

**Datum**  
2025-03-20**Diarienummer**  
2212/2024**SÖKANDE**

Navamedic AB

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket avslår ansökan om att Mysimba, depottabletter, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

## ANSÖKAN

Navamedic AB (företaget) har den 3 juni 2024 ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs enligt följande tabell.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Mysimba	Depottabletter	8 mg/90 mg	112 tablett(er)	190131	870,77

Företaget har ansökt om en förmånsbegränsning i enlighet med följande. Subventioneras endast vid behandling av vuxna patienter ( $\geq 18$  år) med ett initialt kroppsmasseindex (BMI)  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> och med en eller fler obesitasrelaterade komorbiditet (diabetes typ 2, dyslipidemi och/eller kontrollerad hypertoni) som inte har uppnått behandlingsmålen med orlistat eller när orlistat inte tolereras eller av andra skäl inte är ett relevant behandlingsalternativ.

Till stöd för sin ansökan har företaget kommit in med pivotala studier, där den kliniska effekten av Mysimba som tilläggsbehandling till kost och motion avseende viktning hos vuxna har studerats jämförts mot placebo. Företaget har även skickat in en studie med ett omfattande individuellt kost- och träningsprogram samt en säkerhetsstudie som undersöker om Mysimba ökar risken för allvarliga kardiovaskulära händelser hos patienter med obesitas. Därutöver har företaget skickat in en studie som undersöker viktuppgång och kardiometabola riskfaktorer efter utsättning av semaglutid.

I företagets underlag ingår även en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsnyttoanalys där behandling med Mysimba som tillägg till kost och motion jämförs med inget tillägg till kost och motion.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) bedömer att ansökan ska avslås av följande skäl:

- Företaget har visat att Mysimba har en något bättre effekt än det kliniskt relevanta, mest kostnadseffektiva jämförelsealternativet. De högre kostnaderna för Mysimba bedöms dock inte vara rimliga i förhållande till den nytta som behandlingen ger.
- TLV har vid denna bedömning utgått ifrån att obesitas med BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> med en eller fler viktrelaterade komorbiditeter (diabetes typ 2, dyslipidemi och/eller hypertoni) är ett tillstånd med medelhög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) inte är uppfyllda till det ansökta priset.

Tillämpliga bestämmelser framgår av bilagan till detta beslut.

### Läkemedlet Mysimba

Mysimba innehåller den aktiva substansen naltrexon/bupropion som verkar genom att påverka/genom påverkan på aptitregleringscentra i hjärnan. Läkemedlet är avsett som tillägg till en kalorireducerad kost och ökad fysisk aktivitet för vikthantering hos vuxna patienter ( $\geq 18$  år) med ett initialt kroppsmasseindex (BMI) på  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (fetma/obesitas) eller  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> till  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (övervikt) tillsammans med en eller flera viktrelaterade komorbiditeter (t.ex. typ 2-diabetes, dyslipidemi eller kontrollerad hypertoni). Behandling med Mysimba ska

avbrytas efter 16 veckor om patienten inte har tappat minst fem procent av sin initiala kroppsvikt.

### **Obesitas med BMI $\geq 40$ kg/m<sup>2</sup> är ett tillstånd med medelhög svårighetsgrad**

TLV bedömer att svårighetsgraden för vuxna patienter ( $\geq 18$  år) med ett initialt kroppsmasseindex (BMI)  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> och med minst en viktrelaterad komorbiditet är medelhög.

Av 15 § förmånslagen framgår att TLV ska beakta de principer som ska ligga till grund för prioriteringarna i vården, bl.a. behovs- och solidaritetsprincipen, vid bedömningen av om ett läkemedel ska beviljas subvention. Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att angelägenhetsgraden är av central betydelse vid prioriteringar i vården (prop. 2001/02:63 s. 44). De patienter som har de största behoven, de svåraste sjukdomarna och den sämsta livskvaliteten ska tilldelas mer av hälso- och sjukvårdens resurser. TLV bedömer därför vilken svårighetsgrad det aktuella tillståndet har för att avgöra vilken kostnad som kan accepteras per vunnen hälsoeffekt för en behandling.

Bedömningen av svårighetsgrad ska göras på gruppnivå för den patientpopulation som är drabbad av tillståndet och med utgångspunkten att dessa patienter står på standardbehandling enligt svensk klinisk praxis. Det är den fas av det medicinska tillståndet där behandling med det nya läkemedlet förväntas ske och hur tillståndet skulle utvecklats utan behandling med det nya läkemedlet som ska beaktas. Hänsyn tas till hur stor hälsoförlusten är över tid för personer som drabbas av tillståndet både vad gäller livskvalitet och påverkan på återstående livslängd. Tillståndets varaktighet och risken att försämrans i framtiden vägs därför in. TLV bedömer svårighetsgraden för ett tillstånd på en fyrgradig skala från låg till mycket hög.

