICER: costs per QALY

ICER: costs per LYS

6 DISKUSJON

6.1 En totalvurdering av modellen

Nedenfor følger Legemiddelverkets kommentarer til refusjonssøknaden. Rekkefølgen på kommentarene er ikke en gradering av forholdenes viktighet.

6.1.1 Betydningen av reduksjon i HbA1c

I følge søker gir behandling med orlistat i ett år en gjennomsnittlig reduksjon i HbA1c på 0,46 prosentpoeng etter et år. Dette vil føre til at den gjennomsnittlige verdien av HbA1c over ti år vil senkes. Med bakgrunn i [REDACTED], (se avsnitt 5.1) antar søker at det vil forekomme en reduksjon i antall senkomplikasjoner.

Legemiddelverket stiller seg skeptisk til om en reduksjon i HbA1c på kun 0,46 prosentpoeng over kun ett år kan utgjøre en så stor forskjell i utviklingen av antall senkomplikasjoner som modellen gir uttrykk for. Flere kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med anser modellens gjennomsnittlige reduksjon for å være ubetydelig så fremt reduksjonen varer i kun ett år.

6.1.2 Betydningen av lengden på catch-up perioden

I forhold til hvor viktig reduksjonen av HbA1c er i løpet av et 10-årsperspektiv vil lengden på catch-up-perioden være av betydning. Ved en tre års catch-up-periode vil den gjennomsnittlige 10 årsverdien for HbA1c senkes ytterligere enn ved ett års catch-up-periode. Legemiddelverket anser en catch-up-periode for HbA1c på tre år som for lang. Da Legemiddelverket gjorde søker oppmerksom på dette, henviste søker til National Institute of Clinical Excellence (NICE) veileder "Guidance on the use of surgery to aid weight reduction for people with morbid obesity" [25] og to artikler [24, 26].

Retningslinjene fra NICE synes å støtte oppunder Legemiddelverkets syn:

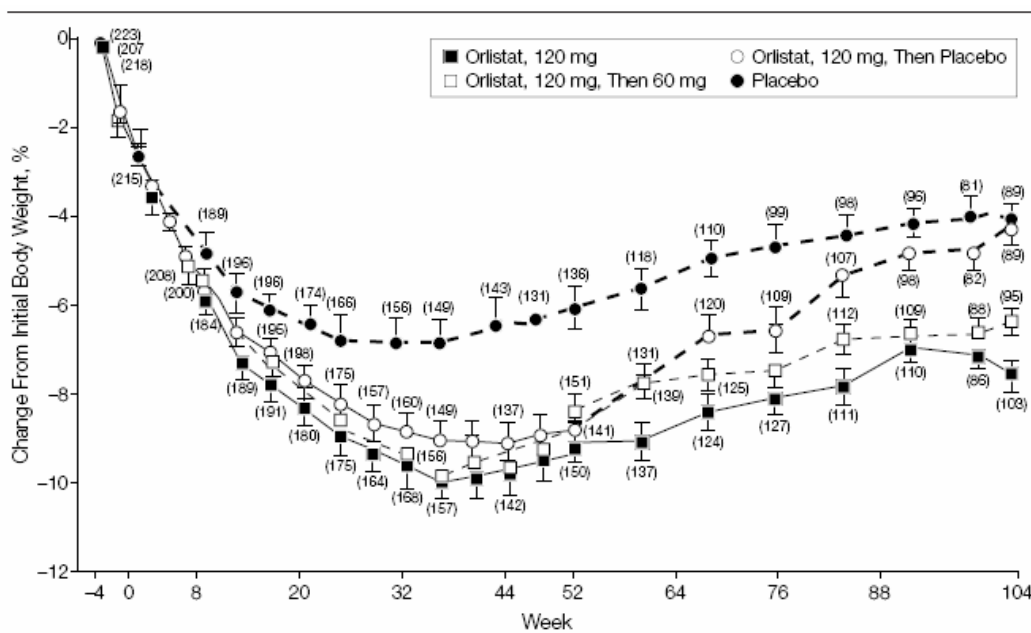
"Many non-surgical approaches result in an initial weight loss of 10–15%, with the majority of people regaining this weight within 1 year".

De to artiklene det ble referert til har ikke noe dokumentasjon på lengden av catch-up-perioden, men viser til NICE sin "Guidance on the Use of Orlistat for the Treatment of Obesity in Adults" [27]:

"On average, it takes about 3 additional years to regain the weight lost over a year on the drug, though there is uncertainty about this figure."

NICE har dessverre ikke oppgitt noen referanser her. Legemiddelverket finner det merkelig at søker ikke kan dokumentere riktigheten av utsagnet, men bare kan støtte seg til det.

Davidson har gjort en oppfølgingsstudie av orlistat hos type 2 diabetikere [28], der halvparten av de som hadde mottatt orlistatbehandling første året fikk placebo det andre behandlingsåret. Figur 1 viser vektutviklingen i denne studien.



*Numbers in parentheses are number of subjects at each time point.

Figur 1: Vektøkningen hos deltagere som fikk placebo istedenfor orlistat andre studieår

Det ble på Legemiddelverkets forespørsel utført en analyse med en catch-up-periode på ett år. Tabell 13 viser resultatene fra denne.

