

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Saxenda (liraglutid)

Godkänd indikation

Se avsnitt 3.1

Utvärderad indikation

Som ett komplement till en hälsosam kost och ökad fysisk aktivitet för viktkontroll hos ungdomar från 12 års ålder med:

- obesitas (BMI motsvarande ≥ 30 kg/m² för vuxna enligt internationella gränsvärden (se tabell 1)) och
- kroppsvikt över 60 kg.

Behandling med Saxenda 3,0 mg dagligen eller maximalt tolererad dos, ska utvärderas efter 12 veckor och avbrytas om patienten inte har förlorat minst 4 % av sin BMI eller BMI z-poäng

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Avslag**

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Saxenda (liraglutid), lösning i förfylld injektionspenna, ATC-kod: A10BJ02
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Ungdomar från 12 års ålder med obesitas grad II (BMI motsvarande ≥ 35 kg/m ² för vuxna enligt internationella gränsvärden) och kroppsvikt över 60 kg. I åldersgruppen 12 till 18 år har cirka 5–6 % av obesitas enligt Folkhälsomyndigheten, vilket motsvarar cirka 40 000 ungdomar.
Företagets prognostiserade försäljning	[-----] kronor (AUP) per år
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2023-12-05

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Saxenda	6 mg/ml	Förfylld penna, 5 st	2375,82	2469,59

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sarah Lindbo (medicinsk utredare), Ines Masinovic (hälsoekonom) och Elin Borg (senior 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.

Klinisk expert: Peter Loogna läkare i kirurgi vid kirurgkliniken Capio i Stockholm. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

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	Svårighetsgraden för obesitas grad II (BMI motsvarande ≥ 35 kg/m ² för vuxna enligt internationella gränsvärden) hos ungdomar bedöms vara medelhög på gruppnivå.
Relevant jämförelsealternativ	Med stöd av svenska behandlingsriktlinjer och mot bakgrund av att det saknas läkemedelsalternativ till liraglutid inom läkemedelsförmånerna för behandling av obesitas för den aktuella patientpopulationen bedömer TLV att inget tillägg till standardbehandling (råd om kost och motion) är relevant jämförelsealternativ.
Relativ effekt och säkerhet	<p>Liraglutid som tillägg till levnadsvanebehandling har i den kliniska studien SCALE-Teens visat ha bättre effekt jämfört med inget tillägg till levnadsvanebehandling (placebo) med avseende på minskning av BMI-SDS, BMI och kroppsvikt hos ungdomar med obesitas under en behandlingstid på 56 veckor. TLV bedömer att liraglutid har bättre effekt än inget tillägg till levnadsvanebehandling.</p> <p>Effekten av liraglutid är bättre hos "early responders", det vill säga patienter som uppnådde minst fyra procent BMI- eller viktminskning efter 16 veckors behandling (fyra veckors titrering plus tolv veckor med under-hållsdos), jämfört med den totala studiepopulationen som fick liraglutid.</p> <p>Behandlingslängden i studien är relativt kort och det saknas evidens för behandlingens inverkan på hälsorelaterade riskfaktorer och livskvalitet. Hur långtidsbehandling med liraglutid påverkar ungdomar är således behäftat med osäkerhet. Vidare bedömer TLV att företagets inkomna underlag för behandlingseffekt inte återspeglar effekten av liraglutid jämfört med placebo i gruppen som svarat på behandling enligt indikationens stoppregel. Det råder därför mycket hög osäkerhet gällande effektstorleken i denna patientgrupp.</p> <p>TLV bedömer att företaget inte tydligt visat hur en temporär viktnedgång under obesitasbehandling som ungdom leder till en minskad risk att utveckla viktrelaterade komplikationer i tidig vuxen ålder. Således bedömer TLV att det är mycket osäkert om en tillfällig viktnedgång till följd av ett års behandling med Saxenda leder till minskad risk för viktrelaterade komplikationer efter avslutad behandling.</p> <p>Sammantaget bedöms osäkerheten avseende den relativa effekten för den patientpopulation som kommer behandlas med Saxenda i enlighet med indikationen vara mycket hög.</p>
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	<p>Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsnyttoanalys där behandling med Saxenda jämförs mot inget tillägg till standardbehandling (levnadsvanebehandling med råd om kost och motion) under en tidshorisont på 15 år.</p> <p>Den analyserade patientpopulationen är ungdomar från 12–18 år med obesitas grad II (BMI motsvarande ≥ 35 kg/m² för vuxna enligt internationella gränsvärden) och kroppsvikt över 60 kg. I företagets analys utvärderas enbart så kallade early Saxenda responders. I TLV:s analys utvärderas samtliga patienter som randomiserades i den kliniska studien (full-analysis set). Vidare tar TLV inte hänsyn till kostnader och effekter av viktrelaterade komplikationer som uppstår fem år efter avslutad behandling och utgår från en fyra-årig tidshorisont.</p>
Modellering av klinisk effekt	<p>Det kliniska effektmåttet som används i den hälsoekonomiska analysen är effekt på vikt i termer av minskat BMI.</p> <p>I företagets analys jämförs effekten under de första 56 veckorna för early responders i Saxenda armen med effekten för samtliga patienter i jämförelsearmen. Mot bakgrund av att TLV bedömer att det inte går att beräkna den relativa kliniska effekten för en "early responder" i Saxenda-armen har TLV beräknat den kliniska effekten utifrån samtliga patienter som randomiserades vid studiens början.</p> <p>För vecka 57–82 baseras effektdata på samtliga patienter i båda armarna som randomiserades i den kliniska studien. TLV bedömer att företaget överskattat den kliniska effekten för perioden vecka 57–82 genom att inte ta hänsyn till att BMI vid baslinje skiljer sig åt mellan behandlings- och placeboarmen.</p>

