

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Mysimba (naltrexon/ bupropion)

Utvärderad indikation

Mysimba är avsett som tillägg till en kalorireducerad kost och ökad fysisk aktivitet för vikt-
hantering hos vuxna patienter (≥ 18 år) med ett initialt kroppsmasseindex (BMI) på

- ≥ 30 kg/m² (obesitas) eller
- ≥ 27 kg/m² till < 30 kg/m² (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.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Avslag**

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Mysimba (naltrexon/bupropion), depottabletter. ATC-kod A08AA62.
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Vuxna patienter (≥ 18 år) med ett initialt kroppsmasseindex (BMI) ≥ 40 kg/m ² och med en eller flera viktrelaterade komorbiditeter (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.
Företagets prognostiserade försäljning	[-----] kronor (AIP)
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2025-07-30

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Mysimba	8 mg/90 mg	112 tablett(er)	870,77	940,79

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Stefan Borg (medicinsk utredare), Ines Masinovic (hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien (jurist).

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV bedömer att svårighetsgraden för vuxna patienter (≥ 18 år) med ett initialt kroppsmasseindex (BMI) ≥ 40 kg/m ² och med minst en viktrelaterad komorbiditet är medelhög.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att inget tillägg till standardbehandling (rådgivning om kost och motion inklusive kirurgi) är relevant jämförelsealternativ till Mysimba vid behandling av patienter med BMI ≥ 40 kg/m ² med en eller fler viktrelaterade komorbiditeter (diabetes typ 2, dyslipidemi och/eller hypertoni), 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 patientgruppen.
Relativ effekt och säkerhet	<p>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 viktminskning. Vidare visar subgruppsanalyser som inkluderar patienter med BMI >40 kg/m² att effekten är [-----] effekten för samtliga patienter som inkluderas i den kliniska studien.</p> <p>För patienter med BMI ≥ 40 kg/m² bedömer TLV att effekten av naltrexon/bupropion som tillägg till standardbehandling är något bättre jämfört med inget tillägg till standardbehandling avseende procentuell förändring i kroppsvikt och andelen som uppnår minst fem procent viktminskning.</p> <p>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 vikt-mätning efter baslinjen gjordes eller inte.</p> <p>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 viktrelaterad komorbiditet (såsom diabetes typ 2, dyslipidemi och/eller hypertoni).</p>
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	<p>Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för behandling med Mysimba i tillägg till standardbehandling (kost och motion samt bariatrisk kirurgi) jämförs med endast standardbehandling. Den analyserade patientpopulationen är patienter med BMI ≥ 40 kg/m² med en eller flera viktrelaterade komorbiditeter (diabetes typ 2, dyslipidemi och/eller hypertoni) som inte har uppnått tillräcklig behandlingseffekt av eller inte är lämpliga för behandling med orlistat. Företaget analyserar en patientkohort med genomsnittligt BMI 42,7 kg/m² vid baslinjen. Företagets hälsoekonomiska analys resulterar i att ju högre BMI patienten har vid start av läkemedelsbehandling (vid baslinjen) desto lägre blir kostnaden per vunnet QALY.</p> <p>Den hälsoekonomiska modellen är baserad på en DICE (Discretely Integrated Condition Event) simulering.</p> <p>TLV konstaterar att modellens komplexa uppbyggnad försvårar utvärdering och validering av resultaten men att modellen kan användas för att utvärdera användningen av Mysimba.</p> <p>TLV bedömer att den förmånsbegränsning som företaget föreslagit skulle medföra en osäkerhet kring om rätt patienter får behandling inom förmånerna, det vill säga huruvida den föreslagna förmånsbegränsningen kommer att följas i klinisk praxis. Företaget har efter att det tagit del av underlaget för beslut bland annat inväntat att en begränsning till förskrivning på specialistklinik skulle kunna motverka en subventionsglidning och hänvisar till ärenden där TLV tidigare beslutat om en sådan förmånsbegränsning. TLV bedömer att ett sådan begränsning inte skulle vara avgörande för utfallet i ärendet eftersom TLV:s förslag till beslut grundas i att kostnaden för behandling av Mysimba inte bedöms vara rimlig i relation till nyttan.</p>

	<p>TLV konstaterar att kostnaden per vunnet QALY ökar ju lägre BMI patienten har vid baslinjen och endast en liten minskning i BMI medför en relativt stor minskning av behandlingsnyttan. För att kostnaden för en begränsad användning till patienter med ett visst tydligt angivet BMI ska kunna bedömas vara rimlig måste företaget därför visa att behandling med Mysimba är kostnadseffektiv för samtliga patienter som omfattas av ansökan. TLV bedömer därmed att kostnaden per vunnet QALY bör återspegla patienter med BMI på 40 kg/m² och inte baseras på genomsnittligt BMI för hela den ansökta patientpopulationen.</p>
Modellering av klinisk effekt	<p>De kliniska effektmått som modelleras är andelen patienter som uppnår minst fem procent minskning i kroppsvikt (kilogram), det vill säga svarar på behandling (responders), samt genomsnittlig förändring i kroppsvikt mätt i BMI. Efter avslutad behandling med Mysimba antas patienter gradvis återgå till sin ursprungsvikt (placeboarmens vikt) under ett år.</p> <p>Det föreligger en viss osäkerhet avseende modellering av andelen patienter som genomgår bariatrisk kirurgi. Företagets uppskattningar baseras på samtliga patienter som genomgått kirurgi och inte specifikt på patienter med BMI från 40. Om andelen patienter som genomgår kirurgi är större i patientpopulationen med BMI över 40 jämfört med hela patientpopulationen som genomgår kirurgi, ökar kostnaden per vunnet QALY.</p>
Hälsorelaterad livskvalitet	<p>I den hälsoekonomiska modellen antas viktnedgång leda till en livskvalitetsförbättring för patienter med obesitas. De livskvalitetsvikter som används i företagets modell är skattade med hjälp av en Tobit-regressionsanalys baserad på individdata som samlats in från Health Survey for England, 2011 till 2013 med hjälp av EQ-5D [1].</p> <p>TLV bedömer att det finns en osäkerhet förknippad med företagets metod för att inkludera livskvalitetsförluster till följd av biverkningar eftersom denna bygger på antaganden som inte är underbyggda med data avseende hur stor livskvalitetsförlusten för en biverkning är samt hur lång varaktigheten av respektive biverkning är.</p>
Viktigaste kostnaderna	<p>Ansökt pris för Mysimba är 940,79 kronor (AUP) för en förpackning om 112 tabletter. Läkeemedelskostnaden vid underhållsdosering uppgår till 12 264 kronor per patient och år. Behovet för fortsatt behandling ska utvärderas efter 16 veckor och utvärderas på nytt varje år. Företaget uppskattar att samtliga patienter har avslutat behandling inom 158 veckor.</p> <p>Vårdbesök relaterade till behandling med kost och motion inkluderas inte i företagets analys eftersom dessa antas vara desamma oavsett om man får behandling med Mysimba eller inte. Företaget modellerar enbart de vårdbesök som antas tillkomma vid behandling med Mysimba, det vill säga ett vårdbesök vid vecka 16 och därefter ett uppföljande besök varje år givet att patienten står på behandling.</p>
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	<p>Hög osäkerhet kring uppskattat resultat i TLV:s grundscenario på grund av den hälsoekonomiska modellens komplexitet och avsaknad av transparens vilket försvårar utvärdering och validering av resultaten.</p> <p>TLV bedömer dock att det inte finns några osäkerheter i analysen av betydelse för beslutet.</p>
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	<p>I TLV:s grundscenario skattas den genomsnittliga kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat år (QALY) till cirka 675 000 kronor.</p>
Sammanvägd bedömning	<p>Den genomsnittliga kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i TLV:s grundscenario är högre än den kostnad som TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad.</p> <p>Sammantaget bedömer TLV att företaget inte har visat att kostnaden för användning av Mysimba är rimlig och inte heller att kriterierna i 15 § förmånslagen i övrigt är uppfyllda. TLV:s förslag till beslut är därmed avslag.</p>

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Obesitas.....	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	2
3	Läkemedlet.....	4
3.1	Indikation.....	4
3.2	Verkningsmekanism	4
3.3	Dosering/administrering.....	4
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	4
5	Jämförelsealternativ	6
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	7
6.1	Kliniska studier	7
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	11
7	Hälsoekonomi	14
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	14
7.2	Effektmått	17
7.2.1	Klinisk effekt	17
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet	20
7.3	Kostnader	22
7.3.1	Kostnader för läkemedlet	22
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	24
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	26
8.1	Företagets grundscenario.....	26
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	26
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	26
8.2	TLV:s grundscenario	27
8.2.1	Antaganden i TLV:s grundscenario.....	27
8.2.2	Resultat i TLV:s grundscenario.....	27
8.2.3	TLV:s känslighetsanalyser	28
8.2.4	Osäkerhet i resultaten	28
8.3	Samlad bedömning av resultaten	30
9	Regler och praxis.....	31
9.1	Den etiska plattformen	31
9.2	Författningstext m.m.	31
10	Referenser.....	32

1 Företagets ansökan

Företaget har tidigare ansökt om subvention för Mysimba fyra gånger (dnr 2567/2017, dnr 726/2019, dnr 2402/2019 och dnr 1303/2023). Ett av dessa ärenden har gått till beslut (dnr 2402/2019). I det aktuella ärendet avslag TLV företagets ansökan om en förmånsbegränsning till patienter som har BMI >35, eller har BMI >28 och diabetes typ 2 som tidigare förskrivits orlistat).

Företaget har i ett tidigare ärende ansökt om en förmånsbegränsning till behandling av vuxna patienter (≥ 18 år) med initial BMI ≥ 35 kg/m² och med en eller flera viktrelaterade komorbiditeter (typ 2-diabetes, dyslipidemi/lipidrubbingar och/eller hypertoni/högt blodtryck) som inte har uppnått behandlingsmålen med orlistat eller när orlistat inte tolereras eller av andra skäl inte är ett relevant behandlingsalternativ (dnr 1303/2023). Som relevant jämförelsealternativ angav företaget inget tillägg till standardbehandling (rådgivning om kost och motion, exklusive kirurgi).

Nuvarande ansökan avser en förmånsbegränsning till behandling av vuxna patienter (≥ 18 år) med initial BMI ≥ 40 kg/m² och med en eller flera viktrelaterade komorbiditeter (typ 2-diabetes, dyslipidemi/lipidrubbingar och/eller hypertoni/högt blodtryck) som inte har uppnått behandlingsmålen med orlistat eller när orlistat inte tolereras eller av andra skäl inte är ett relevant behandlingsalternativ. Som relevant jämförelsealternativ anger företaget inget tillägg till standardbehandling (rådgivning om kost och motion inklusive kirurgi).

2 Obesitas

Världshälsoorganisationen (WHO) liksom Socialstyrelsen anger att obesitas är en kronisk komplex sjukdom som definieras av överdrivna fettavlagringar som kan försämra hälsan. Obesitas kan leda till ökad risk för typ 2-diabetes och hjärtsjukdomar, gallsten, sömnapné, ledsjukdomar och en del cancerformer, påverka benhälsan och reproduktionen. Både ärftlighet och miljö påverkar sjukdomsutvecklingen och utöver den ökade risken påverkar obesitas även livskvaliteten, reducerar sömn eller bidrar till nedsatt förmåga till rörlighet eller fysisk aktivitet [2, 3].

Diagnosen obesitas ställs genom att mäta vikt och längd och utifrån dessa uppgifter beräkna body mass index (BMI): vikt (kg)/höjd² (m²). BMI är en surrogatmarkör för obesitas och ytterligare mätningar, såsom midjemått, kan hjälpa till att ställa diagnosen. BMI-kategorierna för att definiera obesitas varierar beroende på ålder och kön hos spädbarn, barn och ungdomar och risken för komorbiditet (samsjuklighet) och död ökar med ökande BMI [4]. Tabell 1 (nedan) anger hur övervikt och obesitas klassificeras i BMI-intervall.

Tabell 1. Klassifikation av övervikt och obesitas/fetma enligt WHO.

Klassifikation	BMI (kg/m ²)	Hälsorisker
Undervikt	< 18,5	Låga (men andra hälsoproblem uppstår)
Normalområde	18,5-24,9	Normalrisk
Övervikt	25,0-29,9	Lätt ökande
Obesitas grad I (fetma)	30-34,9	Måttligt ökande
Obesitas grad II (svår fetma)	35-39,9	Höga
Obesitas grad III (extrem fetma)	≥ 40	Mycket höga

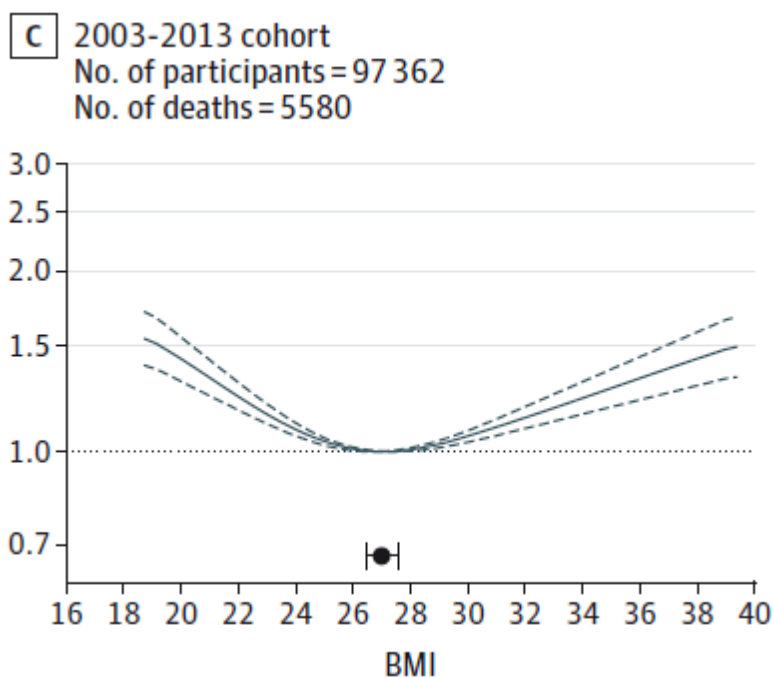
Förekomsten av obesitas (BMI ≥ 30) har i Sverige ökat från 11 procent år 2004 till 16 procent år 2023. Vilket betyder att över 1 miljon av den svenska vuxna befolkningen idag beräknas ha obesitas. Ohälsa relaterat till obesitas kostar enligt Folkhälsomyndigheten samhället 70 miljarder kronor per år [3].