Tabell 13: viser ICER for orlistat beregnet per QALY og LYS ved 1 års catch-up periode i scenario 1

ICER: kostnad per QALY
 ICER: kostnad per LYS

Man ser at kostnadseffektiviteten til orlistat faller betraktelig når man antar en catch-up periode på ett år: Fra [redacted] kr/QALY og [redacted] kr/LYG i base-case scenarioet, opp til [redacted] kr/QALY og [redacted] kr/LYG. Dvs. en økning på ca [redacted].

6.1.3 Risikofaktorer for utvikling av senkomplikasjoner

UKPDS 66 [29] viser hvilke variabler som er signifikante ved beregning av sannsynligheten for å oppleve fatale og ikke-fatale hjerte- og karsykdom hos pasienter med type 2 diabetes. Disse variablene er:

- Alder
- Antall år med diabetes
- Kjønn
- Fortid av atrial fibrillation
- Etnisitet
- Om pasienten røyker eller ikke.
- HbA1C
- Blodtrykk
- Total kolesterol
- HDL-kolesterol

Søker benytter kun de fire siste variablene (blodsukker, blodtrykk, total kolesterol og HDL-kolesterol) i modellen. Søker antar dermed implisitt at verdiene for de andre variablene er å finne i [REDACTED]. Utfordringen slik Legemiddelverket oppfatter det, er at disse verdiene er justert til å gjelde for hvite menn, som ved diagnosetidspunkt er 50-54 år og har hatt type 2 diabetes i 7,5-12,5 år. Da denne pasientgruppen generelt har en høy risiko for hjerte- og kar-sykdom, medfører antagelsen trolig en sterk overestimering av risiko for senkomplikasjoner hos pasientgruppen firmaet søker refusjon for.

Legemiddelverket mener derfor at kostnadseffektiviteten til orlistat slik det fremstår i søknaden kan være overvurdert. Dette ble allerede påpekt av Legemiddelverket i brev til refusjons-søker datert juni 2006. Blåreseptnemnda gir i sitt møtereferat uttrykk for samme oppfatning;

”Hvis firmaets analysemodell kun er utviklet for hvite menn i aldersgruppen 50-54 år, så anser nemnda overførbareheten til andre grupper som begrenset”.

Nedenfor drøftes betydningen av BMI og kjønn som risikofaktorer nærmere.

6.1.3.1 BMI

Legemiddelverket synes at søker har tillagt BMI en for stor vekt i beregningen av insidensen for senkomplikasjoner. I modellen er det justert for forskjellen i BMI mellom deltagerne i [REDACTED] og populasjonen det søkes refusjon for. Denne justeringen er gjort med bakgrunn i en søskenstudie [22]. Søskenene som inngikk i studien har forhøyet risiko for hjertekarsykdom fordi et av deres søsken har hjertekarsykdom. Den ulike risikoen for hjertekarsykdom mellom de ulike BMI-gruppene er derfor ikke nødvendigvis overførbare til populasjonen det søkes refusjon for. Videre var halvparten av studiedeltagerne sorte, hvilket kan påvirke studie-resultatene overførbarehet til en kaukasiske befolkning.

I UKPDS 34 [30] har man observert antall senkomplikasjoner hos en gruppe med overvektige type 2 diabetikere med en gjennomsnittlig BMI på 31,4 kg/m² og HbA1c på 7,2 mmol/l. Ved å justere for BMI på samme måte som søker, ble insidensen av senkomplikasjoner beregnet for populasjonen i UKPDS 34. Tabell 14 viser insidensen av senkomplikasjoner beregnet med søkers modell for en populasjon som beskrevet ovenfor og den faktiske insidensen for samme

populasjon med konvensjonell behandling fra UKPDS 34. Konvensjonell behandling bestod av kostråd og ikke-intensiv medikamentell behandling hvis deltageren fikk blodsukker ≥ 15 mmol/l eller tegn på hyperglykemi.

Tabell 14: Antall senkomplikasjoner per 1 000 pasientår i en populasjon med BMI på 31,4 kg/m² og HbA1c på 7-8 mmol/l, faktisk insidensrate fra UKPDS 34 og beregnet insidensrate med søkers modell.

Aggregerte endepunkt	Per 1 000 pasientår i UKPDS 34	Per 1 000 pasientår for populasjonen i UKPDS 34, justert for BMI som i søkers modell
Diabetesrelatert død	12,7	
Total dødelighet	20,6	
Hjerteinfarkt	18,0	
Slag	5,5	
Amputasjon pga PVD	2,1	
Mikrovaskulær sykdom	9,2	

Denne beregningen viser at søkers justering for BMI antageligvis fører til en overestimering av antall senkomplikasjoner.