	Vidare antar företaget att uppnådd BMI-skillnad vid vecka 82 med [-----]. TLV bedömer antagandet är behäftat med mycket hög osäkerhet på grund av avsaknad av BMI-data efter vecka 82 samt att ingen signifikant skillnad i BMI-SDS mellan behandlings- och placeboarmen uppmättes vid sista mätpunkten.
Hälsorelaterad livskvalitet	<p>I analysen antas att varje enhets minskning i BMI innebär en livskvalitetsförbättring.</p> <p>Ingen signifikant skillnad i livskvalitet kunde uppmätas mellan liraglutid- och placebo-behandlade patienter i SCALE-Teens studien. Företaget hänvisar i stället till två livskvalitetsstudier som undersöker livskvalitetsförändringar vid viktminskning hos vuxna patienter med övervikt till obesitas grad III. TLV bedömer att det finns en mycket hög osäkerhet i huruvida resultaten från livskvalitetsstudier på vuxna patienter kan överföras till den utvärderade patientpopulationen i den aktuella ansökan (ungdomar 12–18 år). Vidare bedömer TLV att storleken på den skattade livskvalitetsförbättringen per enhetsskillnad i BMI och antagandet om att varje enhetsskillnad i BMI medför en lika stor livskvalitetsförbättring är behäftade med mycket hög osäkerhet.</p>
Viktigaste kostnaderna	<p>TLV konstaterar att kostnaden för Saxenda främst påverkas av antagandet avseende behandlingens längd. TLV bedömer att det inte går att utesluta att behandling med Saxenda kommer att pågå under lång tid.</p> <p>Eftersom aktuell ansökan avser ungdomar i åldern 12–18 år konstaterar TLV att det maximala antalet år som Saxenda kan användas inom patientpopulationen är sex år. I TLV:s analys antas därför att den genomsnittliga behandlingens längd uppgår till tre år.</p>
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	TLV bedömer att det finns en mycket hög osäkerhet i antaganden om behandlingens längd, den långsiktiga effekten efter avslutad behandling samt livskvalitetsförbättringen av en enhetsminskning i BMI.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	I TLV:s grundscenari skattas kostnaden per vunnet QALY för Saxenda i jämförelse med inget tillägg till standardbehandling till cirka 1,3 miljoner kronor med en livskvalitetsvinst på 0,04 QALY (varav inga överlevnadsvinster).
Sammanvägd bedömning	Kostnaden för behandling med Saxenda är högre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad. Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Saxenda inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

Innehåll

1	Företagets ansökan	6
2	Obesitas.....	6
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	7
3	Läkemedlet.....	8
3.1	Indikation.....	8
3.2	Verkningsmekanism	8
3.3	Dosering/administrering.....	9
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	9
5	Jämförelsealternativ	10
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	10
6.1	Kliniska studier	10
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt och viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	15
7	Hälsoekonomi	17
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	17
7.2	Effektmått	17
7.2.1	Klinisk effekt	17
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet	20
7.3	Kostnader	22
7.3.1	Dosering	22
7.3.2	Kostnader för läkemedlet	22
7.3.3	Vårdkostnader och resursutnyttjande	22
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	23
8.1	Företagets grundscenario.....	24
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	24
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenarier	24
8.1.3	Företagets känslighetsanalyser	25
8.2	TLV:s grundscenario	25
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario.....	25
8.2.2	Resultat i TLV:s grundscenario.....	26
8.2.3	TLV:s känslighetsanalyser	26
8.2.4	Osäkerhet i resultaten	26
8.3	Samlad bedömning av resultaten	27
9	Regler och praxis.....	28
9.1	Den etiska plattformen	28
9.2	Författningstext m.m.	28
10	Referenser.....	29
	Bilagor.....	31
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	31

1 Företagets ansökan

Företaget ansöker om begränsad subvention för ungdomar från 12–18 år (till och med 17 års ålder) med obesitas (BMI motsvarande ≥ 35 kg/m² för vuxna enligt internationella gränsvärden) och kroppsvikt över 60 kg. Företaget föreslår att Saxenda endast ska subventioneras vid förskrivning av specialist inom barn- och ungdomsmedicin (på obesitasmottagning).

2 Obesitas

Världshälsoorganisationen, WHO, definierar obesitas som en överflödig ackumulering av kroppsfett som kan påverka hälsan. Viktökning och ackumulering av kroppsfett hos en individ uppkommer när energiintaget är större än energiåtgången. Obesitas är en komplex sjukdom där både ärftlighet och miljö påverkar sjukdomsutvecklingen. Många faktorer som leder till obesitas hos barn ligger utanför barnens kontroll och etableras tidigt i livet [1, 2].

Obesitas är ett globalt växande folkhälsoproblem som för individerna innebär en ökad risk att drabbas av sjukdom, försämrad livskvalitet och död. Exempel på överviktsrelaterade sjukdomar är bland andra typ 2-diabetes, hjärt-kärlsjukdom, sömnapné, ledsjukdomar och cancer. Förutom de fysiska problemen är obesitas även kopplat till ett socialt stigma som kan leda till utsatthet och social isolering. Obesitas är en kronisk sjukdom som ofta kräver långsiktig behandling och uppföljning. För barn och unga med obesitas är risken stor att sjukdomen kvarstår i vuxen ålder, men också att det påverkar den fysiska och psykiska hälsan [3].

Förekomsten av obesitas ökar med åldern och obesitas har ökat kraftigt sedan 1980-talet både hos barn och vuxna. År 2018 hade fyra procent av alla ungdomar i åldern 11 till 15 år obesitas. För ungdomar 16 till 19 år var andelen med obesitas sex procent samma år. Obesitas får inte enbart negativa konsekvenser för individen utan även samhället drabbas. För samhället är produktionsförluster den enskilt största kostnaden för övervikt och obesitas. Även övervikt och obesitas hos skolbarn bidrar till betydande samhällskostnader. Den totala årliga kostnaden för obesitas skattas till 70 miljarder kronor, baserat på att drygt en miljon personer i Sverige i åldern 16–84 år har obesitas. Skattningen bygger på en samhällskalkyl, det vill säga summan av effekterna för samtliga individer/hushåll, samtliga företag och för hela den offentliga sektorn [3].