Samsjuklighet vid obesitas

Obesitas är ett globalt folkhälsoproblem som för individerna innebär en ökad risk att drabbas av medicinska komplikationer, försämrad livskvalitet och död [1, 2]. Exempel på överviktsrelaterade sjukdomar är bland andra diabetes typ 2, hjärt-kärlsjukdom, gallsten, sömnapné, ledsjukdomar och en del cancerformer. Förutom de fysiska problemen är obesitas även kopplat till ett socialt stigma som kan leda till utsatthet och social isolering [5]. Obesitas hos kvinnor medför lätt ökad risk (1–2 gånger) för fosterskador, könshormonrubbningar såsom polycystiskt ovariesyndrom och infertilitet. Obesitas är också relaterat till psykisk ohälsa, till smärta i rörelseapparaten och är en vanlig orsak till att individer inte är i aktivt arbete. Livskvaliteten försämras med ökad vikt och är ofta mycket låg vid extrem obesitas ($BMI \geq 40$), den kan förbättras avsevärt vid viktning.

Risken för dödlighet stiger med ökande BMI

Riskerna för komorbiditet och död ökar med stigande BMI, vilket har visats i en rad stora registerstudier, både prospektiva och retrospektiva [4, 6]. Måttlig obesitas ($BMI 30-35$) minskar den förväntade livslängden med cirka tre år, och svår obesitas ($BMI 40-50$) kan förkorta en persons liv med tio år [7]. Figur 1 visar risken för död (av alla orsaker) i relation till BMI, uttryckt som hasardkvot med 95 % konfidensintervall. Resultatet är multivariat justerat för ålder, rökning, alkoholvanor, inkomst med mera. Deltagarna var 20-100 år och slumpvis utvalda ur det danska folkbokföringsregistret för att ge en representativ bild av den danska vuxna befolkningen [6].



Figur 1. Hasardkvot för risken för död i relation till kroppsmasseindex (BMI).

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Företaget argumenterar att svårighetsgraden för patienter i aktuell ansökan är hög alternativt mycket hög. Företaget menar att TLV i tidigare beslut har bedömt svårighetsgraden som medelhög både för obesitas grad 1 ($BMI 30-34,9 \text{ kg/m}^2$) med komorbiditet (dnr 2402/2019) och för obesitas grad 2 ($BMI 35-39,9 \text{ kg/m}^2$) utan komorbiditet (dnr 491/2023). Företaget framhåller även att Socialstyrelsen bedömer att obesitas grad 3 (BMI högre eller lika med 40 kg/m^2) har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

TLV:s diskussion

Vid bedömningen av svårighetsgrad beaktar TLV påverkan på hälsorelaterad livskvalitet, sjukdomens varaktighet/karaktär, frekvens och livslängdspåverkan.

Obesitas är en kronisk sjukdom som ofta går i skov, med perioder av både viktuppgång och viktnedgång. Sjukdomen innebär även en ökad risk för ett stort antal följsjukdomar, varav flera allvarliga, såsom hjärt-kärlsjukdom och cancer [5]. Svårighetsgraden för tillståndet obesitas varierar för olika patientgrupper. Detta eftersom livskvalitetsförsämringen och risken för samsjuklighet ökar med stigande BMI samt att risken för förtida död påverkas av vilka och antalet viktrelaterade komorbiditeter patienten har [5, 6].

En ökning av BMI leder i sig till påverkan på hälsorelaterad livskvalitet. Eftersom personens förmåga att röra på sig begränsas, liksom förmågan att sköta sin dagliga hygien och vanliga aktiviteter, vilket även kan leda till smärtor och oro. Risken för viktrelaterade komplikationer är dock inte enbart associerad med den totala kroppsfettmassan. Det handlar också mycket om hur fettet är fördelat på kroppen, vilket kan variera från person till person [8]. Mot bakgrund av detta anser TLV att, vid svårighetsgradsbedömningen för aktuell patientpopulation, ska hänsyn tas till alla faktorer som definierar tillståndet, inte bara patientens BMI. Enbart en ökning av BMI motiverar således inte en högre svårighetsgradsbedömning för tillståndet på gruppnivå. TLV:s respektive Socialstyrelsens skalor för bedömning av svårighetsgrad, är separata och utan ambition att vara direkt jämförbara.

TLV anser att påverkan på den hälsorelaterade livskvaliteten är medelhög för vuxna patienter (≥ 18 år) med ett BMI ≥ 40 kg/m² och med minst en viktrelaterad komorbiditet. Detta eftersom patienterna typiskt sett kan gå men med viss svårighet och har vissa problem med att klara av sina vanliga aktiviteter. Patienterna kan också uppleva oro och nedstämdhet i viss utsträckning. Tillståndet bedöms ha en lång varaktighet, eftersom det är en kronisk sjukdom som ofta går i skov med både viktuppgång och viktnedgång. Frekvensen, det vill säga hur ofta den genomsnittliga patientgruppen har besvär till följd av tillståndet, bedöms som ständigt. Tillståndets livslängdspåverkan 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.

Beträffande 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.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för vuxna patienter (≥ 18 år) med ett initialt kroppsmasseindex (BMI) ≥ 40 kg/m² och med minst en viktrelaterad komorbiditet är medelhög.

3 Läkemedlet

Mysimba består av en kombination av substanserna naltrexon och bupropion och fick ett centralt marknadsgodkännande den 26 mars 2015 [9].

3.1 Indikation

Mysimba är avsett som tillägg till en kalorireducerad kost och ökad fysisk aktivitet för vikthantering hos vuxna patienter (≥ 18 år) med ett initialt kroppsmasseindex (BMI) på

- ≥ 30 kg/m² (obesitas) eller
- ≥ 27 kg/m² till < 30 kg/m² (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.

3.2 Verkningsmekanism

De två ingående aktiva substanserna naltrexon och bupropion verkar båda genom påverkan på aptitregleringscentra i hjärnan. Naltrexon är en mu-opioidantagonist medan bupropion svagt hämmar återupptag av dopamin- och noradrenalinåterupptag i hjärnan.

3.3 Dosering/administrering

Dosering

När behandlingen inleds ska dosen höjas under en fyraveckorsperiod enligt följande:

- Vecka 1: En tablett på morgonen
- Vecka 2: En tablett på morgonen och en tablett på kvällen
- Vecka 3: Två tabletter på morgonen och en tablett på kvällen
- Vecka 4 och framåt: Två tabletter på morgonen och två tabletter på kvällen

Högsta rekommenderade dygnsdos av Mysimba är två tabletter två gånger dagligen till en total dos på 32 mg naltrexonhydroklorid och 360 mg bupropionhydroklorid.

Behovet för fortsatt behandling ska utvärderas efter 16 veckor och utvärderas på nytt varje år.

Administreringsätt

Oral användning. Tabletterna ska sväljas hela tillsammans med vatten. Tabletterna ska helst intas tillsammans med mat och får inte delas, tuggas eller krossas.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Socialstyrelsen har tagit fram nationella riktlinjer med rekommendationer om vård vid obesitas som publicerades 2023 [3]. Nedan sammanfattas delar av dessa riktlinjer.

Kombinerad levnadsvanebehandling

Hälso- och sjukvården bör erbjuda kombinerad levnadsvanebehandling utifrån ett helhetsperspektiv på patientens behov. I behandlingen ingår

- individuell anpassning av kost och matvanor
- individuell anpassning av fysisk aktivitet och stillasittande
- individuellt stöd för att genomföra och upprätthålla de beteendeförändringar¹ som behövs.

¹ Beteendeförändringar behöver inte alltid gälla både kost och fysisk aktivitet, och de kan även gälla andra beteenden, såsom sömn, stress och självreglering.

Läkemedelsbehandling

Läkemedel kan användas för att behandla obesitas, som tillägg till levnadsvanebehandling. Läkemedelsbehandling kan vara aktuell för personer med obesitas och:

- BMI över 35
- följsjukdomar eller andra samtidigt sjukdomar
- ökade hälsorisker av andra skäl, där viktnedgång är nödvändig.

Läkemedelsbehandlingen kan även vara aktuell för personer som inte klarar av att genomgå överviktsoperationer eller som går upp i vikt efter kirurgi. Många behöver behandlas under en längre tid, eller få läkemedel som tillägg till annan obesitasbehandling i återkommande perioder. Patienter kan också behöva läkemedelsbehandling för att behålla en stabil vikt.

Fyra läkemedel är godkända för behandling av obesitas hos vuxna: orlistat och de aptitreglerande läkemedlen liraglutid, naltrexon/bupropion (kombinationstablett) och semaglutid. Läkemedlen fungerar på olika sätt. Orlistat verkar i mag-tarmsystemet genom att minska upptaget av fett. Övriga läkemedel reglerar i stället känslan av mättnad och hunger. För många patienter är detta centralt för att behandlingen ska ge önskat resultat. Många patienter får dock diarréer och tolererar inte orlistat, vilket leder till att de avbryter behandlingen. För vuxna ger semaglutid störst viktnedgång av de godkända läkemedlen, följt av liraglutid, naltrexon/bupropion och orlistat, efter cirka ett års behandling. Förutom att påverka vikten kan liraglutid och naltrexon/bupropion även minska blodfetterna, och alla aptitreglerande läkemedel kan ge en förbättrad hälsorelaterad livskvalitet. Av de godkända läkemedlen är det endast orlistat som ingår i läkemedelsförmånerna.

Kirurgi

Obesitaskirurgi, även kallad bariatrisk kirurgi, syftar till att främja hälsa genom viktnedgång och kan vara aktuell för:

- vuxna med BMI från 35
- vuxna med BMI från 30 som samtidigt har allvarlig obesitasrelaterad sjukdom, till exempel diabetes typ 2, sömnapné syndrom, leversteatos eller kraftigt inskränkt rörelseförmåga

I Sverige används framför allt två operationsmetoder; gastric bypass, då en stor del av magsäcken och en del av tunntarmen kopplas bort och sleeve-gastrektomi, då en stor del av magsäcken opereras bort. Gastric bypass är den vanligaste metoden och har större effekt på viktnedgång än icke-kirurgisk obesitasbehandling. Sannolikheten ökar också för att tillfriskna från diabetes typ 2 efter kirurgisk behandling. Gastric bypass medför en liten risk för komplikationer i samband med operationen men det finns risk för biverkningar på längre sikt, exempelvis olika bristtillstånd.

Utöver dessa operationsmetoder erbjuder ett fåtal regioner en så kallad biliopankreatisk diversion med duodenal switch (BPD/DS) -operation, till enstaka patienter med BMI över 50. Då opereras en stor del av magsäcken bort, och en stor del av tunntarmen kopplas ur.

Operationerna är omfattande och föregås av en individuell läkarbedömning samt kräver noggrann uppföljning under lång tid. Få patienter får numera allvarliga komplikationer, men patienterna behöver anpassa sina levnadsvanor och ta vitamin- och mineraltillskott resten av livet. De som har gått igenom en BPD/DS-operation behöver oftast livslång uppföljning av ett specialiserat team, eftersom operationen riskerar att ge allvarligare biverkningar på sikt.

5 Jämförelsealternativ

Företaget anger att Mysimba, i kombination med kost och motion, ses som ett behandlingsalternativ för patienter som inte når behandlingsmålen med orlistat eller när orlistat inte är tolerabelt eller på annat sätt inte är ett lämpligt alternativ. Företaget anger att inget tillägg till standardbehandling, som utgörs av rådgivning om kost och motion inklusive kirurgi, är relevant jämförelsealternativ.

TLV:s diskussion

Enligt Socialstyrelsens behandlingsriktlinjer ska rådgivning om kost och motion utgöra standardbehandling vid behandling av obesitas och läkemedel kan användas som ett komplement till denna. Orlistat är idag det enda läkemedel som subventioneras för den aktuella patientpopulationen, då övriga har bedömts som icke kostnadseffektiva eller inte kliniskt relevanta. Men för en större andel patienter är biverkningarna av orlistat så besvärande att de avbryter behandlingen och andra får inte tillräcklig effekt av läkemedlet. För patienter som fått otillräcklig effekt av eller inte är lämpliga för eller inte tolererar orlistat saknas ytterligare läkemedelsalternativ inom läkemedelsförmånerna.

I behandlingsriktlinjerna anges att obesitaskirurgi kan vara aktuellt för vuxna med BMI från 35 alternativt vuxna med BMI från 30 som samtidigt har allvarlig obesitasrelaterad sjukdom, till exempel diabetes typ 2, sömnapné syndrom, leversteatos eller kraftigt inskränkt rörelseförmåga. TLV konstaterar därmed att kirurgi utgör en del av standardbehandlingen för patienter med ett initialt BMI ≥ 40 kg/m² och med en eller fler viktrelaterade komorbiditeter.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att inget tillägg till standardbehandling (rådgivning om kost och motion inklusive kirurgi) är relevant jämförelsealternativ till Mysimba vid behandling av patienter med BMI ≥ 40 kg/m² med en eller fler viktrelaterade komorbiditeter (diabetes typ 2, dyslipidemi och/eller hypertoni), 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 patientgruppen.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Detta avsnitt utgår, där annat inte anges, ifrån produktresumén för Mysimba [10].