6.1.3.2 Kjønn

Antall senkomplikasjoner som følge av type 2 diabetes er hentet fra [redacted]. Tallene søker bruker i sin modell er justert til å gjelde for hvite menn, 50-54 år gamle ved diagnostiseringstidspunktet som har hatt type 2 diabetes i 7,5-12,5 år. Dette til tross for at antall senkomplikasjoner hos kvinner var betydelig lavere; tilsvarende 52 % av antall senkomplikasjoner hos menn. [31]. Søker hevder at dette ikke gjelder fordi fedme skal ha en større innvirkning på utvikling av senkomplikasjoner hos kvinner enn hos menn. Dette begrunner de med at ved en gitt økning i BMI øker blodtrykket mer hos kvinner enn hos menn [32] og at 40 år gamle kvinner og menn mister henholdsvis 3,3 og 3,1 leveår på grunn av sin overvekt [33]. En studie fra Framingham [34] viser tilsvarende tall som en undersøkelse fra Tromsø [32]; blodtrykk øker mer hos kvinner enn hos menn ved samme økning i BMI. Men studien viser også at dette ikke gjelder for alle andre verdier som for eksempel kolesterol. Forskerne som utførte og analyserte data fra UKPDS-studiene, Diabetes Trials Unit ved universitetet i Oxford, forteller at de ikke har funnet at fedme alene bidrar til den estimerte risikoen ved tilstedeværelsen av andre og mer informative risikofaktorer som for eksempel kolesterol og blodtrykk, foruten når det gjelder forekomsten av kongestiv hjertesvikt:

"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 (Diabetologia 2004; 47: 10: 1747-1759) describing the UKPDS Outcomes Model" [35]

Da de ligningene de har laget er kjønnsespesifikke, må det antas at dette gjelder for både kvinner og menn. Det vil si at når likningene fra UKPDS brukes til å beregne risiko for senkomplikasjoner, vil BMI ikke være en faktor som alene gir grunnlag for økt risiko for senkomplikasjoner.

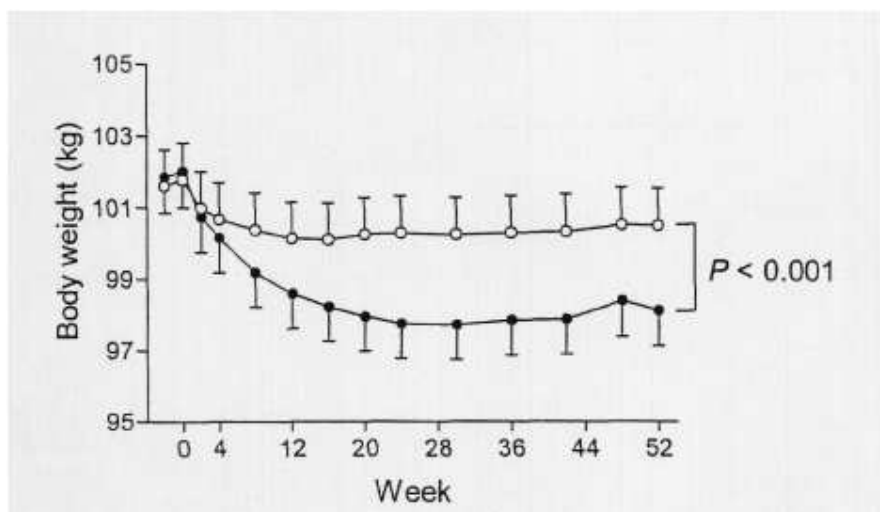
6.1.4 Respondere

6.1.4.1 Andel respondere

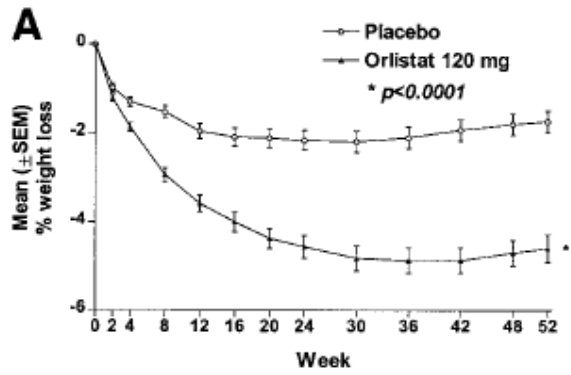
Søker antar at 42 % av de som begynner behandlingen med orlistat fortsetter utover tre måneder. Dette gjøres utifra hvor mange som ved slutten av de kliniske studiene har mistet $\geq 5\%$ av initiell kroppsvekt, fordi man ikke har tall på hvor mange som har mistet $\geq 5\%$ av initiell kroppsvekt i løpet av de tre første månedene. Det hadde vært ønskelig med tall over hvor mange som faktisk mister $\geq 5\%$ av initiell kroppsvekt de tre første månedene, da dette er en del av indikasjonsteksten til orlistat.

Figur 1, 2, 3 og 4 viser kurver for gjennomsnittlig vekttap i noen av de kliniske studiene søker legger til grunn. De viser at hos en gjennomsnittlig pasient på orlistat reduseres vekten en del de tre første behandlingsmånedene, men at vekten reduseres ytterligere frem mot behandlingsårets slutt. Dette tyder på at antallet som har mistet $\geq 5\%$ av vekten etter 12 måneders behandling er noe større enn etter tre måneders behandling.