Företaget anser att svårighetsgraden för patienter i det aktuella tillståndet är hög alternativt mycket hög. Företaget menar att TLV i tidigare beslut har bedömt svårighetsgraden som medelhög både för obesitas med BMI 30–34,9 kg/m<sup>2</sup> med komorbiditet (dnr 2402/2019) och för obesitas med BMI 35–39,9 kg/m<sup>2</sup> utan komorbiditet (dnr 491/2023) varför svårighetsgraden borde vara högre för obesitas med BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> och med minst en obesitasrelaterad komorbiditet. Företaget framhåller även att Socialstyrelsen bedömer att obesitas med BMI högre eller lika med 40 kg/m<sup>2</sup> har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

TLV bedömer att påverkan på den hälsorelaterade livskvaliteten för den aktuella patientpopulationen är medelhög. Detta eftersom patienter typiskt sett kan gå men med viss svårighet och har vissa problem med att klara av sina vanliga aktiviteter. Vidare kan patienter uppleva oro och nedstämdhet i viss utsträckning. Tillståndet har en lång varaktighet, eftersom det är en kronisk sjukdom som ofta går i skov med både viktuppgång och viktnedgång. Även tillståndets livslängdpåverkan bedöms som medelhög då den drabbade, på grund av en ökad risk för allvarliga följsjukdomar, löper en något ökad risk för förkortad förväntad återstående livslängd. Sammantaget bedöms svårighetsgraden för den patientgrupp som ansökan omfattar därför vara medelhög.

Vad gäller företagets synpunkter angående tidigare bedömningar som avsett lägre BMI konstaterar TLV att en ökning av BMI i sig kan leda till påverkan på hälsorelaterad livskvalitet. Detta eftersom patientens rörlighet begränsas, liksom förmågan att sköta sin dagliga hygien och vanliga aktiviteter, vilket även kan leda till smärtor och oro. Risken för viktrelaterade kardiovaskulära komplikationer är dock inte enbart associerad med den totala kroppsfettmassan. Det handlar också mycket om hur fettet är fördelat på kroppen, då även en

person med stor muskelmassa kan ha ett högt BMI och kan variera från person till person. Mot bakgrund av detta anser TLV att hänsyn ska tas till alla faktorer som beskriver tillståndet och inte bara patientens BMI. Enbart en ökning av BMI motiverar således inte en högre svårighetsgrad.

Beträffande invändningen om Socialstyrelsens bedömning av svårighetsgrad konstaterar TLV att verktygen som används för svårighetsgradsbedömning vid de två myndigheterna är snarlika men tillämpningen, inom respektive myndighet, skiljer sig åt och behöver därför inte resultera i identiska bedömningar. Då bedömningarna används för olika syften vid TLV och Socialstyrelsen är fullständig samstämmighet inte nödvändig och det övergripande målet är snarare att åstadkomma konsistenta bedömningar inom respektive myndighet.

### **Inget tillägg till standardbehandling (rådgivning om kost och motion inklusive kirurgi) är relevant jämförelsealternativ till Mysimba**

TLV bedömer, i likhet med företaget, att inget tillägg till standardbehandling (rådgivning om kost och motion inklusive kirurgi) är relevant jämförelsealternativ till Mysimba vid behandling av patienter med BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> med minst en viktrelaterad komorbiditet, som inte har uppnått behandlingsmålen med orlistat eller när orlistat inte tolereras eller av andra skäl inte är ett relevant behandlingsalternativ. Detta mot bakgrund av att det saknas kliniskt relevanta läkemedelsalternativ till Mysimba inom läkemedelsförmånerna för den aktuella patientpopulationen.

Enligt 15 § förmånslagen kan ett läkemedel endast omfattas av läkemedelsförmånerna om det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga. Det innebär att kostnaden för det utvärderade läkemedlet måste ställas i relation till ett jämförelsealternativ.

Enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ.

Enligt Socialstyrelsens behandlingsriktlinjer kan obesitaskirurgi vara aktuellt för vuxna med BMI från 35 kg/m<sup>2</sup> alternativt vuxna med BMI från 30 kg/m<sup>2</sup> som samtidigt har allvarlig viktrelaterad sjukdom, till exempel diabetes typ 2, sömnapné syndrom, leversteatos eller kraftigt inskränkt rörelseförmåga. TLV konstaterar därmed att även kirurgi utgör en del av standardbehandlingen för patienter med ett initialt BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> och med minst en viktrelaterad komorbiditet.