Den kliniska effekten av naltrexon/bupropion tillsammans med livsstilsförändringar avseende viktning hos vuxna har studerats i fyra multicenter, dubbelblinda, placebokontrollerade fas III studier (NB-301, NB-302, NB-303 och NB-304). För sammanfattning över de aktuella kliniska studierna, se Tabell 2.

Tabell 2. Sammanfattning över aktuella studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
Gemensamt för studierna NB-301, -302 och -303	Multicenter, fas III, randomiserad, dubbelblind. Doser: naltrexon 32 mg/bupropion 360 mg.	Placebo	Patienter med BMI 30–45 kg/m ² eller BMI 27–45 kg/m ² med dyslipidemi (onormala blodfetter) och/eller kontrollerat högt blodtryck.	Co-primära effektmått var procentuell förändring av kroppsvikten från studiestart och andel patienter som uppnådde ≥5 % total viktminskning.
NB-301 (COR-I) [11]	Grundbehandling: kost- och beteenderådgivning (inklusive motion).	Enligt ovan	N = 1742 Ålder 18–65 år	Medelviktning (56 veckor): -5,4 % med naltrexon/bupropion -1,3 % placebo (skillnad -4,1 %) p<0,001
NB-302 (COR-BMOD) [12]	Ett intensivt beteendemodifierande program ingick i båda studiearmarna	Enligt ovan	N = 793 Ålder 18–65 år Icke-rökare	Medelviktning (56 veckor): -8,1 % med naltrexon/bupropion -4,9 % placebo (skillnad -3,2 %) p<0,001
NB-303 (COR-II) [13]	Grundbehandling: kost- och beteenderådgivning (inklusive motion).	Enligt ovan	N = 1496 Ålder 18–65 år Icke-rökare	Medelviktning (28 veckor): -5,7 % med naltrexon/bupropion -1,9 % placebo (skillnad -3,8 %) p<0,001
NB-304 (COR-DM) [14]	Grundbehandling: kost- och beteenderådgivning (inklusive motion).	Enligt ovan	N = 505 Ålder 18–70 år Patienter med BMI ≥27 till ≤45 kg/m ² och diabetes typ 2	Medelviktning (56 veckor): -3,7 % med naltrexon/bupropion -1,7 % placebo (skillnad -2,0 %) p<0,001

Metod

I de fyra pivotala studierna randomiserades totalt 4536 patienter till naltrexon/bupropion eller placebobehandling. De primära effektmåtten var (1) procentuell förändring av kroppsvikt från studiestart till avslut och (2) andelen patienter som uppnådde minst fem procent viktminskning vid studiens slutpunkt. I studierna NB-301, NB-302 och NB-304 utvärderades effekten efter 56 veckors behandling medan i studien NB-303 skedde den primära utvärderingen efter 28 veckor (men studien fortsatte i 56 veckor). Endast studie NB-304 inkluderade patienter med diabetes typ 2, som inte uppnådde ett glykemiskt mål på HbA_{1c} <7 [11] [12, 13] [14].

I studie NB-301 erhöll deltagarna regelbundna instruktioner med avseende på reducerat kaloriintag samt ökad fysisk aktivitet. Deltagarna tilldelades slumpmässigt i förhållandet 1:1:1 naltrexon 32 mg per dag plus bupropion 360 mg per dag (NB32), naltrexon per dag plus naltrexon

16 mg per dag plus bupropion 360 mg per dag (NB16), eller matchande placebo två gånger dagligen, oralt i 56 veckor [11].

I studie NB-302 erhöj deltagarna, förutom regelbundna instruktioner med avseende på reducerat kaloriintag samt ökad fysisk aktivitet, även ett beteendemodifierande program som bestod av 28 rådgivningsmöten i grupp (BMOD). Deltagarna tilldelades slumpmässigt i förhållandet 1:3 till placebo plus BMOD eller naltrexon 32 mg per dag plus bupropion 360 mg per dag plus BMOD (NB 32 plus BMOD) oralt i 56 veckor. Där BMOD inkluderade regelbundna instruktioner med avseende på reducerat kaloriintag samt ökad fysisk aktivitet, medan man i studie NB-302 även använde sig av ett beteendemodifierande program som bestod av 28 rådgivningsmöten i grupp [12].

I studie NB-303 tilldelades deltagarna slumpmässigt i förhållandet 2:1 naltrexon 32 mg per dag plus bupropion 360 mg per dag (NB32) eller placebo, oralt i upp till 56 veckor. I studien ingick en blindad om-randomisering och tillägg av en högre naltrexondos (48 mg) vecka 28 till halva patientkohorten i den aktiva behandlingsarmen, de utan relevant behandlingsvar [13].

I studie NB-304 erhöj deltagarna regelbundna instruktioner med avseende på reducerat kaloriintag samt ökad fysisk aktivitet. Deltagarna tilldelades slumpmässigt i förhållandet 2:1 naltrexon 32 mg per dag plus bupropion 360 mg per dag (NB32) eller placebo, oralt i 56 veckor [14].

Sammanfattningar av data över genomsnittlig förändring av kroppsvikt reflekterade ITT (Intent-to-Treat) -populationen, definierad som samtliga patienter som randomiserade vid studiestart (oavsett om en viktmätning utfördes efter studiestart eller inte) och det är dessa resultat som redovisas nedan. I de fall patienterna avbröt studien i förtid användes den sista viktmätningen som faktiskt hade gjorts istället för mätningen vid 56 veckor, en så kallad "last observation carried forward" (LOCF)-princip.

För andelen patienter som minskade minst 10 procent i vikt och i de fall patienterna avbröt studien utan att ha gjort någon ytterligare viktmätning användes mätningen vid studiens start som slutvikt (en så kallad base line carried forward, BOCF-princip).

Resultat

I de tre pivotala fas III-studierna NB-301, - 302 respektive -303 inkluderades patienter (kvinnor och män) med BMI 30–45 kg/m² eller BMI 27–45 kg/m² med dyslipidemi (onormala blodfetter) och/eller kontrollerat högt blodtryck. I den fjärde studien (NB -304) inkluderades patienter (kvinnor och män) med BMI ≥ 27 till ≤ 45 kg/m² och med diabetes typ 2. I studie NB-301 tilläts blodtryckssänkande läkemedel (med undantag av alfa-adrenerga blockerare och klonidin). Medelåldern var 44 år, 85 procent var kvinnor och medelvärdet på BMI var 36,2 kg/m². I studie NB-302 var medelåldern 46 år, 90 procent var kvinnor och medelvärdet på BMI var 36,5 kg/m². I studie NB-303 var medelåldern 44 år, 85 procent var kvinnor och medelvärdet på BMI var 36,2 kg/m². I studie NB-304 var medelåldern 54 år, 56 procent var kvinnor och medelvärdet på BMI var 36,0 kg/m².

En stor andel av patienterna (upp emot 50 procent) avbröt behandlingen i förtid i samtliga studier. Andelen som avbröt behandlingen var ungefär lika stor för både placebo och aktiv behandling inom samma studie. Total följsamhet var likartad mellan prövningar, och mellan behandlingsgrupper. Nedan redovisas de två primära utfallsmåtten för de fyra pivotala studierna. Samtliga p-värden avser skillnaden i utfall mellan studiearmarna.

Patienter i studien NB-301 hade en genomsnittlig procentuell viktminskning på -5,4 procent vid behandling med naltrexon/bupropion jämfört med -1,3 procent för patienter som behandlades med placebo vid vecka 56. Naltrexon/bupropion utvärderades också i kombination med

intensiv beteendeförändringsrådgivning i studie NB-302. I denna studie sågs en större genomsnittlig viktnedgång vid behandling med naltrexon/bupropion (-8,1 %) jämfört med minskningen i studie NB-301 (-5,4 %) vid vecka 56. Även den genomsnittliga viktnedgången för patienter som behandlades med placebo var större i denna studie jämfört med studie NB-301 (-4,9 % respektive -1,3 %).

Behandlingseffekterna som observerades i studie NB-304 hos patienter med diabetes typ 2 var något mindre uttalade än de som observerades i studie NB-301 och NB-302. Patienter som behandlades med naltrexon/bupropion minskade sin kroppsvikt med 3,7 procent i genomsnitt jämfört med en minskning på 1,7 procent hos patienter som behandlades med placebo. I Tabell 3 sammanfattas resultaten från studierna avseende de co-primära utfallsmåtten. Andelen försökspersoner med minst fem procent eller minst tio procent viktnedgång från studiestart var större med naltrexon/bupropion jämfört med placebo i alla fyra fas III-studier.

Tabell 3. Effekter avseende de co-primära utfallsmåtten från studiestart till vecka 56 (28 för NB-303-studien), resultat för ITT-population baserade på last observation carried forward (LOCF)-analys.

	NB-301 (COR-I)		NB-302 (COR-BMOD)		NB-304 (COR-DM)		NB-303 (COR-II)	
	NB32	Placebo	NB32	Placebo	NB32/48	Placebo	NB32	Placebo
Antal patienter	538	536	565	196	321	166	820	474
Vikt vid baslinjen (kg)	99,8	99,5	100,3	101,8	104,2	105,3	101,4	99,4
Genomsnittlig förändring i vikt vid vecka 56 (28 för NB-303-studien, %)	-5,4	-1,3	-8,1	-4,9	-3,7	-1,7	-5,7	-1,9
Genomsnittlig skillnad i förändring i vikt mellan NB och placebo (%)	-4,1		-3,2		-2,0		-3,8	
p-värde	p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	
Andel patienter med ≥5 % viktnedgång (%)	42	17	57	42	36	18	EA	EA
Genomsnittlig skillnad i andel patienter med ≥5 % viktnedgång mellan NB och placebo (%)	25		15		18		EA	
p-värde	p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

NB32 (48) = naltrexon/bupropion 32 (48) mg, EA = analys ej redovisad

Andelen patienter som minskade minst tio procent i vikt redovisas nedan, se Tabell 4.

Tabell 4. Andel (%) individer med ≥10 % reduktion av kroppsvikten från studiestart till vecka 56, analyserat enligt BOCF i ITT-population.

Randomiserad population	NB-301 (COR-I)		NB-302 (COR-BMOD)		NB-304 (COR-DM)		NB-303 (COR-II)	
	NB32	Placebo	NB32	Placebo	NB32/48	Placebo	NB32	Placebo
Andel patienter med ≥10 % viktnedgång (%)	17	5	30	17	13	5	22	6
Genomsnittlig skillnad i andel patienter med ≥10 % viktnedgång mellan NB och placebo (%)	12		13		8		16	
p-värde	p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Viktminskning på minst fem procent av kroppsvikt vid studiestart observerades oftare hos patienter som behandlades med naltrexon/bupropion (31 %) jämfört med placebo (12 %).

Analysen på andra urval av patienter

Företaget redovisar även en subgruppsanalys för patienter som hade minskat minst fem procent i vikt efter 16 veckor, så kallade "early responders". [-----]

-----].

På TLV:s begäran har företaget även redovisat subgruppsanalyser på patienter med BMI ≥ 40 med en eller flera komorbiditeter, avseende genomsnittlig skillnad i förändring i vikt mellan naltrexon/bupropion och placebo. Dessa analyser inkluderade den så kallade "Full Analysis Set" (FAS)-populationen, det vill säga patienter som gjort minst en viktmätning efter baslinje medan de fortfarande stod kvar på behandling. Analysen visade att den viktreducerande effekten i företagens subgruppsanalyser [-----] i den totala patientpopulationen (FAS-populationen).

Kardiovaskulära och metabola riskfaktorer

Förutom viktnedgång mättes även förändringar i ett antal kardiovaskulära och metabola parametrar i de fyra pivotala fas III-studierna. Statistiskt signifikanta skillnader jämfört med placebo sågs i samtliga studier på minskning av midjeomfång och av koncentration triglycerider i blodet ($p < 0,05$ för samtliga värden). Det "goda" kolesterolet HDL-kolesterol ökade medan inga förändringar sågs på LDL-kolesterol.

Fasteinsulin minskade i alla studierna (skillnad -12 till -13 procent jämfört med placebo, $p < 0,05$) utom i NB-304 (COR-DM). Små förbättringar sågs på fasteglukos, denna förbättring var endast statistiskt signifikant i studien NB-301. HbA1-c mättes endast i NB-304 och där sågs en liten men statistiskt signifikant förbättring (skillnad mellan naltrexon/bupropion 32 mg och placebo -0,45 mmol/l).

Inga förbättringar sågs på blodtryck. Bland de patienter som inte gick ner i vikt under behandling med naltrexon/bupropion uppmättes en liten förhöjning av blodtrycket.

Livskvalitet

Livskvalitet har mätts i de kliniska studierna genom att deltagarna har fått fylla i ett frågeformulär som omsätts till en skala från 0 till 100 enligt den standardiserade skalan IWQOL-Lite (IWQOL-Lite= Impact of Weight on Quality of Life-Lite Questionnaire). I EMA:s offentliga europeiska utredningsprotokoll (EPAR) framgår att sammanvägningen av de fem undersökta parametrarna (fysisk funktion, självkänsla, sexliv, social stress och arbete) gav ett positivt resultat för de behandlade patienterna i tre av de fyra studierna, men att skillnaden mellan naltrexon/bupropion och placebo var liten [9].

Biverkningar

I kliniska studier avbröt 24 procent av patienter som fick naltrexon/bupropion och 12 procent av patienter som fick placebobehandling på grund av en biverkning. De vanligaste biverkningarna av naltrexon/bupropion var från magtarmkanalen (illamående, förstoppning, kräkningar), yrsel och muntorrhet respektive centrala nervsystemet (huvudvärk, yrsel och sömnsvårigheter) [10].