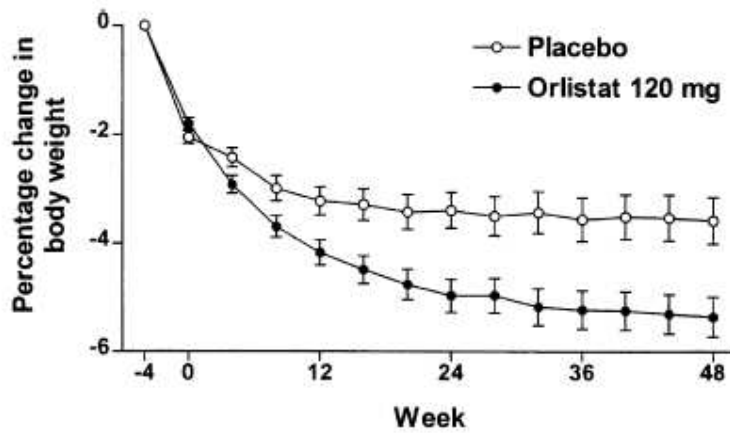
Figur 1: viser gjennomsnittlig vektreduksjon i kilo etter antall studieuker [16].



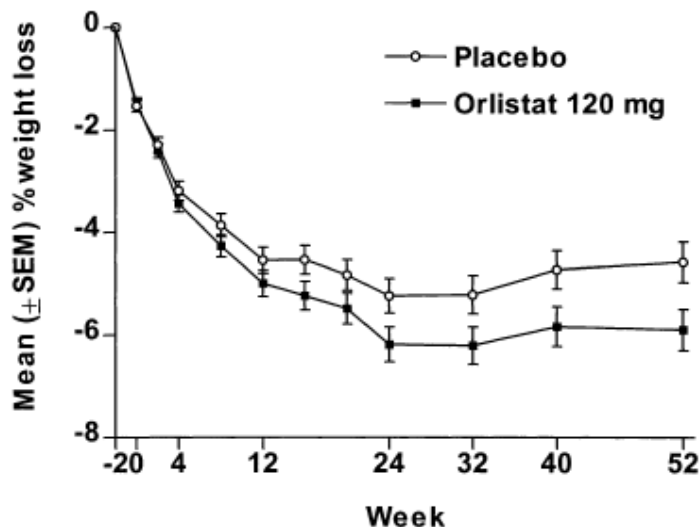
Figur 2: viser gjennomsnittlig vektreduksjon i prosent etter antall studieuker [18].



Figur 3: viser gjennomsnittlig vektreduksjon i prosent etter antall studieuker [14].



Figur 4: viser gjennomsnittlig vektreduksjon i prosent etter antall studieuker [17].



6.1.4.2 Effekt i modellen er uavhengig av andel respondere

I de kliniske studiene var det ikke et krav for fortsatt deltagelse at deltagerne måtte redusere initial vekten med 5 % etter tre måneders behandling. Effekten i modellen beregnes derfor utifra total effekten i total populasjonen som gikk på orlistat i ett år, uavhengig av vekttap etter tre måneder. Dette gjør at når andelen respondere reduseres, øker kostnadseffektiviteten fordi kostnadene reduseres, mens effekten forblir den samme. Legemiddelverket hadde ønsket at søker drøftet dette mer inngående i søknaden, da resultatet av å endre andelen respondere i modellen er lite informativt. Forholdet ble diskutert i søkers svar på klokkestoppbrevet.

6.1.4.3 Effekten av orlistat hos respondere

Søker har også laget en sensitivitetsanalyse der resultatene, for de med et vekttap på $\geq 5\%$ av initiell kroppsvekt ved studiens slutt, ble brukt. Dette må antas å gi et underestimat av effekten til orlistat da man i flere studier har observert at det er de virkelige respondere, de som mister $\geq 5\%$ av initiell kroppsvekt innen 3 måneder som har størst effekt av orlistat [36, 37]. Disse inkluderte imidlertid ikke type 2 diabetikere.

I studien til Guy-Grand et al [12] er det oppgitt resultater for virkelige respondere alene. Tabell 15 viser resultatene fra studien for alle i orlistatgruppen og for de virkelige respondere. Utifra dette har Legemiddelverket beregnet de gjennomsnittlige resultatene for de som ikke mistet $\geq 5\%$ av initiell kroppsvekt i løpet av de 3 første behandlingsmånedene.

Tabell 15: viser resultatene for orlistatgruppen i Guy-Grand et al, samlet og oppdelt i virkelige respondere og ikke-respodere.

	Vekttap i prosent	Reduksjon i HbA1c i prosentpoeng
Alle i orlistatgruppen	4,2 ± 0,4	0,54 ± 0,1
Virkelige respondere	8,6 ± 0,6	1,27 ± 0,17
Virkelige ikke-respondere	2,8	0,31

Dette gir en indikasjon på at gevinsten med orlistatbehandling hos type 2 diabetikere også er å hente hos pasienter som reduserer initell kroppsvekt med $\geq 5\%$ i løpet av de 3 første månedene. Dessverre er tallmaterialet i denne studien veldig lite; det var kun 96 type 2 diabetikere i studien og kun 24 av disse var respondere.