Body Mass Index, BMI, är ett mått på relationen mellan kroppsvikt och kroppslängd och används för att definiera övervikt och obesitas. BMI beräknas genom att dividera kroppsvikten (kg) med längden i kvadrat (m²). Hos vuxna innebär övervikt ett BMI mellan 25 och 30 kg/m² medan obesitas innebär ett BMI på 30 kg/m² eller högre. Vidare delas obesitas in i tre olika grader utifrån BMI, obesitas grad I (BMI 30,0-34,9), obesitas grad II (BMI 35-39,9) och obesitas grad III (BMI 40 eller högre). I Tabell 1 listas BMI-gränsvärden för obesitas grad II hos ungdomar 12 till 18 år [4]. Eftersom barns BMI varierar med ålder och kön anses BMI-standardavvikelse (SDS)¹ vara ett bättre mått för att mäta övervikt och obesitas hos barn och ungdomar som fortfarande växer på längden. BMI-SDS visar relativ vikt vilket gör det möjligt att mäta och jämföra viktförändring över tid oavsett ålder, längd eller kön. Måttet anger hur många standardavvikelse vikten avviker från det normala. Ett BMI-SDS på noll motsvarar normalvikt medan ett BMI-SDS runt 2,3 motsvarar obesitas oavsett ålder [5, 6].

¹ BMI-SDS kallas även BMI z-poäng.

Tabell 1. IOTF* BMI gränsvärde för obesitas grad II per kön, ungdomar 12-18 år [4].

Ålder (år)	BMI motsvarande 35 kg/m ² för vuxna enligt internationella gränsvärden.	
	Pojkar	Flickor
12	31,21	31,66
12,5	31,73	32,33
13	32,19	32,91
13,5	32,60	33,39
14	32,97	33,78
14,5	33,30	34,07
15	33,56	34,28
15,5	33,78	34,43
16	33,98	34,54
16,5	34,19	34,64
17	34,43	34,75
17,5	34,70	34,87
18	35,00	35,00

*International obesity task force (IOTF) är en internationell organisation som bekämpar fetma [7].

I en svensk studie publicerad 2020 undersöktes om obesitas ökar risken för ångest och depression hos barn och ungdomar [8]. Studien visade att 9,7 procent av barnen med obesitas led av ångest och depression jämfört med fem procent av barnen som inte led av obesitas, även efter justering för andra kända riskfaktorer. Studien visade också att risken för oro och ångest är 30 till 40 procent högre bland barn med obesitas jämfört med andra barn.

I en annan svensk prospektiv studie publicerad 2020, undersöktes om personer med obesitas i barndomen hade en ökad risk för död i tidig vuxen ålder jämfört med personer som inte hade obesitas i barndomen [9]. Studien visade att personer med obesitas i barndomen löpte nästan tre gånger högre risk för att dö i tidig vuxen ålder jämfört med personer som inte hade haft obesitas i barndomen (0,55 % avled i obesitasgruppen jämfört med 0,19 % i kontrollgruppen under en median uppföljningstid på 3,6 år). Självmord var den vanligaste orsaken till död, med en 2,5 gånger högre risk jämfört med kontrollgruppen. Risken för död på grund av endogena orsaker, inklusive cancer och infektioner, var 4,3 gånger högre för personer med obesitas i barndomen jämfört med kontrollgruppen. Vidare var risken för att omkomma i trafikolyckor 2,4 gånger högre för personer med obesitas i barndomen jämfört med personer som inte hade haft obesitas i barndomen.

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

Vid bedömningen av svårighetsgrad beaktar TLV påverkan på hälsorelaterad livskvalitet, sjukdomens karaktär och livslängdspåverkan

Obesitas är en kronisk sjukdom som ofta går i skov, med perioder av både viktuppgång och vikttnedgång. Barn och ungdomar med obesitas har i regel inte hunnit utveckla viktrelaterade komplikationer men barnobesitas innebär ökad risk för obesitas och samsjuklighet i vuxen ålder. Tillståndet är även förknippat med försämrad livskvalitet och förtida död.

Då livskvalitetsförsämring, risken för samsjuklighet och död ökar med stigande BMI varierar svårighetsgraden för tillståndet övervikt och obesitas för olika patientgrupper.

TLV har tidigare bedömt (dnr. 2402/2019 och dnr. 1181/2020) att svårighetsgraden för vuxna patienter med övervikt eller obesitas utan komorbiditet är låg på gruppnivå. För patienter med obesitas (BMI \geq 30) och minst en komorbiditet har svårighetsgraden bedömts vara medelhög på gruppnivå.

TLV anser att obesitas grad II (BMI motsvarande \geq 35 kg/m² för vuxna) hos ungdomar har medelhög inverkan på hälsorelaterad livskvalitet eftersom patienterna har en ökad risk för

samsjuklighet och i viss utsträckning känner sig oroliga och nedstämda. Tillståndet har mycket lång varaktighet eftersom det är en kronisk sjukdom som ofta går i skov med både viktuppgång och viktnedgång. Tillståndets livslängdpåverkan anses vara medelhög eftersom den drabbade löper en förhöjd risk för förtida död.

TLV:s bedömning: Obesitas är kronisk sjukdom som ofta går i skov, med perioder av både viktuppgång och viktnedgång. Barn och ungdomar med obesitas har i regel inte hunnit utveckla viktrelaterade komplikationer, men barnobesitas innebär en ökad risk för obesitas och samsjuklighet i vuxen ålder. Ungdomar med obesitas grad II har en ökad risk för viktrelaterade komorbiditeter så som typ 2-diabetes, högt blodtryck, leverpåverkan, cancer och höga blodfetter. Vidare har patienterna förhöjd risk för ångest och depression samt en något förhöjd risk för förtida död i tidig vuxen ålder. Obesitas har även en negativ påverkan på hälsorelaterad livskvalitet.