6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

Studie NB 404 (the IGNITE Study) är en fas IIIb, randomiserad, öppen, kontrollerad studie som inkluderar 242 randomiserade patienter, som utvärderade effekten av daglig dosering med 32 mg naltrexon och 360 mg bupropion med avseende på kroppsvikt hos vuxna med BMI 30–45 kg/m² eller 27–45 kg/m² med dyslipidemi och kontrollerat högt blodtryck, med omfattande livsstilsintervention, under 78 veckor [15].

Den omfattande livsstilsinterventionen var ett telefon- och internetbaserat program som innehöll ett progressivt kost- och träningsprogram med individuell målsättning och spårningsverktyg. Försökspersonerna skulle få upp till elva strukturerade telefonsamtal från en coach/dietist under de första 26 veckorna (kontrollerad behandlingsperiod), med upp till 12 ytterligare samtal som erbjöds under återstoden av de 78 veckorna (okontrollerad behandlingsperiod). Vanlig vård var ett platsbaserat livsstilsinterventionsprogram, innefattande kost- och träningsutbildning samt rekommendationer, avsett att efterlikna stöd för viktminskning som vanligtvis kan ges till patienter i primärvårdsmiljö. De som erhöll vanlig vård instruerades vid baslinjen och i vecka tio att följa ett träningsrecept och en kalorireducerad diet, med ett mål om dagligt underskott av kaloriintag på 500 kcal, och fick stödverktyg såsom en näringsspårare, stegräknare och litteratur om hälsosam vikt.

Försökspersonerna fick naltrexon/bupropion plus omfattande livsstilsintervention eller vanlig vård (vanlig kost/träningsråd) i 26 veckor. Patienterna som behandlades med naltrexon/bupropion plus omfattande livsstilsintervention som inte uppnådde fem procent viktminskning vecka 16 fick avsluta studien. Efter vecka 26 övergick de kvarvarande patienter som fått vanlig vård till behandling med naltrexon/bupropion plus omfattande livsstilsintervention, vilken fortsatte 78 veckor.

Resultaten visar att patienter som behandlades med naltrexon/bupropion plus omfattande livsstilsintervention gick ner signifikant mer i vikt än de som endast erhöll vanlig vård vid vecka 26 (8,5 procent, $p < 0,0001$). Andelen patienter med minst fem procent viktminskning var 84,5 procent och 12,2 procent för patienter som behandlades med naltrexon/bupropion plus omfattande livsstilsintervention respektive placebo. Skillnaden var statistisk signifikant ($p < 0,0001$). Motsvarande andel patienter med minst tio procent viktminskning var 42,3 procent respektive 3,7 procent ($p < 0,0001$).

Förutom viktminskning observerades även vid vecka 26 en signifikant minskning av andra viktrelaterade riskfaktorer såsom; reduktion av triglycerider, midjemått, glukos- respektive insulinnivåer och ett mått på insulinresistens, samt en betydligt större ökning av hög densitet lipoproteinkolesterol. För de patienter som behandlades med naltrexon/bupropion plus omfattande livsstilsintervention jämfört med placebo. Dessa förändringar var generellt bibehållna vid vecka 78 hos patienter som fick långtidsbehandling med naltrexon/bupropion plus omfattande livsstilsintervention [15].

Totalt avbröt 20,7 procent av försökspersonerna behandlingen på grund av biverkningar, varav sju procent på grund av illamående.

Studie NB-CVOT (The Light Study) är en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad fas-IIIb säkerhetsstudie, som utfördes på begäran av den amerikanska läkemedelsmyndigheten (FDA), med syfte att avgöra om kombinationen av naltrexon och bupropion jämfört med placebo ökade risken för allvarliga kardiovaskulära händelser (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) hos patienter med obesitas. MACE definierades som kardiovaskulär död, icke-dödlig stroke eller icke-dödlig hjärtinfarkt. Studien inkluderade en interimsanalys baserad på

cirka 25 procent av de totala förväntade MACE-ändpunkterna med ytterligare interimspanalyser planerade att äga rum efter 50 procent och 75 procent av det totala förplanerade antalet händelser hade inträffat [16].

I studien ingick 8910 patienter med ökad kardiovaskulär risk, vilka randomiserades 1:1 mellan Mysimba och placebo. Det primära utfallsmåttet var tiden från randomisering av behandlingen till den första bekräftade förekomsten av en MACE. De sekundära utfallsmåtten var tiden till första förekomsten av en MACE eller sjukhusvistelse för instabil angina, dödlig eller icke-dödlig stroke och dödlig eller icke-dödlig hjärtinfarkt.

Studiepopulationen var äldre och hade fler kardiovaskulära riskfaktorer än studiepopulationerna i de pivotala fas III-studierna. Medelåldern var 61 år, 54 procent var kvinnor, medelvikten var 106 kg och median BMI var 37 kg/m². Kardiovaskulär sjukdom förekom vid studiestart hos 32 procent av patienterna och 92 procent hade onormala nivåer av blodfetter. En större avhopsfrekvens sågs jämfört med de pivotala studierna, delvis beroende på striktare kriterier för fortsatt behandling vid vecka 16; bland annat viktning på minst två procent. Alla patienter uppmuntrades att delta i ett internetbaserat viktkontrollprogram som inkluderade utbildning i hälsosam kost, motion och beteendeändring.

Vid studiens primära analys (interimsanalys vid 50 procent) sågs ingen ökning av MACE-händelser i naltrexon/bupropionarmen jämfört med placebo, två procent jämfört med 2,3 procent (hasardkvot 0,88, 95 % KI 0,57–1,34). Inga nya biverkningsproblem noterades och ingen ökning av självmordstankar sågs för naltrexon/bupropion jämfört med placebo [16].

TLV:s diskussion

EMA har tagit fram riktlinjer för klinisk utvärdering av medicinska produkter avsedda för vikthantering. I företagets hälsoekonomiska analys modelleras de patienter som har uppvisat en viktminskning om minst fem procent. TLV noterar att EMA:s riktlinjer för klinisk utvärdering av medicinska produkter avsedda för vikthantering, uppger att andelen patienter som minskar minst tio procent i vikt är det mest kliniskt relevanta måttet, även om en viktning om minst fem procent bedöms vara ett acceptabelt primärt utfallsmått. Mot denna bakgrund anser TLV att det utgör en osäkerhet att i analysen utgå ifrån de patienter som minskat fem procent (och inte de som minskat 10 procent) i vikt [9, 17].

EMA gör en samlad bedömning att naltrexon/bupropion uppvisar en måttlig men kliniskt signifikant effekt med avseende på vikthantering [9]. 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. Vidare konstaterar TLV att effekten av naltrexon/bupropion på viktning är bättre hos de patienter som uppnådde minst fem procents viktminskning efter 16 veckors behandling med naltrexon/bupropion, jämfört med den totala behandlade studiepopulationen.

Av de fyra kliniska studierna anser TLV att studierna NB-301, NB-303 och NB-304 är de som speglar svensk klinisk praxis bäst med avseende på de råd om kost och motion som ska ges i samband med förskrivning av Mysimba. Studie NB-302 hade ett mer omfattande uppföljningsprogram med 28 fysiska rådgivningsmöten i grupp. Med avseende på den relativa effekten uppvisar denna studie inte någon större skillnad jämfört med de andra studierna och interventionen bedöms vara mindre relevant för svenska förhållanden.

I de kliniska studierna var avhopsfrekvensen hög, då upp emot 50 procent av deltagarna avbröt studien på grund av biverkningar, och EMA noterar att resultaten för effekten av naltrexon/bupropion skiljer sig åt beroende på vilket urval av patienter som används. Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) och the National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Storbritannien) noterar att utvärderingen av naltrexon/bupropions effekt bör göras på ITT- och inte på FAS-populationen [9, 10, 17]. 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. I FAS-populationen inkluderas i stället endast patienter som genomgått åtminstone en viktmätning efter studiestart medan de fick studieläkemedlet. TLV bedömer i linje med detta att effekten av Mysimba bör bedömas utifrån samtliga patienter som randomiserades vid studiernas början, det vill säga ITT-populationen, vilket även inkluderar 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 vilket exkluderade cirka 20 procent av patienterna då dessa avbröt studien innan den första viktmätningen. En modifierad ITT-analys (baserad på FAS-populationen) skulle kunna påverka resultaten till fördel för naltrexon/bupropion, då avhopp före den första viktmätningen efter studiestart skulle kunna ha varit på grund av intolerans eller biverkningar relaterade till studieläkemedlet. Efter dialog med TLV har företaget justerat sina analyser och använt data över den kliniska effekten för "intention to treat" (ITT)-populationen.

Behandling med naltrexon/bupropion visade jämfört med placebo i de pivotala studierna förbättringar av några kardiovaskulära markörer, men ingen förändring av de etablerade kardiovaskulära riskfaktorerna blodtryck och LDL-kolesterol. TLV anser därför sammantaget 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).

Att de pivotala kliniska studierna inte har inkluderat patienter över 65 år och att ingen uppföljning har gjorts avseende hur länge effekten på viktning kvarstår efter avslutad behandling pekas av EMA ut som svagheter i studien. En äldre patientpopulation utvärderades i NB-CVOT-studien, men EMA bedömer ändå att effekten på äldre patienter inte är tillräckligt undersökt [9].

TLV:s bedömning: 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 viktminskning. Vidare visar subgruppsanalyser som inkluderar patienter med BMI ≥ 40 kg/m² att effekten är [-----] effekten för samtliga patienter som inkluderas i den kliniska studien.

För patienter med BMI ≥ 40 kg/m² bedömer TLV att effekten av naltrexon/bupropion som tillägg till standardbehandling är något bättre jämfört med inget tillägg till standardbehandling avseende procentuell förändring i kroppsvikt och andelen som uppnår minst fem procent viktminskning.

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.

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).

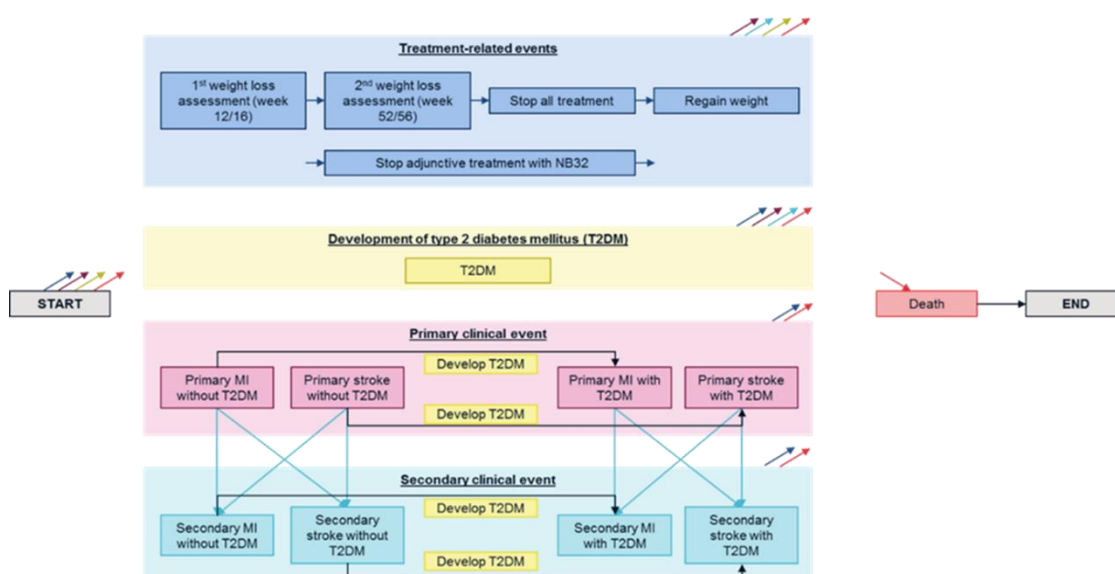
7 Hälsöekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för behandling med Mysimba i tillägg till standardbehandling (kost och motion samt bariatrisk kirurgi) jämförs med inget tillägg till standardbehandling. Den utvärderade patientpopulationen är patienter med BMI ≥ 40 kg/m² med en eller flera viktrelaterade komorbiditeter (diabetes typ 2, dyslipidemi och/eller hypertoni) som inte har uppnått tillräcklig behandlingseffekt av eller inte är lämpliga för behandling med orlistat.

Den hälsoekonomiska modellen är baserad på en DICE (Discretely Integrated Condition Event) -simulering. I Figur 2 illustreras hur individer förflyttas genom modellen, från modellens start, genom de olika behandlings- och sjukdomshändelser som kan inträffa i modellen och ha konsekvenser för patientens nytta och/eller hälso- och sjukvårdskostnader, till död och modellens slut. Som grundinställning simuleras 2216 patienter och maximalt 15 000 patienter kan simuleras vid varje körning. Samtliga simulerade patienter blir dock inte de patienter som slutligen analyseras eftersom simulerade patienter som inte uppfyller kriterierna i företags föreslagna subventionsbegränsning utesluts ur analysen. I den första patientkörningen behandlas patienten med Mysimba i tillägg till standardbehandling; i den andra körningen behandlas patienten med enbart standardbehandling. Slumpmässiga nummer tilldelas varje patient, med samma nummer i båda behandlingsarmarna. De slumpmässiga numren styr alla faktorer i simuleringen som är randomiserade för en specifik individ. Exempel på sådana faktorer är tid till olika typer av händelser i simuleringen, responder-status, procentuell viktning efter 16 respektive 56 veckor, behandlingstid och bakgrundskurva för BMI.