6.1.5 Nytteverdier brukt for å utlede QALY-gevinstene.

Søkeren benytter nytteverdiene i [REDAKERT], slik det ble nevnt i avsnitt 5.1. Imidlertid finnes det alternative verdier i UKPDS 62 [38] hvis fordel er at metoden benyttet er forklart på en mer utdypende måte enn i de tilgjengelige artiklene om [REDAKERT]. Forskjellene mellom verdiene i UKPDS 62 og [REDAKERT] studiet er å finne i tabell 16.

Tabell 16: Nyttetap i søknaden, sammenlignet med nytteap i UKPDS 62.

Hendelse	Nyttetap (UKPDS 62)	Nyttetap (Søknad)
Myocardial infarction	0,055	
Stroke	0,164	
Peripheral vascular disease	-	
Microvascular disease (RF)	-	
Heart failure	0,108	
Cataract extraction	-	

Man ser at nytteapene man har informasjon om i begge studier er forskjellige: [REDAKERT] presenterer nytteap som er mellom 65 % og 100 % høyere enn i UKPDS 62 studiet.

Det hadde derfor vært ønskelig at søkeren hadde begrunnet hvorfor nytteverdiene fra UKPDS 62 ikke ble benyttet, og at nytteverdiene i søknaden hadde vært tildelt en sannsynlighetsfordeling i den probabilistiske sensitivitsanalysen; for å ta hensyn til usikkerheten rundt dem.

6.1.6 Annet

Søker antar at en del av utgiftene ved utviklingen av senkomplikasjoner er utgifter til legemidler. Når det gjelder enkelte legemidler, som for eksempel kolesterolsenkende midler er det

naturlig å anta at store deler av den definerte populasjonen allerede tar disse før senkomplikasjonen inntreffer.

Studiepopulasjonen i de kliniske effektstudiene tilsvarer ikke gruppen det søkes refusjon for, da spesielt med hensyn på BMI. Dette kan være av betydning.

Søker har heller ikke kommentert om kjønn- og aldersfordelingen i studiepopulasjonene kan være forskjellig fra gruppen det søkes refusjon for, og hvorvidt dette kan ha innvirkning på kostnadseffektiviteten.

Søker legger eksplisitt frem i søknaden en liste med forutsetninger modellen bygger på, noe som gjør modellen mer oversiktlig.

Legemiddelverket savner en redegjørelse for de potensielle endringene i produktivetskostnader som behandlingen med orlistat kunne medføre. Færre diabetesrelaterte senkomplikasjoner åpner for at pasientene blir mindre borte fra jobben og at færre arbeidstimer går til spille. Denne utelatelsen medfører at kostnadene relatert til opplevelsen og behandling av senkomplikasjoner kan antas å være underestimerte.

Søker har også utført en Monte Carlo flerveis sensitivitetsanalyse for å ta hensyn til usikkerheten rundt flere av inputvariablene i base case-scenarior. Legemiddelverket anser dette som veldig positivt, fordi man på denne måten viser resultatenes usikkerhet bedre enn ved å bruke enveis sensitivitetsanalyser.

6.2 Oppsummering

Modellen er først og fremst basert på data fra kliniske effektstudier med orlistat [10-18],

Disse studiene er nærmere beskrevet i appendiks 1-5. På bakgrunn av de kliniske effektstudiene beregnes en gjennomsnittseffekt av orlistat på kohorten i modellen.

danner grunnlaget for å beregne hva slags innvirkning effekten av orlistat kan ha på antall senkomplikasjoner av type 2 diabetes.

Den legemiddeløkonomiske modellen var til stor hjelp under vurderingen av søknaden fordi:

- både ressursbruk og enhetsprisene som tas med er omfattende og grundig begrunnet,
- helsegevinstene er uttrykt ikke bare i vunne leveår, men også i kvalitetsjusterte leveår,
- det presenteres fire forskjellige scenarior som tester holdbarheten til modellens resultater under forskjellige antagelser
- og det er gjennomført en probabilistisk sensitivitetsanalyse som viser sannsynligheten for at orlistat er kostnadseffektiv som funksjon av samfunnets maksimale betalingsvillighet.

En sentral innvending mot modellen er at den bygger på en antagelse om at alle pasienter i målgruppen deler den samme risikoen for senkomplikasjoner som hvite menn, 50-54 år gamle ved diagnostiseringstidspunktet og med kjent type 2 diabetes i 7,5-12,5 år.

Denne antagelsen, sammen med andre kritikkverdige punkter som er redegjort for i denne rapporten, kan i større og mindre grad være med på å påvirke modellens resultater. Dette medfører at det etter Legemiddelverkets oppfatning ikke er en sannsynlighetsovervekt for at orlistat er kostnadseffektiv behandling på bakgrunn av den tilgjengelige dokumentasjonen.

7 VEDTAK

Det er flere kritikkverdige punkter i modellen som i større og mindre grad påvirker modellens resultater til fordel for preparatet. Etter en samlet vurdering mener Statens Legemiddelverk at det på bakgrunn av foreliggende analyse og data ikke er sannsynlighetsovervekt for at orlistat er kostnadseffektivt behandling reduksjon av senkomplikasjoner hos type 2 diabetikere. Det er derfor Statens Legemiddelverks vurdering at orlistat ikke bør innvilges generell refusjon.