Sammantaget bedöms svårighetsgraden på gruppnivå vara medelhög för den patientgrupp ansökan omfattar, ungdomar med obesitas grad II (BMI motsvarande ≥ 35 kg/m² för vuxna enligt internationella gränsvärden).

3 Läkemedlet

Saxenda innehåller den aktiva substansen liraglutid i styrkan 6 mg/ml och är en lösning i en förfylld injektionspenna.

Saxenda fick ett centralt marknadsgodkännande den 23 mars 2015 för behandling av vuxna patienter. Indikationen för Saxenda utökades 26 april 2021 till att inkludera behandling av ungdomar från tolv års ålder.

3.1 Indikation

Vuxna:

Saxenda är indicerat som ett komplement till minskat kaloriintag och ökad fysisk aktivitet för viktkontroll hos vuxna patienter med ett initialt BMI på:

- ≥ 30 kg/m² (obesitas) eller
- ≥ 27 kg/m² till < 30 kg/m² (övervikt) vid förekomst av minst en viktrelaterad komorbiditet såsom dysglykemi (prediabetes eller diabetes mellitus typ 2), hypertoni, dyslipidemi eller obstruktiv sömnapné.

Behandling med 3,0 mg Saxenda dagligen ska avbrytas efter 12 veckor om patienten inte har förlorat minst 5 % av sin initiala kroppsvikt.

Ungdomar (≥ 12 år):

Saxenda är indicerat som ett komplement till en hälsosam kost och ökad fysisk aktivitet för viktkontroll hos ungdomar från 12 års ålder med:

- obesitas (BMI motsvarande ≥ 30 kg/m² för vuxna enligt internationella gränsvärden (se tabell 1)) och
- kroppsvikt över 60 kg.

Behandling med Saxenda 3,0 mg dagligen eller maximalt tolererad dos, ska utvärderas efter 12 veckor och avbrytas om patienten inte har förlorat minst 4 % av sin BMI eller BMI z-poäng².

3.2 Verkningsmekanism

Substansen liraglutid hör till gruppen inkretinläkemedel. Inkretiner är hormoner i tarmen som frisätts vid matintag. Liraglutid är en analog till det kroppsegna inkretinet GLP-1 (glukagonlik

² BMI-z poäng kallas även BMI-SDS.

peptid-1). Substansen binder till och aktiverar GLP-1 receptorn. När receptorn aktiveras ökar utsöndringen av hormonet insulin samtidigt som utsöndringen av hormonet glukagon minskar. Effekten blir att blodglukoshalten minskar. Liraglutid påverkar också aptitregleringen genom ökad mättnadskänsla, minskad hunger och fördröjd magsäckstömning. Den exakta verkningsmekanismen vid aptitreglering är inte helt känd.

3.3 Dosering/administrering

Startdosen är 0,6 mg en gång dagligen. Dosen ska ökas till 3,0 mg eller till dess maximal tolererad dos har uppnåtts en gång dagligen i steg om 0,6 mg med minst en veckas intervall för att förbättra den gastrointestinala toleransen. Om upptrappningen till nästa dosnivå inte tolereras två veckor i följd ska avbrytande av behandlingen övervägas. Dagliga doser över 3,0 mg rekommenderas inte.

Saxenda finns som förfylld injektionspenna och ges under huden (subkutant) i buken, låret eller överarmen. Injektionsställe och tidpunkt för injektion kan ändras utan att dosen behöver justeras.

Enligt indikationen ska behandling med Saxenda avbrytas efter tolv veckor om patienten inte har förlorat minst fyra procent av sitt BMI eller BMI z-poäng.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Socialstyrelsen har tagit fram nationella riktlinjer med rekommendationer om vård vid obesitas som publicerades 2023 [2]. Nedan sammanfattas delar av riktlinjerna.

Obesitas är både underdiagnostiserat och underbehandlat i dag. Tidig utredning och behandling är viktigt för att minska risken för ohälsa, inte minst för barn. Behandlingen blir ofta framgångsrikare i lägre åldrar och vid mindre svår sjukdom.

Personer med obesitas behöver erbjudas behandling för att upprätthålla beteenden som främjar god hälsa, eftersom sjukdomen är komplex. Hälso- och sjukvården bör erbjuda kombinerad levnadsvanebehandling, som anpassas till patientens behov. I behandlingen ingår individuell anpassning av kost och matvanor, råd om fysisk aktivitet och stillasittande, samt stöd för att genomföra och upprätthålla de beteendeförändringar som behövs³. Kombinerad levnadsvanebehandling har hög prioritet för barn från två års ålder. Behandlingen har en liten positiv effekt, och i princip inga biverkningar. För yngre barn finns ingen alternativ behandling. För äldre barn kan visserligen läkemedel (från 12 år) eller kirurgi (från 15 år) ge större effekt på vikt och hälsa, men det är bara aktuellt för en mindre grupp, på grund av risken för biverkningar eller komplikationer.

Läkemedel kan användas för att behandla obesitas, som tillägg till levnadsvanebehandling. Det kan vara aktuellt för personer med följsjukdomar, andra samtidiga sjukdomar eller ökade hälsorisker av andra skäl där viktneidgång är nödvändig. Det kan också vara aktuellt för personer som inte kan gå igenom obesitaskirurgi eller som ökar 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.

Obesitaskirurgi erbjuds vanligtvis vuxna mellan 18 och 60 år med BMI över 40 eller BMI över 35 och diabetes typ 2, högt blodtryck eller sömnapné (andningsstopp i sömnen). Obesitaskirurgi kan också vara aktuellt för andra patientgrupper, såsom ungdomar i tonåren som inte får tillräcklig effekt av annan behandling. I Sverige används framför allt två operationsmetoder, den vanligaste är gastric bypass, då en stor del av magsäcken och en del av tunntarmen kopplas

³ Beteendeförändringar behöver inte alltid gälla både kost och fysisk aktivitet, och de kan även gälla andra beteenden, såsom sömn, stress och självreglering.

bort samt sleeve-gastrektomi, då en stor del av magsäcken opereras bort. I dagsläget rekommenderas sleeve-gastrektomi till barn i tonåren endast inom ramen för forskning och utveckling eftersom det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma operationens effekt.