### **Företaget har visat att Mysimba har en något bättre effekt än inget tillägg till standardbehandling**

De pivotala kliniska studierna visar att effekten av naltrexon/bupropion som tillägg till kost och motion är något bättre jämfört med placebo i tillägg till kost och motion avseende procentuell förändring i kroppsvikt och andelen som uppnår minst fem procent viktnedgång. Vidare visar subgruppsanalyser som inkluderar patienter med BMI  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> att effekten är i nivå med effekten för samtliga patienter som inkluderas i den kliniska studien.

För patienter med BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> bedömer TLV att effekten av naltrexon/bupropion som tillägg till standardbehandling är något bättre jämfört med inget tillägg till stan-

dardbehandling avseende procentuell förändring i kroppsvikt och andelen som uppnår minst fem procent viktninskning.

Vidare bedömer TLV, i likhet med EMA, att utvärderingen av naltrexon/bupropions kliniska effekt bör göras på "intention to treat" (ITT)-populationen och inte på "full analysis set" (FAS)-populationen. Detta innebär att effekten av Mysimba bör bedömas utifrån samtliga patienter som randomiserades vid studiernas början, vilket även inkluderar patienter som hoppat av oavsett om en viktmätning efter baslinjen gjordes eller inte. Detta utifrån att EMA i det offentliga europeiska utredningsprotokollet (EPAR) noterar att effekten av Mysimba bör bedömas utifrån samtliga patienter som slumpmässigt delades upp i flera grupper (randomiserades) vid studiernas början, det vill säga ITT-populationen. Denna population inkluderar även patienter som hoppat av, oavsett om en viktmätning efter baslinjen gjordes eller inte. I FAS-populationen inkluderas i stället endast patienter som genomgått åtminstone en viktmätning efter studiestart medan de fick studieläkemedlet. Detta innebär att cirka 20 procent av patienterna exkluderas, eftersom dessa avbröt studien innan den första viktmätningen. Företaget har, efter dialog med TLV, justerat sina analyser och använt data över den kliniska effekten för "intention to treat" (ITT)-populationen.

TLV bedömer att företaget inte har visat att behandling med naltrexon/bupropion, som tillägg till standardbehandling, skiljer sig åt från enbart standardbehandling beträffande risken för viktrelaterade komorbiditeter (såsom diabetes typ 2, dyslipidemi och/eller hypertoni). Detta då behandling med naltrexon/bupropion i de pivotala studierna visade förbättringar av några kardiovaskulära markörer, men ingen förändring av de etablerade kardiovaskulära riskfaktorerna blodtryck och LDL-kolesterol.

I de kliniska studierna ingår inte kirurgi i standardbehandlingen, men TLV anser att detta har en marginell betydelse avseende bedömningen av den kliniska effekten. TLV noterar även att resultaten varierar stort mellan individer.

I företagets hälsoekonomiska analys modelleras de patienter som har uppvisat en viktninskning om minst fem procent. TLV noterar att det mest kliniskt relevanta måttet, enligt EMA:s riktlinjer för klinisk utvärdering av medicinska produkter avsedda för vikthantering är andelen patienter som minskar minst tio procent i vikt. Även om en viktnedgång om minst fem procent bedömts vara ett acceptabelt primärt utfallsmått. Mot denna bakgrund anser TLV att det utgör en osäkerhet att i analysen utgå ifrån de patienter som endast minskat fem procent i vikt. EMA gör en samlad bedömning att naltrexon/bupropion uppvisar en måttlig men kliniskt signifikant effekt med avseende på vikthantering.

### **De högre kostnaderna för Mysimba bedöms inte vara rimliga i förhållande till den nytta som behandlingen ger**

TLV:s analyser visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) överstiger den nivå TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad.

Kostnadseffektivitetsprincipen innebär att en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet, bör eftersträvas vid val mellan olika verksamheter och åtgärder (prop. 2001/02:63 s. 44).

TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) beskriver hur TLV anser att en hälsoekonomisk analys bör utformas. Av de allmänna råden framgår att den rekommenderade analysmetoden är kostnadseffektivitetsanalys, främst kostnadsnyttoanalyser med kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) som effektmått. Vid behandlingar som påverkar överlevnaden bör både

livskvalitetsvinst och vunna levnadsår redovisas. Vidare framgår att om läkemedlet som ansökan avser har samma hälsoeffekt som jämförelsealternativet kan en kostnadsminimeringsanalys vara tillräcklig.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara bättre för Mysimba än för jämförelsealternativet inget tillägg till standardbehandling, baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsnyttoanalys. I en kostnadsnyttoanalys ingår både kostnader och effekter där effekten ofta mäts i kvalitetsjusterade levnadsår, vilket i sig innefattar två dimensioner av hälsa: livskvalitet och livslängd.