En slumpvariabel styr även baslinjekaraktäristik för den individuella patienten (kön, ålder, diabetesstatus, BMI, kroppslängd, samt förekomst av olika komorbiditeter och riskfaktorer). Patientkaraktäristika är hämtade från den prospektiva, icke-randomiserad kohortstudien, BASUN (Bariatric surgery SUBstitution and Nutrition) [18], genomförd i svensk klinisk praxis. Medelåldern vid baslinje som slumpas fram i modellen för de slutligen analyserade patienterna är 47,5 år, genomsnittligt BMI vid baslinje är 42,7 kg/m² och 22,8 procent har diabetes typ 2 vid baslinjen. I företagens grundscenario antas en tidshorisont på 50 år, vilket motsvarar en livstid. Alla kostnader och effekter diskonteras med tre procent.



Figur 2. Företagets hälsoekonomiska modellstruktur.

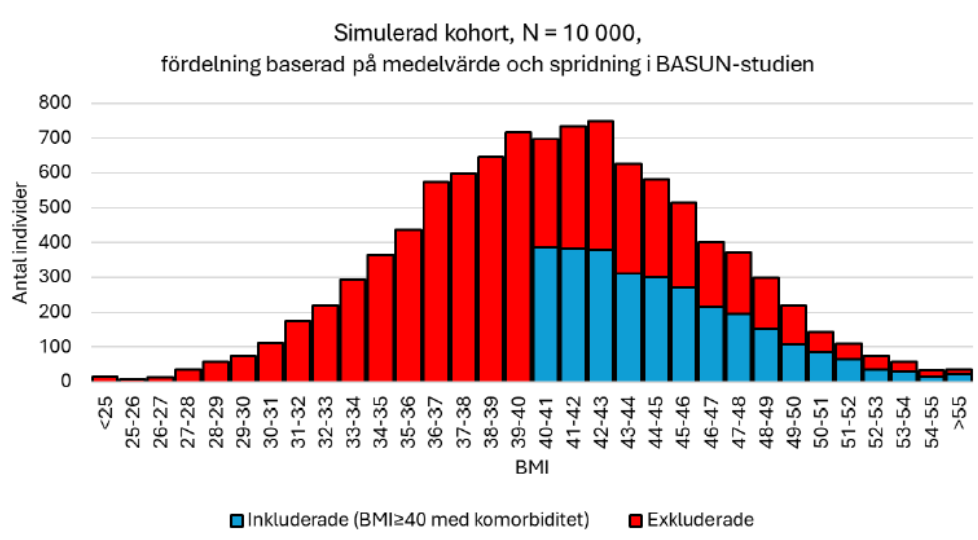
TLV:s diskussion

Företagets hälsoekonomiska analys resulterar i att ju högre BMI patienten har vid start av läkemedelsbehandling (vid baslinjen) desto lägre blir kostnaden per vunnet QALY. Den patientkohort som utvärderas i företagets grundscenario har ett genomsnittligt BMI på 42,7 kg/m² vid baslinjen. Företaget ansöker om subvention för patienter med BMI 40 kg/m² eller högre.

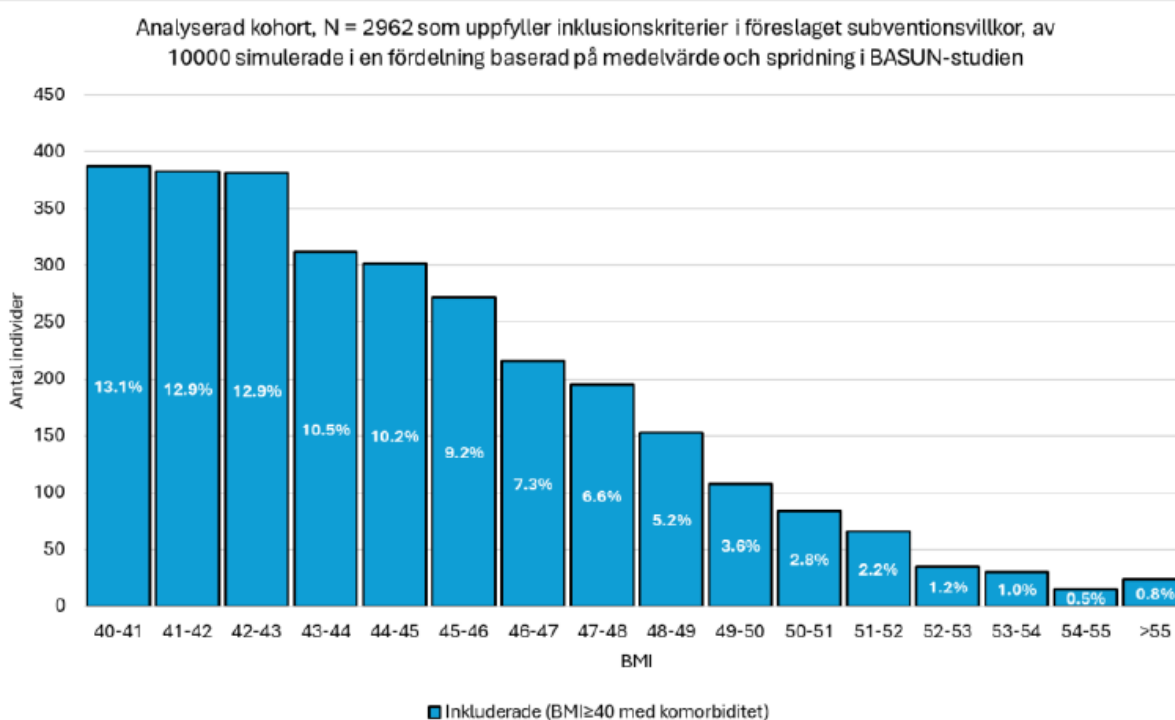
För att utvärdera huruvida kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) vid behandling med Mysimba är rimlig för samtliga patienter som skulle omfattas av den föreslagna förmånsbegränsningen anser TLV att analysen bör utvärdera kostnaden per vunnet QALY för patienter med BMI 40 vid baslinjen. Detta eftersom företagets hälsoekonomiska analys bygger på att kostnaden per vunnet QALY är lägre desto högre BMI är vid baslinjen.

Företaget håller inte med om att analysen bör baseras på patienter med BMI 40 kg/m² vid baslinjen och argumenterar för att en fördel med företagets analys är att den patientkohort som modelleras återspeglar den svenska patientpopulationen 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 [18].

Vidare uppger företaget att i en BMI-fördelning baserad på BASUN-kohorten utgör patienter med BMI 40–41 kg/m² (motsvarande den grupp TLV fokuserat på i sitt grundscenario) endast cirka 13 procent av populationen med företagets föreslagna förmånsbegränsning, medan cirka 87 procent har ett BMI över 41 kg/m², se nedan Figur 3 och Figur 4 för modellerad population och fördelning av patienter i företagets grundscenario. Företaget menar att behandling med Mysimba är kostnadseffektiv för majoriteten av patienterna inom patientkohorten som skulle omfattas av den föreslagna förmånsbegränsningen. Således, menar företaget, nekas majoriteten procent av patienterna med ett stort icke tillgodosett behov tillgång till en kostnadseffektiv behandling, baserat på en bedömning att det finns en minoritet av patienter som inte är kostnadseffektiv att behandla, fastän nyttan av att behandla de 87 procenten väger upp extrakostnaden för att behandla de 13 procenten.



Figur 3. Fördelning av BMI vid baslinjen för 10 000 simulerade individer i företagens analys, uppdelat på individer som inkluderas och exkluderas i analysen utifrån föreslagen förmånsbegränsning.



Figur 4. Fördelning av BMI vid baslinjen bland inkluderade individer i företagens analys.

TLV konstaterar att patienterna som ingår i BASUN-registret utgör ett urval av samtliga patienter med BMI ≥ 40 kg/m² 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/m² till 1,4 procent under 2022 [19]. Det är oklart om patienterna som ingår i BASUN-registret kan antas vara representativa för samtliga patienter som är aktuella för läkemedelsbehandling med Mysimba.

TLV:s bedömning: TLV konstaterar att modellens komplexa uppbyggnad försvårar utvärdering och validering av resultaten men att modellen kan användas för att utvärdera användningen av Mysimba.

TLV bedömer att den förmånsbegränsning som företaget föreslagit skulle medföra en osäkerhet kring om rätt patienter får behandling inom förmånerna, det vill säga huruvida den föreslagna förmånsbegränsningen kommer att följas i klinisk praxis. Företaget har efter att det tagit del av underlaget för beslut bland annat inväntat att en begränsning till förskrivning på specialistklinik skulle kunna motverka en subventionsglidning och hänvisar till ärenden där TLV tidigare beslutat om en sådan förmånsbegränsning. TLV bedömer att ett sådan begränsning inte skulle vara avgörande för utfallet i ärendet eftersom TLV:s förslag till beslut grundas i att kostnaden för behandling av Mysimba inte bedöms vara rimlig i relation till nyttan.

TLV konstaterar att kostnaden per vunnet QALY ökar ju lägre BMI patienten har vid baslinjen och endast en liten minskning i BMI medför en relativt stor minskning av behandlingsnyttan. För att kostnaden för en begränsad användning till patienter med ett visst tydligt angivet BMI ska kunna bedömas vara rimlig måste företaget därför visa att behandling med Mysimba är kostnadseffektiv för samtliga patienter som omfattas av ansökan. TLV bedömer därmed att kostnaden per vunnet QALY bör återspegla patienter med BMI på 40 kg/m² och inte baseras på genomsnittligt BMI för hela den ansökta patientpopulationen.

7.2 Effektmått

7.2.1 Klinisk effekt

De kliniska effektmått som modelleras är andelen patienter som uppnår minst fem procent minskning i kroppsvikt (kilogram), definierade som responders, samt genomsnittlig förändring i kroppsvikt mätt i BMI². En minskning i BMI antas leda till förbättrad livskvalitet och lägre risk för att insjukna i viktrelaterade komorbiditeter.

Den kliniska effekten var ursprungligen beräknad utifrån individdata från samtliga fyra pivotala studier från Full-Analysis-Set (FAS), det vill säga patienter som gjort minst en viktmätning efter baslinje medan de fortfarande stod kvar på behandling. Efter dialog med TLV har företaget justerat sin ansökan och använt data över den kliniska effekten för "intention to treat" (ITT)-populationen, det vill säga data som inkluderar samtliga patienter som randomiserades vid studiens början.

Företaget anger att det inte har utförts några analyser av ITT-populationen som motsvarar de analyser av FAS-populationen som ligger till grund för effektdatainput i modellen. Detta eftersom analyserna är gjorda speciellt för att användas i modellen, vilket gjordes baserat på FAS-populationen. Företaget har, för att tillmötesgå TLV:s efterfrågade analys, estimerat motsvarande data för ITT-populationen enligt följande: De patienter som ingår i ITT-populationen, men inte i FAS-populationen, är per definitionen de patienter som inte har gjort någon viktmätning medan de stod på behandling, utöver baslinjebesöket. Vid analyser som gäller ITT-populationen har metoden "Last Observation Carried Forward (LOCF)" applicerats, det vill säga att baslinjevikten anses oförändrad under studiens gång. Detta innebär att samtliga patienter som inte ingår i FAS-populationen blir betraktade som non-responders (<5 % vikt-nedgång efter 16 veckor). Av de effektparametrar som ingår i den hälsoekonomiska modellen är det därför andelen responders i Mysimba-armen som påverkas av att analysera ITT-populationen i stället för FAS-populationen. Genomsnittlig vikt-nedgång hos de patienter som är responders förblir oförändrad eftersom inga patienter utanför FAS-populationen är responders.

² Body Mass Index, kilogram/m².

För hela studiepopulationen är storleken på ITT-populationen känd eftersom detta är publicerad information. För subgrupperna, som är definierade baserat på BMI och förekomst av komorbiditet vid baslinjen, saknar företaget exakt information om populationens storlek. I brist på annan data har företaget därför antagit att FAS-populationen utgör lika många procent av ITT-populationen i alla subgrupper, det vill säga att bortfallet av patienter är jämnt fördelat över ITT-populationen. Detta antagande bedöms av företaget vara mer rimligt än att anta en annan fördelning utan stöd av data. Antagandet stöds också av att genomsnittligt BMI är liknande i ITT och FAS i alla de fyra poolade studierna.

I Tabell 5 redovisas resultat för både FAS-populationen och ITT-populationen avseende andelen patienter som klassificerades som responders vid vecka 16 i Mysimba-armen, samt den procentuella viktnedgången per behandlingsarm vid vecka 16 och 56.

Tabell 5. Andel responders (%) och uppnådd viktnedgång vid vecka 16 och 56.

	Samtliga patienter i de kliniska studierna	BMI \geq 35 med komorbiditet	BMI \geq 35<40 med komorbiditet	BMI \geq 40 med komorbiditet
Andel responders vid vecka 16 Mysimba (FAS-population)	[---]	[---]	[---]	[---]
Andel responders vid vecka 16 Mysimba (ITT-population)	[---]	[---]	[---]	[---]
Procentuell viktnedgång vid vecka 16 Mysimba responders	[---]	[---]	[---]	[---]
Procentuell viktnedgång vid vecka 16 Mysimba icke-responders	[---]	[---]	[---]	[---]
Procentuell viktnedgång vid vecka 16 standardbehandling samtliga patienter	[---]	[---]	[---]	[---]
Procentuell viktnedgång vid vecka 56 Mysimba responders vid vecka 16	[---]	[---]	[---]	[---]
Procentuell viktnedgång vid vecka 56 standardbehandling samtliga patienter	[---]	[---]	[---]	[---]

I modellen antas att en patient som avslutar behandling med Mysimba återgår till sin ursprungsvikt (placeboarmens vikt) efter att patienten avbrutit all behandling, det vill säga även kost och motion. Viktuppgång efter behandlingsavslut sker under ett års tid i enlighet med tidigare utredning av Mysimba (dnr 2402/2019).