Patienter som genomgår kirurgi behöver anpassa sina levnadsvanor och ta vitamin- och kosttillskott resten av livet. Dessutom behöver en stor del operera bort överskottshud som uppstår på grund av den stora viktne­d­gången.

Personer mellan 15 och 25 år som går igenom obesitaskirurgi kan behöva ett särskilt omhändertagande i den specialiserade vården en längre tid. Därefter kan de tas om hand i primärvården, om det finns tillgång till ett specialiserat team vid behov.

Efter en behandlingsinsats behövs en strukturerad uppföljning för att patienterna ska kunna behålla en god hälsa, och få en ny bedömning och behandlingsinsats vid behov. Uppföljningen hjälper patienten att fortsätta gå ner i vikt eller behålla sin nya vikt. Livskvaliteten kan också bli bättre än om behandlingen inte följs upp.

5 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att relevant jämförelsealternativ är inget tillägg till standardbehandling (levnadsvanebehandling med råd om kost och motion). Valet av relevant jämförelsealternativ motiveras med att det idag inte finns något läkemedel subventionerat för den aktuella patientpopulationen.

TLV:s bedömning: Med stöd av svenska behandlingsriktlinjer och mot bakgrund av att det saknas läkemedelsalternativ till liraglutid inom läkemedelsförmånerna för behandling av obesitas för den aktuella patientpopulationen bedömer TLV att inget tillägg till standardbehandling (råd om kost och motion) är relevant jämförelsealternativ.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Den kliniska effekten av liraglutid avseende viktne­d­gång hos vuxna har studerats i fyra fas III-studier. Dessa studier ligger till grund för marknads­god­kännandet. Fas-III studien SCALE Teens, som ligger till grund för ungdomsindikationen, studerade effekten och säkerheten av liraglutid hos ungdomar, 12 till 18 år. Samtliga studier sammanfattas i Tabell 2 men endast studien som omfattar ungdomspopulationen kommer redovisas i text nedan.

Tabell 2. Sammanfattning över aktuella studier.

Studie	Studiedesign	Behandlingsar-mar	Studie-popu-lation	Utfall
SCALE Obesity and prediabetes (Studie 1839) [10]	Multicenter, multinationell, randomiserad, dubbelblind. Fas III. 56 veckor (patienter utan prediabetes)	Placebo Liraglutid 3 mg/dag	3 731 patienter med BMI ≥ 30 eller BMI ≥ 27 med samsjuklighet.	<u>Viktne­d­gång efter 56 veckor:</u> Placebo: -2,8 kg Liraglutid: -8,4 kg (p<0,0001 vs placebo)
Långtidsuppföljning [11]	160 veckor (patienter med prediabetes) Grundbehandling: Kost- och motionsråd. Diet med energiunderskott på 500 kcal/dag		Liraglutid: n=959 ej prediabetes, 1528 med prediabetes Placebo: n=487 ej prediabetes, 757 med prediabetes.	12 % i placebo och 2 % liraglutidgruppen utvecklade typ 2-diabetes under långtidsuppföljningen.

SCALE Maintenance (Studie 1923) [12]	Multicenter, randomiserad, dubbelblind. Fas III. 56 veckors behandling efter en initial period (56 veckor) av vikt-nedgång med enbart råd om kost och motion. Grundbehandling: Kost- och motionsråd. Diet med energiunderskott på 500 kcal/dag.	Placebo Liraglutid 3 mg/dag	422 patienter med BMI \geq 30 eller BMI \geq 27 med samsjuklighet.	Patienter som behandlades med liraglutid minskade ytterligare 6 % i vikt, jämfört med 0,2 % i placebo-gruppen (p<0,0001 vs placebo)
SCALE Diabetes (Studie 1922) [13]	Multicenter, randomiserad, dubbelblind. Fas III 56 veckor +12 behandlingsfria veckor	Placebo Liraglutid 1,8 mg/dag Liraglutid 3 mg/dag	846 patienter med BMI \geq 27 med typ 2-diabetes	<u>Viktnedgång efter 56 veckor:</u> Placebo: -2,2 kg Liraglutid: 1,8 mg, -4,8 kg (p<0,05 vs placebo) 3 mg, -6,2 kg (p<0,0001 vs placebo)
SCALE Sleep apnoea (Studie 3970) [14]	Multicenter, randomiserad, dubbelblind. Fas III. Grundbehandling: Kost- och motionsråd. Diet med energiunderskott på 500 kcal/dag.	Placebo Liraglutid 3 mg/dag	359 patienter med BMI \geq 30 och måttlig eller svår obstruktiv sömnapné	<u>Sömnapnéindex:</u> Placebo: -6,1 Liraglutid: -12,2 (p<0,05 vs placebo)
SCALE Teens (Studie 4180) [15]	Multicenter, randomiserad, dubbelblindad. Fas III. Grundbehandling: Kost- och motionsråd.	Placebo Liraglutid 3 mg/dag	251 patienter, 12 till 18 år med BMI motsvarande \geq 30 kg/m ² för vuxna enligt internationella gränsvärden	<u>Viktnedgång uppmätt som BMI-SDS vid 56 veckor:</u> Placebo: 0,00 Liraglutid: -0,23 (p<0,01 vs placebo)

SCALE Teens (Studie 4180) [15]

Metod

Studien genomfördes i Belgien, Sverige, Ryssland, Mexiko och USA. Totalt 251 patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till liraglutid 3,0 mg (n=125) eller placebo (n=126). Deltagarna fick kost- och motionsråd inför och under studietiden fram till vecka 82. Inklusionskriterier var en ålder på 12 till 18 år med ett BMI motsvarande \geq 30 kg/m² för vuxna, en stabil kroppsvikt under 90 dagar före screening och en historik av att misslyckas med att gå ner i vikt med levnadsvanebehandling. Exklusionskriterier var bland annat typ 1-diabetes och en kroppsvikt \leq 60 kg. Primärt effektmått var förändring i BMI-SDS från baslinjen efter 56 veckors behandling. Sekundära effektmått var bland annat andelen patienter som uppnådde \geq fem procent och \geq 10 procent minskning av BMI vid vecka 30, 56 och 82, skillnad i BMI och vikt från baslinjen vid vecka 56, samt självrapporterad vikt-relaterad livskvalitet bedömd utifrån frågeformuläret *Impact of weight on quality of life-Kids* (IWQOL-Kids).