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys i form av en Discretely Integrated Condition Event simulering. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 449 000 kronor och QALY-vinsten till 0,04 för behandling med Mysimba jämfört med inget tillägg till standardbehandling.

Företagets hälsoekonomiska analys resulterar i att ju högre BMI patienten har vid start av läkemedelsbehandling (vid baslinjen) desto lägre blir kostnaden per vunnet QALY. I analysen utvärderas en grupp patienter (patientkohort) med genomsnittligt BMI på 42,7 kg/m<sup>2</sup> vid baslinjen.

Företaget menar att en analys som baseras på ett genomsnittligt BMI återspeglar den svenska patientpopulation som omfattas av indikationen för läkemedelsbehandling eller obesitaskirurgi, och därmed kan antas vara representativ för faktiska förhållanden i svensk klinisk praxis. Företaget uppger att BMI-fördelningen vid baslinjen baseras på baslinjekaraktäristik hos 971 deltagare i BASUN-studien från Västra Götalands-regionen. Vidare uppger företaget att i en BMI-fördelning baserad på BASUN-kohorten utgör patienter med BMI 40–41 kg/m<sup>2</sup> endast cirka 13 procent av populationen med föreslagen förmånsbegränsning, medan cirka 87 procent har ett BMI över 41 kg/m<sup>2</sup>. Företaget menar att behandling med Mysimba är kostnadseffektiv för majoriteten av patienterna inom patientgruppen som omfattas av den föreslagna förmånsbegränsningen.

Företaget har endast ansökt om subvention för en begränsad patientgrupp med ett tydligt angivet gränsvärde avseende BMI. En förutsättning för en förmånsbegränsning är att den får genomslag i den kliniska vardagen och utgör ett verksamt instrument för att begränsa användningen av läkemedlet till de patienter där användningen framstår som kostnadseffektiv med hänsyn tagen till svårighetsgraden. TLV konstaterar att kostnaden per vunnet QALY ökar ju lägre BMI patienten har vid behandlingsstart och att endast en liten minskning i BMI medför en relativt stor minskning av behandlingsnyttan. Det finns således skillnader i kostnadseffektivitet inom och mellan den patientgrupp som omfattas av ansökan och de patientgrupper som inte omfattas, men ingår i läkemedlets godkända indikation. Förutom att det måste finnas förutsättningar för vården att kunna följa en förmånsbegränsning behöver företaget i en sådan situation visa att användningen av Mysimba är kostnadseffektiv redan för de patienter som utgör den nedre gränsen för den ansökta patientgruppen, dvs patienter med BMI 40 kg/m<sup>2</sup>. Kostnaden per vunnet QALY i analysen bör därför återspegla patienter med ett BMI på 40 kg/m<sup>2</sup> enskilt och inte baseras på genomsnittligt BMI för hela den ansökta patientpopulationen. TLV har därför justerat den hälsoekonomiska analysen i enlighet med detta.

TLV noterar även att patienterna som ingår i BASUN-registret utgör ett begränsat urval av samtliga patienter som kan komma att bli aktuella för behandling med Mysimba. Enligt Socialstyrelsen uppgick andelen invånare i Sverige i åldern 16–84 med BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> till

Dnr: 2212/2024

1,4 procent under 2022. Det är således oklart om patienterna som ingår i BASUN-registret kan antas vara representativa för samtliga patienter som är aktuella för läkemedelsbehandling med Mysimba.

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för den ansökta patientgruppen till cirka 675 000 kronor med en QALY-vinst på 0,02, vilket överstiger den nivå TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Avdelningschefen Magnus Thyberg (ordförande), docenten Emelie Heintz, överläkaren Inge Eriksson, läkemedelschefen Maria Landgren, biträdande professorn Martin Henriksson och forskningsansvarige Monica Persson. Ärendet har föredragits av medicinske utredaren Stefan Borg. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Ines Masinovic medverkat.

Magnus Thyberg

Stefan Borg

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.

## BILAGA

### Tillämpliga bestämmelser

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar om ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § ska ingå i läkemedelsförmånerna och fastställer inköpspris och försäljningspris som, med de undantag som anges i 7 a och 7 b §§, ska tillämpas av öppenvårdsapoteken. (7 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen))

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § förmånslagen får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris. (8 § första stycket förmånslagen)

Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga. (15 § förmånslagen)

Målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. Vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Den som har det största behovet av hälso- och sjukvård ska ges företräde till vården. (3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30))

Ett läkemedel vara av god kvalitet och ändamålsenligt. Läkemedlet är ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. (4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315))

Om det finns särskilda skäl får TLV besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning). Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor. (11 § förmånslagen)