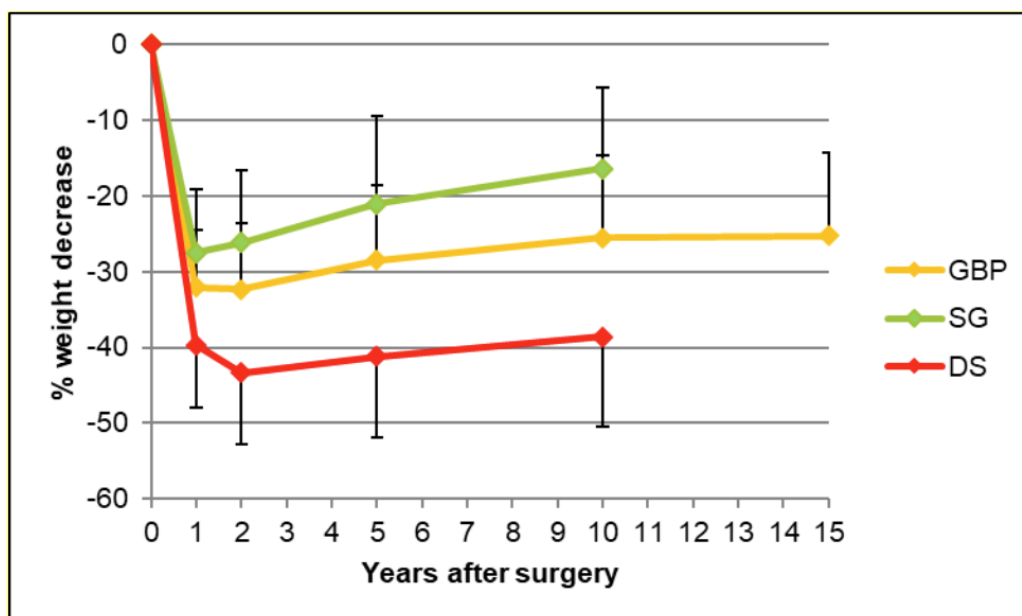
Bariatrisk kirurgi

Enligt företaget antas behandling med Mysimba inte vara ett alternativ till bariatrisk kirurgi. Att en patient genomgår bariatrisk kirurgi är således oberoende av vilken behandling patienten står på vid tillfället vid kirurgi, eller vilken behandling patienten fått tidigare. I den hälsoekonomiska modellen antas andelen patienter som genomgår kirurgi vara lika stor i båda behandlingsarmarna. Behandling med Mysimba kan dock ha en indirekt effekt på tidpunkten för utförandet av kirurgi, eftersom Mysimba potentiellt kan sänka patientens BMI till under 35 kg/m² och därmed fördröja tiden till operation det vill säga tills dess att patienten gått upp i vikt och nått BMI 35 kg/m².

Andelen patienter som genomgår kirurgi beräknas av företaget med hjälp av data rapporterade i Scandinavian Obesity Surgery Registry (SOREG). Där anges att 5 039 bariatrisk operationer utfördes i Sverige under 2023. Antalet utförda operationer under 2023 var desamma som under 2022, och marginellt högre jämfört med 2019 (före pandemin). Vidare har väntetiderna för kirurgi ökat med cirka sex månader under de senaste fem åren. Den genomsnittliga väntetiden från remiss till operation var 365 dagar under 2023 (median 282 dagar) exklusive väntetider över fem år [20].

Företaget anger att cirka 200 000 patienter mellan 16 och 84 år har ett BMI >35 [21] vilket gör dem berättigade till bariatrisk kirurgi enligt behandlingsriktlinjerna. Den årliga sannolikheten för att genomgå kirurgi för patienter med BMI >35 kg/m² beräknas således till 2,5 procent³.

I rapporten presenteras viktförändringen uttryckt som procentuell viktminskning vid ett, två, fem, tio respektive 15 år efter operation och beroende på val av kirurgisk metod [22], se nedan Figur 5. För analysen anger företaget att gastric bypass-kirurgi (GBP) är den relevanta metoden eftersom det är det mest utförda ingreppet av de tre möjliga (gastric bypass, sleeve gastrectomy och duodenal switch). Företaget antar en konstant vikt efter operation och under resterande tid i analysen. Vikten efter tio år anser företaget är den mest relevanta att använda som en skattning för en konstant effekt, eftersom detta representerar en tidpunkt där vikten ser ut att ha stabiliserats. Följaktligen tillämpas en genomsnittlig viktminskning på 25,5 procent (95 % KI 25,3 %-25,8 %) tio år efter genomförd gastric bypass.



GBP = gastric bypass; SG = sleeve gastrectomy; DS = duodenal switch.

Figur 5. Viktförändring efter bariatrisk kirurgi, SOREG 2022–2 årsrapport [22]

Företaget antar att kirurgi är förenad med en ökad mortalitet och modellerar en ökad mortalitetsrisk vid fem olika tidpunkter efter operation. Data hämtas från SOREG årsrapport 2022–2023 [23] och redovisas i Tabell 6 nedan.

Tabell 6. Mortalitetsrisk efter operation vid olika tidpunkter i den hälsoekonomiska analysen.

Tidpunkt i modellen	Tid efter kirurgi	Mortalitetsrisk (%) (rapporterad i SO-REG ¹)	Andel (%) som överlevt (uträknad)	Risk för död mellan denna och tidigare tidpunkt (uträknad)
0	0	-	100	-
1	0,25 år	0,02	99,98	0,0002
2	1 år	0,10	99,90	0,001
3	2 år	0,18	99,82	0,001
4	5 år	1,16	98,84	0,010
5	10 år	3,50	96,50	0,024

¹ Från SOREG årsrapport 2022–3 [23], senaste operationsåret med fullständiga uppgifter rapporterade.

³ (5 039 ÷ 200 000).

TLV:s diskussion

Behandlingsriktlinjerna anger att obesitaskirurgi kan vara aktuellt för vuxna med BMI från 35 alternativt vuxna med BMI från 30 som samtidigt har allvarlig viktrelaterad sjukdom. Företagets uppskattning av andelen patienter som genomgår kirurgi baseras på samtliga patienter som genomgått kirurgi och inte specifikt på patienter med BMI från 40. Det finns således en osäkerhet avseende denna uppskattning. Om en större andel av patienterna med BMI 40 genomgår kirurgi, jämfört med samtliga patienter som är aktuella för behandling med kirurgi, ökar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår.

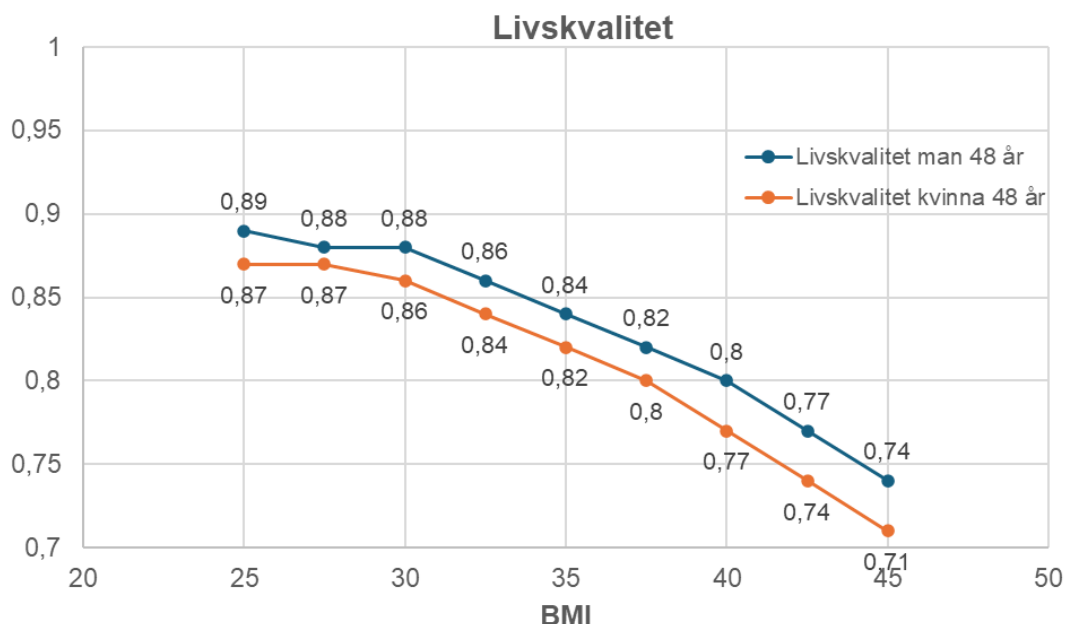
7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget antar att viktnedgång leder till en livskvalitetsförbättring för patienter med övervikt och obesitas. Livskvalitet varierar beroende på ålder, kön och BMI.

I de kliniska studierna för Mysimba samlades hälsorelaterade livskvalitetsdata in från det sjukdomsspecifika självskattande livskvalitetsinstrumentet the Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQOL-Lite). I en av de kliniska studierna (NB-303) samlades även livskvalitetsdata in med hjälp av det generiska livskvalitetsinstrumentet SF-36. På grund av den begränsade svarsfrekvensen anger företaget att det, i stället för att använda dessa uppgifter i den hälsoekonomiska analysen, valt att genomföra en systematisk litteraturöversikt.

Företaget har identifierat ett modellverktyg från Public Health Englands webbsida. Modellverktyget är utformat för att hjälpa vårdpersonal att bedöma befintliga eller planerade vikt-kontrollinsatser och för att möjliggöra en jämförelse av kostnader och potentiella besparingar för en intervention. Modellverktyget använder livskvalitetsvikter skattade genom Tobit och OLS-regressionsanalyser baserade på individdata som har samlats in genom Health Survey for England (2011 till 2013) med hjälp av EQ-5D [1]. I företagets grundscenario appliceras livskvalitetsvikterna skattade med Tobit-regressionsanalys.

I nedan Figur 6 **Fel! Hittar inte referenskälla.** redovisas ett urval av de livskvalitetsvikter som tillämpas i modellen.



Figur 6. Ett urval av de livskvalitetsvikter som tillämpas i den hälsoekonomiska analysen.

För att ta hänsyn till behandlingsrelaterade biverkningar har företaget kommit in med en överslagsberäkning som redovisas i nedan Tabell 7.

Tabell 7. Överslagsberäkning för att inkludera livskvalitetsförluster till följd av biverkningar vid behandling med Mysimba.

Uppskattning av QALY-förlust per behandlingsdag med Mysimba		Källa
Antal behandlingsdagar	142 471	NB-301, NB32 arm: 573 patienter x 35,52 veckor
Antal biverkningar	720	NB-301, NB32 arm, summa totalt antal biverkningar
Frekvens av biverkningar per behandlingsdag	0,0050537	Antal biverkningar ÷ antal behandlingsdagar
Livskvalitetsförlust per biverkning	0,05	Antagande
Genomsnittlig varaktighet per biverkning, dagar	5	Antagande
QALY-förlust per biverkning	0,0006845	Livskvalitetsförlust x varaktighet i år
QALY-förlust per behandlingsdag	0,0000035	QALY-förlust per biverkning x biverkningsfrekvens per behandlingsdag
Det totala antalet behandlingsdagar i simuleringen kan uppskattas från den totala läkemedelskostnaden:		
Total läkemedelskostnad, diskonterade	10 834 kr	Från modellsimuleringen
Läkemedelskostnad per dag	33,60 kr	Kostnad (AUP) per förpackning
Antal behandlingsdagar, diskonterade	322,45	Total läkemedelskostnad ÷ läkemedelskostnad per dag
Total QALY-förlust från biverkningar	0,00112	Behandlingsdagar i simuleringen x QALY-förlust per behandlingsdag
Påverkan på resultatet i företagens grundscenario		
Inkrementell kostnad, grundscenario		16 506 kr
Inkrementell QALY, exklusive QALY-förlust för biverkningar		0,03789
Inkrementell QALY, inklusive QALY-förlust för biverkningar		0,03677
Kostnad per vunnet QALY exklusive QALY-förlust för biverkningar		435 622 kr
Kostnad per vunnet QALY inklusive QALY-förlust för biverkningar		448 835kr

TLV:s diskussion

Företaget modellerar viktnedgång uttryckt som BMI-enheter och inte utifrån det kliniska effektmått som uppmätts i de kliniska studierna, det vill säga procentuell viktnedgång i kilogram. Som en följd av detta har företaget beräknat effekten på livskvalitet utifrån förändring i absolut BMI vilket innebär att ett högre genomsnittligt BMI vid baslinjen ger en lägre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. I företagens grundscenario är genomsnittligt BMI 42,7 kg/m². Detta innebär att kostnaden per vunnet QALY som redovisas i företagens grundscenario är lägre än vad kostnaden per vunnet QALY är för patienter med BMI under 42,7 kg/m².

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns en osäkerhet förknippad med företagens metod för att inkludera livskvalitetsförluster till följd av biverkningar eftersom denna bygger på antaganden som inte är underbyggda med data avseende hur stor livskvalitetsförlusten för en biverkning är samt hur lång varaktigheten av respektive biverkning är.

Till den hälsoekonomiska modellen används livskvalitetsvikter hämtade från en engelsk population i stället för den data som samlades in från de kliniska studierna för Mysimba. TLV bedömer att företagens livskvalitetsvikter är lämpliga att utgå ifrån men konstaterar att det innebär en osäkerhet att basera livskvalitetsdata på data från andra länder. En livskvalitetsförbättring till följd av minskning i BMI har mycket stor påverkan på resultatet.

7.3 Kostnader

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Mysimba är 940,79 kronor (AUP) för en förpackning om 112 tabletter.