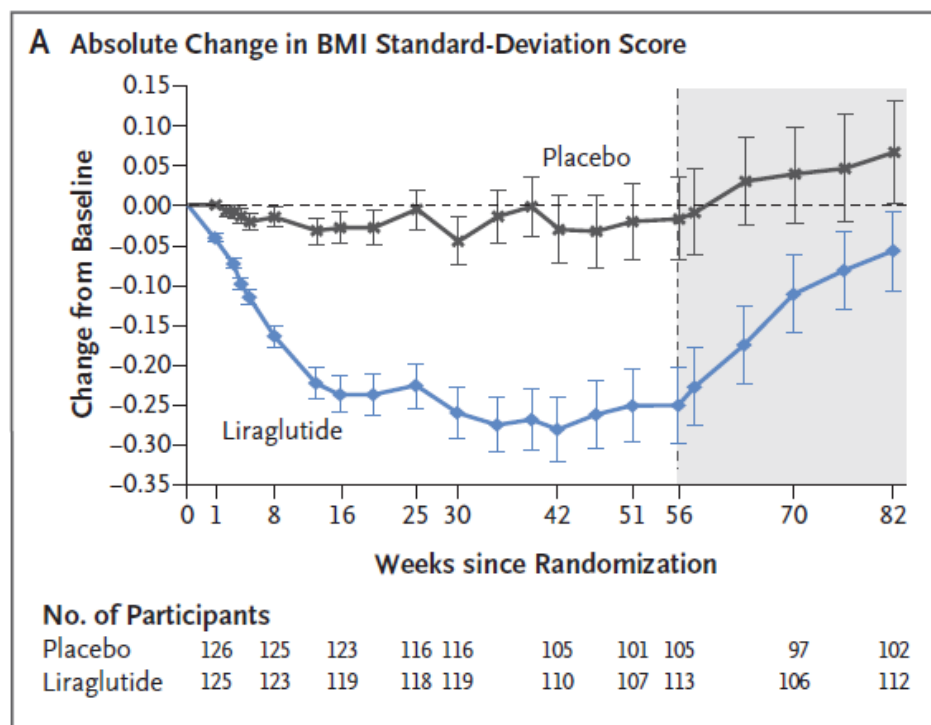
Resultat

Studieprogrammet på 56 veckor fullföljdes av 101 patienter i liraglutidgruppen (80,8%) och 100 patienter i placebo-gruppen (79,4%). Inga patienter i placebo-gruppen avbröt studien på grund av biverkningar medan motsvarande andel var 10,4% i liraglutidgruppen. Patienterna var i genomsnitt 14,5 år vid studiestart och deras genomsnittliga BMI-SDS, BMI och vikt var vid studiestarten 3,17, 35,6 kg/m² respektive 100,8 kg.

Primärt effektmått

Resultaten är beräknade på full-analysis set, vilket omfattar samtliga patienter som randomiserades till någon av behandlingsarmarna och som fick minst en behandling.

Efter 56 veckors behandling hade patienterna i liraglutidgruppen en signifikant större minskning av BMI-SDS jämfört med placebo (beräknad behandlingsskillnad -0,22; 95 % KI -0,37 till -0,88, $p=0,0022$), se Figur 1. Ingen statistisk signifikant skillnad i förändring av BMI-SDS från baslinjen observerades mellan behandlingsgrupperna vid vecka 82.



Figur 1. Observerad genomsnittsförändring av BMI-SDS från baslinjen från vecka 0 till vecka 82 (95% KI).

Patienter som behandlades med liraglutid hade efter 56 veckors behandling en genomsnittlig minskning av BMI-SDS från baslinjen på -0,23 vilket motsvarade en viktninskning på -2,26 kg. Denna minskning bibehölls inte under den 26 veckor långa uppföljningsperioden utan behandling. Vid vecka 82 observerades ingen signifikant skillnad mellan liraglutidgruppen och placebogruppen avseende BMI-SDS.

Sekundärt effektmått

Andelen patienter som uppnådde en minskning av BMI på \geq fem procent eller \geq tio procent efter 56 veckors behandling var signifikant större i liraglutidgruppen jämfört med placebogruppen ($\geq 5\%$: 43,3 % mot 18,7 % och $\geq 10\%$: 26,1 % mot 8,1 %). Andelen var även signifikant större efter 30 veckors behandling men ingen signifikant skillnad sågs efter 82 veckor.

Patienter som behandlades med liraglutid respektive placebo hade efter 56 veckors behandling en genomsnittlig uppskattad förändring av BMI från baslinjen på -1,39 kg/m² (4,29 %) respektive +0,19 kg/m² (0,35 %) vilket motsvarar en uppskattad behandlingsskillnad på -1,58 kg/m² (-4,64 %). Den minskning i BMI som uppnåddes efter 56 veckors behandling med liraglutid bibehölls inte under uppföljningsperioden utan behandling.

Ingen signifikant skillnad observerades mellan behandlingsgrupperna gällande kolesterolvärdet eller glykemiska och kardiovaskulära biomarkörer vid vecka 56. Detsamma gällde den uppskattade hälsorelaterade livskvaliteten, mätt genom *Impact of Weight on Quality of Life* (IWQOL)-Kid.