Statens legemiddelverk, 2007-03-15

Erik Hviding
seksjonssjef

Kristin Helene Svanqvist
forsker

Enrique Jiménez
forsker

8 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. 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. 961-9.
3. 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. 560-4.
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. 481-6.
5. Folkehelseinstituttet. *Fakta om overvekt og fedme.* 2004 [cited 2005 5. april].
6. Licinio, J. and M.L. Wong, *The interface of obesity and depression: risk factors for the metabolic syndrome.* Rev Bras Psiquiatr, 2003. **25**(4): p. 196-7.
7. 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. 980-7.

8. 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.
9. Pan, S.Y., et al., *Association of obesity and cancer risk in Canada.* Am J Epidemiol, 2004. **159**(3): p. 259-68.
10. Berne, C., *A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with Type 2 diabetes treated with metformin.* Diabet Med, 2005. **22**(5): p. 612-8.
11. Didangelos, T.P., et al., *The ORLlistat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 DIAbetes (ORLICARDIA) Study.* Curr Med Res Opin, 2004. **20**(9): p. 1393-401.
12. Guy-Grand, B., et al., *Effects of orlistat on obesity-related diseases - a six-month randomized trial.* Diabetes Obes Metab, 2004. **6**(5): p. 375-83.
13. Halpern, A., et al., *Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients.* Diabetes Obes Metab, 2003. **5**(3): p. 180-8.
14. Hanefeld, M. and G. Sachse, *The effects of orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial.* Diabetes Obes Metab, 2002. **4**(6): p. 415-23.
15. Hollander, P.A., et al., *Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study.* Diabetes Care, 1998. **21**(8): p. 1288-94.
16. Kelley, D.E., et al., *Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial.* Diabetes Care, 2002. **25**(6): p. 1033-41.
17. Lindgarde, F., *The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study.* J Intern Med, 2000. **248**(3): p. 245-54.
18. Miles, J.M., et al., *Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin.* Diabetes Care, 2002. **25**(7): p. 1123-8.



24. Ruof, J., et al., *Orlistat in responding obese type 2 diabetic patients: meta-analysis findings and cost-effectiveness as rationales for reimbursement in Sweden and Switzerland.* Int J Obes (Lond), 2005. **29**(5): p. 517-23.
25. Excellence, N.I.o.C., *Guidance on the use of surgery to aid weight reduction for people with morbid obesity.* 2002.
26. Maetzel, A., et al., *Economic evaluation of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus.* Pharmacoeconomics, 2003. **21**(7): p. 501-12.
27. NICE, *Guidance on the Use of Orlistat for the Treatment of Obesity in Adults.* 2001.

28. Davidson, M.H., et al., *Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial*. *Jama*, 1999. **281**(3): p. 235-42.
29. Stevens, R.J., et al., *Risk Factors for Myocardial Infarction Case Fatality and Stroke Case Fatality in Type 2 Diabetes: UKPDS 66*. *Diabetes Care*, 2004. **27**(1): p. 201-207.
30. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. *Lancet*, 1998. **352**(9131): p. 854-65.
31. Stevens, R.J., et al., *The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56)*. *Clin Sci (Lond)*, 2001. **101**(6): p. 671-9.
32. Wilsgaard, T., H. Schirmer, and E. Arnesen, *Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromso Study, 1986-1995*. *Arch Intern Med*, 2000. **160**(18): p. 2847-53.
33. Peeters, A., et al., *Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis*. *Ann Intern Med*, 2003. **138**(1): p. 24-32.
34. D'Agostino, R.B., et al., *Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study*. *Am Heart J*, 2000. **139**(2 Pt 1): p. 272-81.
35. Unit, D.T., *UKPDS*.
36. Toplak, H., et al., *X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight maintenance*. *Diabetes Obes Metab*, 2005. **7**(6): p. 699-708.
37. Rissanen, A., et al., *Predictive value of early weight loss in obesity management with orlistat: an evidence-based assessment of prescribing guidelines*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003. **27**(1): p. 103-9.
38. Clarke, P., A. Gray, and R. Holman, *Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62)*. *Med Decis Making*, 2002. **22**(4): p. 340-9.
39. Lean, M.E., *Is long-term weight loss possible?* *Br J Nutr*, 2000. **83 Suppl 1**: p. S103-11.
40. Tonstad, S., *[New trends in the treatment of obesity]*. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2004. **124**(3): p. 391-2.
41. Krempf, M., et al., *Weight reduction and long-term maintenance after 18 months treatment with orlistat for obesity*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003. **27**(5): p. 591-7.
42. Rossner, S., et al., *Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity*. *European Orlistat Obesity Study Group*. *Obes Res*, 2000. **8**(1): p. 49-61.
43. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38*. *UK Prospective Diabetes Study Group*. *Bmj*, 1998. **317**(7160): p. 703-13.
44. Klein, R., *Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes*. *Diabetes Care*, 1995. **18**(2): p. 258-68.
45. *Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT)*. *Jama*, 2002. **288**(23): p. 2998-3007.
46. Sever, P.S., et al., *Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial*. *Lancet*, 2003. **361**(9364): p. 1149-58.
47. Hansson, L., et al., *Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial*. *HOT Study Group*. *Lancet*, 1998. **351**(9118): p. 1755-62.