När behandlingen inleds ska dosen höjas under en fyraveckorsperiod enligt följande:

- Vecka 1: En tablett på morgonen
- Vecka 2: En tablett på morgonen och en tablett på kvällen
- Vecka 3: Två tabletter på morgonen och en tablett på kvällen
- Vecka 4 och framåt (underhållsdosering): Två tabletter på morgonen och två tabletter på kvällen

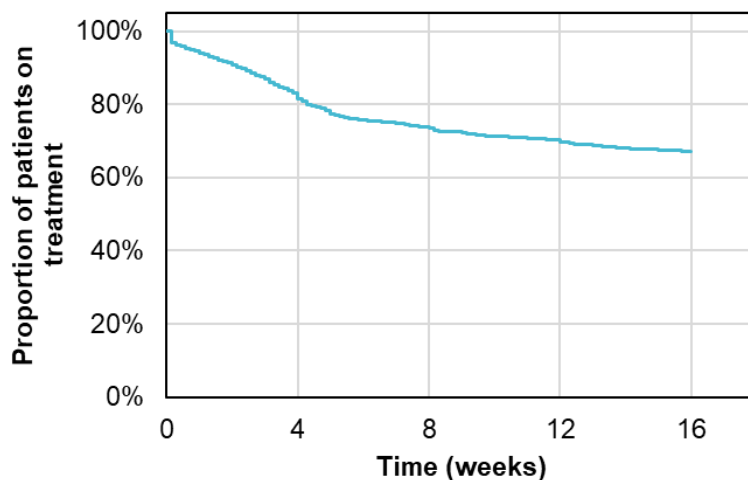
Behovet för fortsatt behandling ska utvärderas efter 16 veckor och utvärderas på nytt varje år.

Läkemedelskostnaden vid underhållsdosering (4 tabletter per dag) uppgår således till 12 264 kronor per patient och år.

Företaget inkluderar inga kostnader för läkemedel vid behandling med bästa understödjande vård.

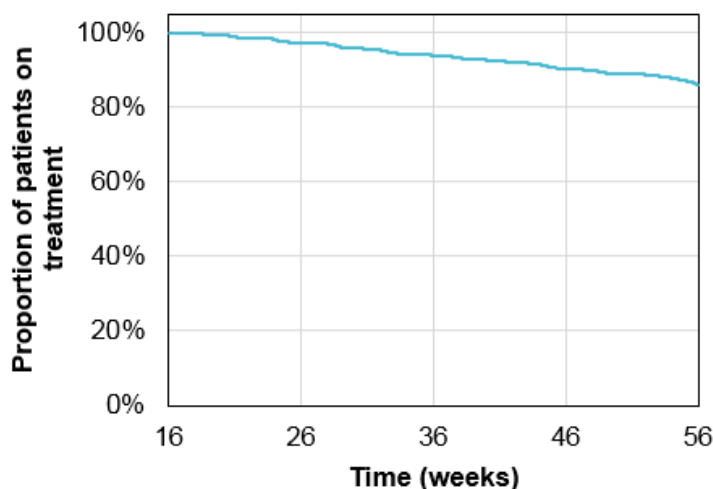
Behandlingslängd

Företaget använder naivt poolade patientdata från de kliniska studierna (NB-301, NB-302, NB-303 och NB-304) för att skatta behandlingslängd i modellen. Dessa används för att producera Kaplan-Meier (KM)-estimat. Figur 7 visar andelen patienter som står på behandling under de första 16 veckorna. Vid vecka 16 behandlades 67,2 procent av patienterna med Mysimba.



Figur 7. Andelen patienter som behandlas med Mysimba, vecka 0 till 16.

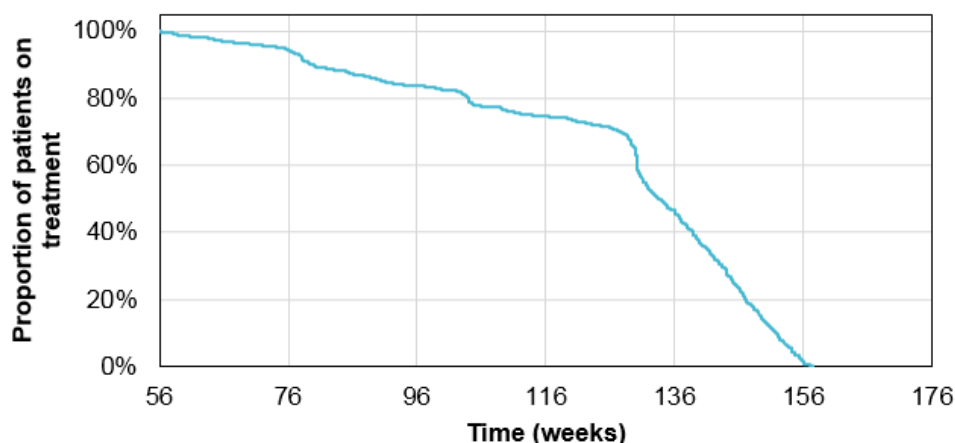
I produktresumén för Mysimba anges att behandlingen ska avbrytas efter 16 veckor om patienten inte har tappat minst fem procent av sin initiala kroppsvikt. I företagets grundscenario var det 50,6 procent av patienterna som behandlades med Mysimba som klassificerades som responders vid vecka 16. Dessa patienter (som också var naivt poolade) utgjorde sedan den data som användes för att producera KM-estimat av andelen patienter som behandlas med Mysimba mellan vecka 16 och 56, se Figur 8. Av de patienter som klassificerades som responders vid vecka 16 stod 86,1 procent på behandling vid vecka 56.



At risk (COR) 1037 1007 973 936 893

Figur 8. Andel responders som behandlas med Mysimba, vecka 16 till 56.

De pivotala kliniska studierna redovisar studiedata enbart efter 56 veckors behandling. Företaget använder Fas IIIb NB-CVOT-studien för att skatta behandlingens längd upp till 158 veckor och producera KM-data mellan vecka 56 och 158 för de patienter som vid vecka 56 hade uppnått minst fem procent viktminskning från baslinjen. Efter vecka 158 antogs ingen patient kvarstå på behandling på grund av otillgängliga data, vilket företaget anger är ett konservativt antagande. Fas IIIb NB-CVOT-studien var en randomiserad, multicenter, dubbelblind studie av 8 910 överviktiga eller obesa patienter med ökad kardiovaskulär risk som behandlades med Mysimba eller placebo [16].



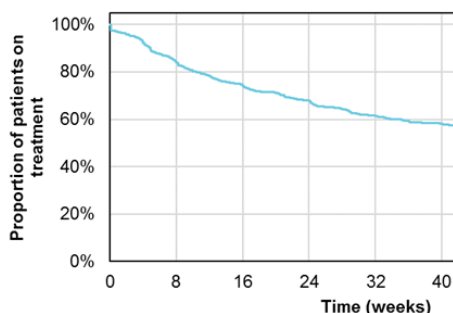
At risk (LIGHT) 748 706 627 558 349 13 0

Figur 9. Andel responders som behandlas med Mysimba, vecka 56 till 176.

För att skatta behandlingens längd för patienter som behandlas med standardbehandling (kost och motion) användes KM-data från de pivotala kliniska studierna från baslinjen till vecka 56. Patienter som behandlas med enbart standardbehandling omfattas inte av några kriterier för behandlingsavbrott och därför används all patientdata från de kliniska studierna. Från vecka 56 till 158 användes kombinerade KM-data från de pivotala kliniska studierna med KM-data från placebo-patienter i fas IIIb NB-CVOT-studien, genom att skala kurvan enligt andelen patienter som fortfarande fick standardbehandling vid vecka 56, se Figur 10.

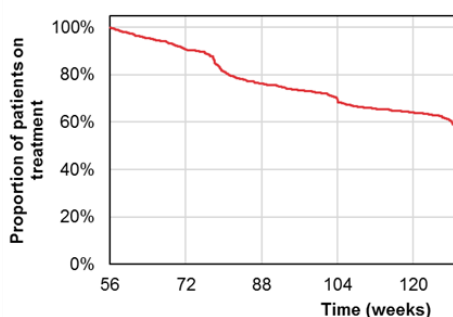
Kaplan–Meier data from the COR trial programme

(Week 0 to Week 56)



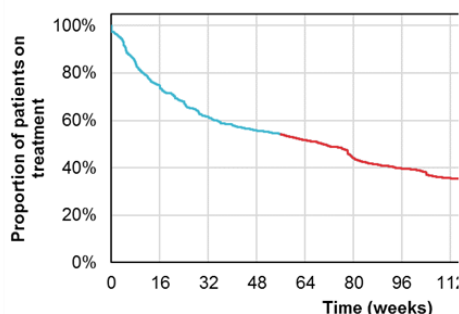
Kaplan–Meier data from the NB-CVOT study

(Week 56 onwards)



Combined Kaplan–Meier data from both studies

(Week 0 onwards)



Figur 10. Andel patienter som behandlas med standardbehandling (kost och motion), vecka 0 till 158.

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Vårdbesök relaterade till behandling med kost och motion inkluderas inte i företagets analyser eftersom dessa antas vara desamma oavsett om man får behandling med Mysimba eller inte. Företaget modellerar enbart de vårdbesök som antas tillkomma vid behandling med Mysimba, det vill säga ett vårdbesök vid vecka 16 och ett uppföljningsbesök varje år som patienten står på behandling. Kostnaden för vårdbesöket vid vecka 16 består av kostnaden för ett läkarbesök och ett blodprov, se Tabell 8. Kostnaden för ett uppföljningsbesök antas enbart bestå av kostnaden för ett läkarbesök.

För den andel patienter som genomgår kirurgi antar företaget en engångskostnad på 68 705 kronor. Företaget inkluderar inte kostnader för uppföljningsbesök efter kirurgi.

Tabell 8. Enhetskostnader för sjukvårdsresurser.

Resurs	Enhetskostnad	Källa
Läkarbesök	1 987 kr	Läkarbesök, övrig offentlig vård, sid. 84. Södra sjukvårdsregionens prislista 2024 [24]
Blodprov	810 kr	Provtagning, övrig offentlig vård, sid. 84. Södra sjukvårdsregionens prislista 2024 [24]
Kirurgi	68 705 kr	DRG-kod L08E. Södra sjukvårdsregionens prislista 2024 [24]

Vidare inkluderas kostnader för biverkningar som inträffade hos minst fem procent av patienterna i båda behandlingsarmarna. Företaget antar att biverkningar medför ett (1) läkarbesök inom primärvården (angiven kostnad 1 905 kronor).

TLV:s diskussion

Företagets hälsoekonomiska analys utgår, med stöd av indikationen för Mysimba, från antagandet om att behandling med Mysimba ska avbrytas efter 16 veckor om patienten inte har uppnått minst fem procent viktminskning. TLV noterar att det däremot finns en osäkerhet i huruvida denna stoppregel kommer att följas i klinisk praxis. Om patienter som fått otillräcklig effekt av behandlingen kvarstår på behandling, ökar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

Den utvärderade patientpopulationen är patienter med BMI ≥ 40 kg/m² med en eller flera viktrelaterade komorbiditeter (diabetes typ 2, dyslipidemi och/eller hypertoni) som inte har uppnått tillräcklig behandlingseffekt av eller inte är lämpliga för behandling med orlistat.

Företaget har kommit in med en modell som simulerar 2 216 patienter vid varje modellkörning. Detta gör att varje simulering ger ett nytt resultat beroende på vilka slumpstal som genererats i modellen.

I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 449 000 kronor för behandling med Mysimba som tillägg till standardbehandling (kost och motion inklusive kirurgi) jämfört med endast standardbehandling för ovan patientpopulation.

I TLV:s grundscenario skattas den genomsnittliga kostnaden per vunnet QALY till cirka 675 000 kronor.

Företagets grundscenario presenteras i avsnitt 8.1. TLV:s scenarioanalyser presenteras i avsnitt 8.2 och TLV:s känslighetsanalyser redovisas i avsnitt 8.2.3.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

- Tidshorizonten är 50 år, motsvarande livstid.
- Genomsnittsålder vid modellstart: 47,5 år.
- Andel patienter med diabetes: 22,8 procent.
- Den utvärderade patientpopulationen i analysen har genomsnittlig BMI 42,7 kg/m² vid baslinjen.
- Den kliniska effekten baseras på data på "Intention To Treat" (ITT)-populationen.
- Behandling med Mysimba avslutas om effekt inte uppnåtts efter 16 veckor.
- Andelen patienter som genomgår kirurgi är oberoende av vilken behandling patienten får och är beräknad utifrån samtliga patienter som genomförde bariatrisk kirurgi, inte specifikt patienter med BMI ≥ 40 kg/m² eller högre.
- Patienter återgår till sin ursprungsvikt (placeboarmens vikt) inom ett år efter avslutad behandling.
- Behandling med Mysimba antas inte leda till lägre risk för insjuknande i diabetes typ 2 eller färre hjärt-kärlkomplikationer.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario vinner patienten fler kvalitetsjusterade levnadsår (0,04) till en högre kostnad (15 506 kronor) vid behandling med Mysimba som tillägg till standardbehandling jämfört med enbart standardbehandling. Kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 449 000 kronor.

Tabell 9. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Mysimba som tillägg till standardbehandling	Inget tillägg till standardbehandling	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	10 834 kr	0 kr	10 834 kr
Kost och motion (standardbehandling)	3 789 kr	0 kr	3 789 kr
Kirurgi	28 062 kr	28 061 kr	- 1 kr
Biverkningar	6 121 kr	4 239 kr	1 881 kr
Kostnader, totalt	48 806 kr	32 302 kr	16 506 kr
Levnadsår (odiskonterade)			
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	15,41	1,37	0,04
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			448 835 kr

Företaget anför att kostnaden per vunnet QALY uppgår till 675 000 kronor för patienter med BMI 40 kg/m² vid baslinjen men att kostnaden per vunnet QALY blir betydligt lägre redan vid BMI 41 och 42 kg/m², se nedan Tabell 10.