Subgruppsanalyser

En post-hoc analys av SCALE Teens studien genomfördes i syfte att identifiera prediktorer för vilka ungdomar som kommer uppnå minst fem procent och minst 10 procents minskning av BMI vid vecka 56 med liraglutidbehandling [16]. I analysen analyserades även effekten av behandling med liraglutid hos så kallade "early responders" jämfört hos så kallade "early non-responders". "Early responders" definierades som patienter som uppnådde minst fyra procent BMI- eller viktminskning efter 16 veckors behandling (fyra veckors titrering plus tolv veckor med underhållsdos). "Early non-responders" definierades som patienter som inte uppnådde minst fyra procent BMI- eller viktminskning efter 16 veckors behandling.

Analysen visade att inget av baslinjekaraktäristika prognostiserade om patienterna skulle uppnå minst fem procent och minst 10 procent minskning av BMI vid vecka 56.

I liraglutidgruppen var 53,8 procent "early responders" jämfört med 14,6 procent i placebo-gruppen. Vid vecka 56 var den genomsnittliga minskningen i BMI -9,3 procent och i vikt -7,1 procent hos "early responders" jämfört med +0,8 procent respektive +1,4 procent hos "early non-responders" i liraglutidgruppen. Bland "early responders" i liraglutidgruppen uppnådde 67,2 procent en minskning av BMI på \geq fem procent vid vecka 56 och cirka hälften (49,2%) uppnådde en minskning av BMI på \geq tio procent vid samma tidpunkt.

Biverkningar

Biverkningsfrekvensen var liknande i båda behandlingsgrupperna, 88,8 procent i liraglutidgruppen och 84,9 procent i placebogruppen. De flesta biverkningarna var milda till måttliga och ansågs inte vara kopplade till studiebehandlingen. Vanligast förekommande biverkningarna i liraglutidgruppen var gastrointestinala biverkningar, såsom illamående, kräkningar och diarré. Dessa biverkningar rapporterades av 46,8 procent i liraglutidgruppen respektive 36,5 procent i placebogruppen och förekom främst under de första fyra till åtta behandlingsveckorna. Andelen patienter som rapporterade minst en episod av kliniskt signifikant hypoglykemi var högre med liraglutid (1,6 %) jämfört med placebo (0,8 %). Inga allvarliga hypoglykemiska episoder inträffade i studien.

I liraglutidgruppen hoppade 10,4 procent av studiedeltagarna av studien på grund av biverkningar. I placebogruppen skedde inga avhopp på grund av biverkningar.

Sammantaget var frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningar hos ungdomar med obesitas jämförbar med de biverkningar som observerades i kliniska studier hos vuxna med obesitas och ungdomar med typ 2-diabetes. Kräkningar inträffade dock i dubbelt så hög frekvens i ungdomspopulationen jämfört med i vuxenpopulationen. Till skillnad från vuxenpopulationen var andelen patienter som upplevde episoder av hypoglykemi högre med liraglutid jämfört med placebo.

TLV:s diskussion

Saxendas kliniska effekt

EMA har tagit fram riktlinjer för klinisk evaluering av medicinska produkter avsedda för vikt-hantering [17]. Dessa riktlinjer uppger att en minskning på fem till tio procents av den initiala vikten leder till en relevant minskning av vissa riskfaktorer⁴ som är associerade med övervikt och obesitas. Vidare framgår av EMA:s riktlinjer att en bibehållen viktnedgång på tre till fem procent troligen resulterar i hälsovinster så som en minskning av blodsocker och glykosylerat hemoglobin HbA1c och en minskad risk för att utveckla typ 2-diabetes.

⁴ Riskfaktorer associerade med övervikt och fetma inkluderar bland annat blodtryck, blodfetter och glykemisk kontroll hos både patienter med och utan typ 2-diabetes.

Den genomsnittliga minskningen i kroppsvikt var endast 2,65 procent från initialvikten i liraglutidarmen vid vecka 56. EMA har bedömt att den kliniska relevansen av den genomsnittliga minskningen av BMI-SDS i liraglutidarmen som osäker eftersom inga signifikanta förbättringar i kardiovaskulära riskfaktorer inklusive blodtryck och blodfetter observerades. Vidare var det ingen statistisk signifikant skillnad i livskvalitet mellan behandlingsgrupperna efter 56 veckor.

Baserat på resultat från studierna med vuxna som varat i ett till tre år, konstaterar EMA att en fortsatt viktninskning inte kan antas vid en längre behandling utan endast att den viktninskning som uppnåddes under de tre första månaderna av behandlingen bibehålls.

Viktninskningen hos ungdomar var mindre jämfört med vad som observerades i studien på vuxna efter 56 veckors behandling (-8,4 kg hos vuxna jämfört med -2,3 kg hos ungdomar) trots att den genomsnittliga kroppsvikten vid baslinjen var jämförbar mellan studiepopulationerna (cirka 106 kg hos vuxna respektive 100,6 kg hos ungdomar) [11].

Givet osäkerheten i den kliniska relevansen av den genomsnittliga minskningen av BMI-SDS och kroppsvikt i hela studiepopulationen, samt att tidigt behandlingssvar har visat sig vara en prediktiv faktor för att en långvarig viktninskning hos vuxna introducerades en stoppregel i indikationen. Enligt stoppregeln ska behandlingen avbrytas om patienten inte har förlorat minst fyra procent av sin BMI eller BMI-SDS efter tolv veckor med underhållsdos. I SCALE Teens-studien definierades patienter som uppnådde tillräckligt behandlingssvar efter tolv veckor som "early responders". Hos denna subgrupp var effekten av liraglutid bättre än hos den totala studiepopulationen som fick liraglutid med en genomsnittlig BMI-minskning på 9,3 procent jämfört med 4,29 procent vid vecka 56. TLV konstaterar att det saknas data på hur stor effekten är av liraglutid jämfört med inget tillägg till levnadsvanebehandling för "early responders" i liraglutidarmen efter tolv veckor.