48. Tuomilehto, J., et al., *Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators.* N Engl J Med, 1999. **340**(9): p. 677-84.
49. Curb, J.D., et al., *Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group.* Jama, 1996. **276**(23): p. 1886-92.
50. Lewis, E.J., et al., *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group.* N Engl J Med, 1993. **329**(20): p. 1456-62.
51. Rodby, R.A., L.M. Firth, and E.J. Lewis, *An economic analysis of captopril in the treatment of diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group.* Diabetes Care, 1996. **19**(10): p. 1051-61.

9 APPENDIKS

appendiks 1 – sammendrag av de kliniske effektstudiene [10-18]

(Resten av appendiksen er underlagt taushetsplikt)

Appendix 1: Sammendrag av kliniske studier med orlistat hos type 2 diabetikere

Utvalg av studier

Det er flere studier som har studert effekten av orlistat hos type 2 diabetikere. Søker har lagt vekt på 9 av disse [10-18], i den økonomiske analysen. Disse er oppført i tabell 3. Legemiddelverket oppfatter dette som relevante studier.

Table 3 Xenical® (orlistat) trials in obese/overweight patients with diabetes type II

I	Hollander PA et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type II diabetes. A 1-year randomized double-blind study. <i>Diabetes Care</i> . 1998 Aug;21(8):1288-94. (91)
II	Lindgärde F, on behalf on the Orlistat Swedish Multimorbidity Study Group. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study- <i>J Intern Med</i> 2000; 248: 245-254. (88)
III	Miles JM, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type II diabetes treated with metformin. <i>Diabetes Care</i> . 2002 Jul;25(7):1123-8. (92)
IV	Hanefeld M, Sachse G. The effects of orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type II diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2002 Nov;4(6):415-23 (93)
V	Kelley DE et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type II diabetes: A 1-year randomized controlled trial. <i>Diabetes Care</i> . 2002 Jun;25(6):1033-41 (94)
VI	Didangelos TP et al. The ORListat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type II DIAbetes (ORLICARDIA) Study. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2004 Sep;20(9):1393-1401 (95)
VII	Guy-Grand B et al. Effects of orlistat on obesity-related diseases - a six-month randomized trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2004 Sep;6(5):375-83. (96)
VIII	Halpern A et al. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2003 May;5(3):180-8 (97)
IX	Berne C; the Orlistat Swedish Type II diabetes Study Group. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with type II diabetes treated with metformin. <i>Diabet Med</i> . 2005 May;22(5):612-8 (98)

Hensikt

Hensikten med de fleste studiene var å vurdere effekten av orlistat på vekttap, glykemisk kontroll og kardiovaskulære faktorer i type 2 diabetikere med overvekt eller fedme.

Materiale og metode

Deltagerne i studiene var type 2 diabetikere 18-70 år, de fleste hadde kroppsmasseindeks 28-43 kg/m². Hva slags diabetesbehandling deltagerne hadde varierer mellom studiene, tilsammen dekkes hele spekteret av diabetesbehandling. Eksklusjonskriterene var som regel: nylig hjerteinfarkt, ukontrollert hypertensjon, signifikant hjerte, nyre, lever, gastrointestinal, respi-

rasjon, nevrologisk, psykiatrisk eller endokrin sykdom. Gastrointestinal bariatrisk kirurgi, tidligere kreft, bulimi, misbruk av laksantia, kliniske symptomer på fettløslige vitaminer, stoffmisbruk eller legemidler som påvirker appetitt/vekt. Samt gravide, ammende eller kvinner som ikke brukte prevensjon.

Fem av studiene varte i et år, en studie i 48 uker, to i 26 uker og en i 24 uker.

Både behandlingsgruppen og kontrollgruppen fikk i tillegg til studiemedisin ikke-medikamentell behandling i form av kosthold- og mosjonsveiledning. Veiledningen bestod generelt av møter med ernæringsfysiolog eller annet kvalifisert helsepersonell, som la opp en diett tilpasset 0,25-0,5 kg vekttap per uke. Dietten ble som oftest justert halvveis ut i studien, slik at det ble justert for vekttap. Deltagerne ble oppfordret til å delta i moderat fysisk aktivitet. Studiemedisinen ble dosert tre ganger daglig til de store måltidene, i de fleste studiene ble det også gitt vitamintilskudd. De fleste studiene målte compliance og ekskluderte deltagere med lavere compliance enn 60-75 %.

Resultater

Nedenfor følger tabell 15, 17, 18 og 19 fra søkers analyse som viser resultatene fra de respektive studiene, med et gjennomsnitt vektet med hensyn på antall deltagere og varighet. Det er ikke alle studiene som har oppgitt tall på alle parametere.