Tabell 10. Företagets scenarioanalyser, variation av BMI vid baslinjen.

BMI vid baslinjen	Skillnad kostnad (+/-)	Skillnad QALY:s (+/-)	Kostnad/QALY
41 kg/m ²	16 335 kr	0,0298	547 463 kr
42 kg/m ²	16 335 kr	0,0320	510 027 kr

8.2 TLV:s grundscenario

8.2.1 Antaganden i TLV:s grundscenario

De antaganden som skiljer TLV:s scenarioanalyser från företagets grundscenario är följande:

- Den utvärderade patientpopulationen i analysen har BMI 40 kg/m² vid baslinjen.

8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario vinner patienten fler kvalitetsjusterade levnadsår (0,02) till en högre kostnad (16 696 kronor) vid behandling med Mysimba som tillägg till standardbehandling jämfört med enbart standardbehandling. Den genomsnittliga kostnaden per vunnet QALY för fem simuleringar (15 000 patienter i respektive simulering) uppgår till cirka 675 000 kronor.

Tabell 11. Resultat i TLV:s grundscenario diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Mysimba som tillägg till standardbehandling	Inget tillägg till standardbehandling	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	10 985 kr	0 kr	10 985 kr
Standardbehandling (kost och motion)	3 804 kr	0 kr	3 804 kr
Kirurgi	27 497 kr	27 504 kr	- 7 kr
Biverkningar	6 073 kr	4 159 kr	1 914 kr
Kostnader, totalt	48 358 kr	31 663 kr	16 696 kr
Levnadsår (odiskonterade)	36,75	36,75	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	16,45	16,42	0,02
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY), en simulering av (15 000 patienter)			675 743 kr
Genomsnittlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY), fem simuleringar á 15 000 patienter			675 327 kr

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

De parametrar som har störst påverkan på resultatet är genomsnittligt BMI vid baslinje, antaganden om den kliniska effekten (vilken patientpopulation effekten beräknas utifrån och hur stor andel patienter som är definieras som responders vid vecka 16), hur stor andel av patienterna som genomgår kirurgi och antagandet om hur länge en livskvalitetsförlust på grund av biverkningar tillämpas.

TLV:s känslighetsanalyser avseende tidshorisont i analysen generar resultat som inte har kunnat valideras av TLV. Företaget har inte kunnat förklara varför skillnaden i QALY:s är större vid en tidshorisont på tio år och fem år i jämförelse med livstid samtidigt som inkrementella kostnader inte förändras.

Tabell 12. TLV:s känslighetsanalyser, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALY:s (+/-)	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario, en simulering av 15 000 patienter		16 696 kr	0,025	675 743 kr
Tidshorisont (livstid)	3 år	16 553 kr	0,023	715 206 kr
	5 år	16 696 kr	0,026	631 172 kr
	10 år	16 696 kr	0,027	612 988 kr
BMI vid baslinje (40 kg/m ²)	41 kg/m ²	16 653 kr	0,030	561 735 kr
	42,7 kg/m ²	16 653 kr	0,032	520 565 kr
Klinisk effekt baserad på samtliga patienter i de kliniska studierna	Baserad på patienter med BMI \geq 40 och komorbiditet	17 021 kr	0,038	541 621 kr
Andel responders vid vecka 16 (---) %	[---] %	15 103 kr	0,021	727 287 kr
Viktnedgång för responders vid vecka 56 (11,7 %)	10 %	16 653 kr	0,024	692 634 kr
Tid till återgång till ursprungsvikt efter avslutad behandling (1 år)	0,5 år	16 697 kr	0,024	695 823 kr
	1,5 år	16 694 kr	0,026	642 189 kr
Årlig sannolikhet för kirurgi vid BMI \geq 35 (2,5 %)	0 %	17 042 kr	0,027	626 347 kr
	5 %	16 363 kr	0,023	709 178 kr
	10 %	15 699 kr	0,017	936 008 kr
Livskvalitetsförlust till följd av biverkningar (-0,05 QALY inkluderas under fem dagar per biverkning)	Exkluderas	16 220 kr	0,026	627 754 kr
	Antagande om att biverkan pågår i 14 dagar	16 696 kr	0,023	736 418 kr

8.2.4 Osäkerhet i resultaten

Resultatet i TLV:s grundscenario är förknippat med medelhög osäkerhet på grund av osäkerheter i antaganden om den kliniska effekten, andelen patienter som genomgår kirurgi och den beräknade livskvalitetsförlusten till följd av biverkningar. Den hälsoekonomiska modellens komplexa uppbyggnad försvårar även utvärdering och validering av resultaten.

Tabell 13. Osäkerheter i TLV:s analyser.

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Hög	<p>Resultaten i TLV analyser är förknippade med hög osäkerhet på grund av den hälsoekonomiska modellens komplexa uppbyggnad som förvärrar utvärdering och validering av resultaten.</p> <p>TLV bedömer att den förmånsbegränsning som företaget föreslagit skulle medföra en osäkerhet kring om rätt patienter får behandling inom förmånerna, det vill säga huruvida den föreslagna förmånsbegränsningen kommer att följas i klinisk praxis. Företaget har efter att det tagit del av underlaget för beslut bland annat invänt att en begränsning till förskrivning på specialistklinik skulle kunna motverka en subventionsglidning.</p>
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) BMI vid baslinje	Låg	Antagandet om BMI vid baslinje har mycket stor påverkan på resultatet. Kostnaden per vunnet QALY sjunker med stigande BMI. För att utvärdera huruvida kostnaden per vunnet QALY vid behandling med Mysimba är rimlig för samtliga patienter inom den föreslagna subventionsbegränsningen har TLV analyserat kostnaden per vunnet QALY för patienter med BMI 40 vid baslinjen.
ii) Klinisk effekt	Medelhög	<p>Antaganden om den kliniska effekten har stor påverkan på resultaten. Kostnaden per vunnet QALY sjunker om den kliniska effekten beräknas på enbart subgruppen av patienter med BMI ≥ 40 kg/m² med samtidig komorbiditet. Detta eftersom andelen responders var högre i denna subgrupp (baserat på ITT-population) jämfört med hela patientpopulationen, Den relativa effekten avseende procentuell viktne­dgång vid vecka 16 och 56 var också större mellan en Mysimba-responder och jämförelsearmen i subgruppen jämfört med hela patientpopulationen.</p> <p>Det föreligger en viss osäkerhet om patienter i klinisk verklighet i lika stor utsträckning kommer att uppnå en kliniskt signifikant viktne­dgång för att få fortsätta behandling efter vecka 16 och huruvida viktne­dgången för dessa patienter i kommer att motsvara viktne­dgången i de kliniska studierna.</p>
iii) Andel patienter som genomgår kirurgi	Medelhög	TLV:s känslighetsanalyser visar att desto större andel patienter som genomför bariatrisk kirurgi, desto högre blir kostnaden per vunnet QALY för behandling med Mysimba. TLV anser att den uppskattning företaget gjort avseende andelen patienter som får tillgång till kirurgi per år är förknippad med viss osäkerhet eftersom den baseras på samtliga patienter som genomgått bariatrisk kirurgi och inte enbart på patienter med BMI ≥ 40 kg/m ² .
iv) Livskvalitetsförlust till följd av biverkningar	Hög	TLV konstaterar att företagets överslagsberäkning av livskvalitetsförluster av biverkningar är förknippad med hög osäkerhet. Detta eftersom den baseras på antaganden om hur länge biverkningen pågår samt vilken livskvalitets­minskning den medför. Dessa antaganden stöds inte av de kliniska studierna eller annan litteratur.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: sam­lad bedömning av 1. och 2.	Hög	Hög osäkerhet kring uppskattat resultat i TLV:s grundscenari­o på grund av den hälsoekonomiska modellens komplexitet och avsaknad av transparens som försvårar utvärdering och validering av resultaten. Vidare föreligger en medelhög till hög osäkerhet i antaganden avseende klinisk effekt och beräkningar avseende livskvalitetsförluster till följd av biverkningar.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

Den huvudsakliga skillnaden mellan företagets och TLV:s grundscenario är att företaget analyserar en patientkohort med genomsnittligt BMI vid baslinje på 42,7 kg/m² medan TLV:s analys i stället utgår från vald BMI-gräns i företagets ansökta förmånsbegränsning, det vill säga att BMI vid baslinjen är 40 kg/m² för samtliga patienter.

Företagets hälsoekonomiska analys resulterar i att ju högre BMI patienten har vid start av läkemedelsbehandling (vid baslinjen) desto lägre blir kostnaden per vunnet QALY.

För att kostnaden för en begränsad användning till patienter med ett visst tydligt angivet BMI ska kunna bedömas vara rimlig måste företaget därför visa att behandling med Mysimba är kostnadseffektiv för samtliga patienter som omfattas av ansökan. TLV bedömer därmed att kostnaden per vunnet QALY bör återspegla patienter med BMI på 40 kg/m² och inte baseras på genomsnittligt BMI för hela den ansökta patientpopulationen.

TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY i TLV:s grundscenario överstiger en kostnad som TLV vanligtvis bedömer som rimligt vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad.

Resultatet i TLV:s grundscenario är förknippat med hög osäkerhet på grund av den hälsoekonomiska modellens komplexitet och avsaknad av transparens som försvårar utvärdering och validering av resultaten. Vidare föreligger en medelhög till hög osäkerhet i antaganden avseende klinisk effekt, andelen patienter som genomgår bariatrisk kirurgi och livskvalitetspåverkan till följd av biverkningar.

9 Regler och praxis

9.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

9.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

10 Referenser

- [1] V. Copley, "User Guide: Weight Management Economic Assessment Tool Version 2," Oxford: Public Health England, Obesity Risk Factors Intelligence, 2016.
- [2] W. H. O. (WHO). "Obesity and overweight." <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- [3] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för vård vid obesitas - Stöd för styrning och ledning", 2023.
- [4] A. Berrington de Gonzalez *et al.*, "Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 363, no. 23, pp. 2211-9, 2010.
- [5] R. Skåne, "Vårdprogram för övervikt och fetma hos vuxna," 2019.
- [6] S. Afzal, A. Tybjærg-Hansen, G. B. Jensen, and B. G. Nordestgaard, "Change in Body Mass Index Associated With Lowest Mortality in Denmark, 1976-2013," (in eng), *Jama*, vol. 315, no. 18, pp. 1989-96, May 2016.
- [7] K. Bhaskaran, I. Dos-Santos-Silva, D. A. Leon, I. J. Douglas, and L. Smeeth, "Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK," (in eng), *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 6, no. 12.
- [8] T. M. Powell-Wiley *et al.*, "Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association," (in eng), *Circulation*, vol. 143, no. 21, pp. e984-e1010, May 25 2021.
- [9] E. I. (EMA), "Mysimba - European Public Assessment Report (EPAR)," 2015.
- [10] E. I. (EMA), "Mysimba Produktresumé (SmPC)."
- [11] F. L. Greenway *et al.*, "Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial," (in eng), *Lancet*, vol. 376, no. 9741, pp. 2010.
- [12] T. A. Wadden *et al.*, "Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial," (in eng), *Obesity (Silver Spring)*, vol. 19, no. 1, 2011.
- [13] C. M. Apovian *et al.*, "A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II)," (in eng), *Obesity (Silver Spring)*, vol. 21, no. 5, pp. 935-43, May 2013.
- [14] P. Hollander *et al.*, "Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes," (in eng), *Diabetes Care*, vol. 36, no. 12, pp. 4022-9, Dec 2013.
- [15] A. Halseth, K. Shan, B. Walsh, K. Gilder, and K. Fujioka, "Method-of-use study of naltrexone sustained release (SR)/bupropion SR on body weight in individuals with obesity," (in eng), *Obesity (Silver Spring)*, vol. 25, no. 2, pp. 338-345, Feb 2017.
- [16] S. E. Nissen *et al.*, "Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial," (in eng), *Jama*, vol. 315, no. 10, pp. 990-1004, Mar 8 2016.
- [17] E. CHMP, "Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management", 2015.
- [18] G. Höskuldsdóttir *et al.*, "The BAriatic surgery SUBstitution and nutrition (BASUN) population: a data-driven exploration of predictors for obesity," (in eng), *BMC Endocr Disord*, vol. 21, no. 1.
- [19] Folkhälsomyndigheten. "Statistik om övervikt och fetma hos vuxna".
- [20] S. O. S. Registry, "Årsrapport SOReg 2023. Del 1 - operationsstatistik och tidiga komplikationer", 2024.
- [21] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för vård vid obesitas. Fördjupad konsekvensanalys. Bilaga", 2023.
- [22] S. O. S. Registry, "Årsrapport SOReg 2022. Del 2 - Uppföljning, viktförändringar, förändring av samsjuklighet, långsiktiga komplikationer, revisionskirurgi och kvalitetsindikatorer på kliniknivå", 2022.

- [23] S. O. S. Registry, "Årsrapport SOReg 2022. Del 3 - Livskvalitet, Mortalitet, Viktnedgång, Forskning", 2022.
<https://www.ucr.uu.se/soreg/component/edocman/arsrapport-soreg-2022-del-3/viewdocument/2162?Itemid>
- [24] S. Sjukvårdsregionen. "Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2024".
https://sodrasjukvardsregionen.se/download/regionala-priser-och-ersattningar-for-sodra-sjukvardsregionen-2024/?wpdmdl=39119&masterkey=dsZLdx4Hohj2BiW366qwwdH5GErBTcS81MdewgPzdLThSyEWj7wDqYIAO1Iiuo-Xj8HXJmS732xPQbsBYdpet9AehXy-BUefe5Y8oXhH_w