Tabell 15 viser effekt på BMI. Tabell 17 viser effekt på HbA_{1c}. Tabell 18 viser effekt på LDL-kolesterol. Tabell 19 viser effekt på systolisk blodtrykk (SBP).

Table 15 Effect on weight and BMI

	Weight baseline Xenical (kg)	Weight study end Xenical	BMI baseline Xenical	BMI study end Xenical	Δ BMI Xenical	Weight baseline Placebo (kg)	Weight study end Placebo	BMI baseline Placebo	BMI study end Placebo	Δ BMI Placebo	
Hollander	99.6	93.41	34.5	32.4	-2.1	99.7	95.4	34	32.5	-1.5	
Miles	102.1	97.4	35.6	34.0	-1.6	101.1	99.3	35.2	34.6	-0.6	
Hanefeld	99.4	94.1	34.5	32.7	-1.8	98.4	95.0	33.7	32.5	-1.2	
Kelley	102	98.11	35.8	34.4	-1.4	101.8	100.5	35.6	35.2	-0.4	
Didangelos	93.4	87.8	*			87.3	83.4	*			
Guy-Grand	94.3	90.4	33.8	32.4	-1.4	91.3	90.0	33.5	33.0	-0.5	
Halpern	89.7	85.46	34.6	33.0	-1.6	89.5	86.9	34.5	33.5	-1.0	
Berne	95.3	90.535	32.6	31.0	-1.6	95.7	94.0	32.9	32.3	-0.6	
	Average Δ BMI weighted for patient weeks						Average Δ BMI weighted for patient weeks				
	-1.67						-0.81				

Table 17 Effect on glycaemic control, % points

	Δ HbA1c Xenical	Δ HbA1c Placebo	Δ HbA1c Xenical vs Placebo
Hollander	-0.28	0.18	-0.46
Lindgårde	-0.65	-0.14	-0.51
Miles	-0.75	-0.41	-0.34
Hanefeld	-0.9	-0.4	-0.5
Kelley	-0.62	-0.27	-0.35
Didangelos	-1.6	-0.8	-0.8
Guy-Grand	-0.54	-0.18	-0.36
Halpern	-0.61	-0.22	-0.39
Berne	-1.1	-0.22	-0.88
Δ HbA1c xenical vs. placebo weighted for patient weeks:			-0.46

Table 18 Effect on LDL cholesterol, mmol/L (Xenical vs placebo)

	LDL baseline Xenical	Δ LDL Xenical	LDL baseline Placebo	Δ LDL Placebo	Δ LDL, xenical vs. placebo
Hollander		-0.13		0.22	-0.35
Miles	3.14	-0.25	3.23	-0.05	-0.2
Hanefeld	3.5	-0.07	3.6	0.18	-0.25
Kelley	3.37	-0.37	3.3	-0.12	-0.25
Didangelos	3.6	-0.50	3.8	-0.10	-0.40
Guy-Grand	3.5	-0.39	3.5	-0.07	-0.32
Halpern	3.88	-0.14	4.07	0.19	-0.33
Berne	3.1	-0.08	3	0.01	-0.09
Average weighted for patient weeks:		-0.22		+0.03	-0.25

Table 19 Effect on Systolic Blood Pressure, mmHg (Xenical vs placebo)

	SBP Baseline Xenical	SBP Study end Xenical	Δ SBP Xenical	SBP Baseline Placebo	SBP Study end Placebo	Δ SBP Placebo	Δ SBP, xenical vs. placebo
Miles	132.7	130.6	-2.1	132.1	131.8	-0.3	-1.8
Hanefeld	148.0		-4.96	147.9		-4.98	0.02
Kelley	135.1	134.0	-1.1	134.9	134.0	-0.9	-0.2
Didangelos	138	130	-8	139	136	-3	-5
Guy-Grand	139.6		-4.2	141.7		-0.7	-3.5
Average weighted for patient weeks:			-2.76			-1.68	-1.08

Orlistat ser ut til å gi en gjennomsnittlig reduksjon i kroppsmasseindeks på 0,81 kg/m², i HbA_{1c} på 0,46, LDL-kolesterol på 0,25 mmol/l og SBD på 1,08 mmHg, hos type 2 diabetikere med kroppsmasseindeks på gjennomsnittlig 37 kg/m².

Diskusjon

Bruk av orlistat, i kombinasjon med kosthold- og mosjonsveiledning, senker kroppsmasseindeks, HbA_{1c}, SBP og LDL-kolesterol hos type 2 diabetikere med fedme vesentlig mer enn kun

kosthold- og mosjonsveiledning. Det er diskutabelt om effekten av placebogruppen vil være like stor i klinisk praksis som i studiene, da det hevdes å være mindre oppfølging av pasienter som ikke bruker legemidler som en del av slanking [39, 40].

Det er ingen studier som viser direkte sammenheng mellom bruk av orlistat og reduksjon i dødelighet eller utvikling av komplikasjoner knyttet til diabetes.

Reduksjonen i kroppsmasseindeks, HbA_{1c}, SBP og LDL-kolesterol ser ut til å være lavere hos type 2 diabetikere enn andre med overvekt og fedme [41, 42].

(Resten av appendiksen er underlagt taushetsplikt)