I SCALE Teens-studien behandlades patienterna i 56 veckor och behandling med liraglutid visade en liten positiv effekt på BMI-SDS och andra viktrelaterade parametrar jämfört med placebo. Minskning av BMI-SDS var tydlig efter två till fyra veckors liraglutidbehandling och den lägsta punkten nåddes efter 42 veckor. Från vecka 42 fram till vecka 56 tycks en ökning av BMI-SDS ske. I EMA:s bedömningsrapport anger företaget att ökning av BMI-SDS efter vecka 42 kan förklaras med minskad följsamhet till behandling med liraglutid. Det är således osäkert om fördelarna med liraglutid på viktrelaterade parametrar håller i sig vid långtidsbehandling. Effekten som uppnåddes efter 56 veckors behandling bibehölls inte under uppföljningsperioden (56–82 veckor) efter avslutad behandling. Efter 56 veckors behandling sågs inte heller någon signifikant skillnad i livskvalitet mellan behandlingsgrupperna.

Behandlingslängd

Det framgår inte av produktresumén eller av behandlingsriktlinjerna hur länge behandling med Saxenda bör pågå hos de patienter som uppnått den viktninskning som indikationen kräver efter tolv veckor. Behandlingslängden i studien SCALE Teens var 56 veckor medan studierna på vuxna som behandlades med liraglutid varade i ett till tre år. I dessa studier sågs en viktninskning i både behandlings- och placeboarmen fram till omkring vecka 45, vartefter patienterna långsamt började gå upp i vikt. Efter tre års behandling var genomsnittsvikten i liraglutidgruppen fortfarande cirka sju procent under genomsnittsvikten vid studiestart och viktninskningen i liraglutidgruppen var fortfarande signifikant större än i placebogruppen.

I EMA:s bedömningsrapport hävdar företaget att det med nuvarande kunskap inte är möjligt att förutspå om behandling med liraglutid kan avslutas efter en viss tid hos ungdomar, särskilt om man har i åtanke att sjukdomen är kronisk. Vidare framhåller företaget att Socialstyrelsens riktlinjer beskriver obesitasvården som ett vårdförlopp där olika insatser kan behövas vid olika tillfällen och där läkemedel används tillfälligt. Detta indikerar enligt företaget att behandling

med läkemedel kan ses som en kortare del i ett längre vårdförlopp med flera olika delar beroende på patientens behov just då. Även om sjukdomen är kronisk, varierar behandlingsbehoven över tid.

TLV:s bedömning: Den kliniska studien SCALE Teens visar att liraglutid som tillägg till levnadsvanebehandling har en statistiskt signifikant bättre effekt jämfört med inget tillägg till levnadsvanebehandling (placebo) avseende minskning av BMI-SDS, BMI och kroppsvikt hos ungdomar med obesitas under en behandlingstid på 56 veckor. Andelen patienter som uppnådde en minskning av BMI på \geq fem procent eller \geq tio procent efter 56 veckors behandling var större i liraglutidgruppen jämfört med placebogruppen. TLV bedömer att liraglutid har bättre effekt än inget tillägg till levnadsvanebehandling. Vidare bedömer TLV att effekten av liraglutid är bättre hos "early responders" jämfört med den totala studiepopulationen som fick liraglutid.

Behandlingslängden i studien är relativt kort och det saknas evidens för behandlingens inverkan på hälsorelaterade riskfaktorer och livskvalitet. Hur långtidsbehandling med liraglutid påverkar ungdomar är således behäftat med osäkerhet. Vidare bedömer TLV att företagets inkomna underlag för behandlingseffekt inte återspeglar effekten av liraglutid jämfört med placebo i gruppen som svarat på behandling enligt indikationens stoppregel. Det råder därför mycket hög osäkerhet gällande effektstorleken i denna patientgrupp.

Sammantaget bedöms osäkerheten avseende den relativa effekten för den patientpopulation som kommer behandlas med Saxenda i enlighet med indikationen vara mycket hög.

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

I företagets hälsoekonomiska analys används resultat från en rapport av Putri m.fl. (2023) för att påvisa effekten av en temporär viktminskning på överviktsrelaterade komplikationer under en tidshorisont på 15 år [18]. Rapporten är en prospektiv kohortstudie med syfte att bland annat undersöka hur effekten av obesitasbehandling hos barn och ungdomar påverkar efterföljande viktrelaterade komplikationer hos unga vuxna. Studien inkluderade cirka 6 700 patienter med obesitas, i åldrarna 6–17 år, som hade fått behandling för obesitas under minst ett år och var registrerade i BORIS registret⁵ mellan 2005 och december 2020. [-----

-----]
-----]
-----]
-----]
-----]

[-----]
-----]
-----]
-----]
-----]
-----]
-----]
-----]
-----]
-----]

⁵ BORIS registret är ett nationellt kvalitetsregister för barnobesitas med syfte att långsiktigt följa behandling av barnfetma i landet. Registret är ett prospektivt register över barn och ungdomar som genomgår obesitasbehandling i Sverige.

[-----]
 -----].

Associationen mellan effekten av obesitasbehandling hos ungdomar och de viktrelaterade komplikationerna [-----]
 -----] uppskattades genom hazardkvoter, se Tabell 3.

Tabell 3. Sjukdomsincidens och hazardkvoter [-----] år.

Sjukdom	Incidens/1000 personer				Hazardkvot* [-----] -----]	p (95 % KI)
	Genomsnittsbefolkningen	Referensgruppen [-----] -----]	[-----] -----] -----]	[-----] -----] -----]		
[-----]	[---]	[---]	[---]	[---]	[-----]	[-----]
[-----]	[---]	[---]	[---]	[---]	[-----]	[-----]
[-----]	[---]	[---]	[---]	[---]	[-----]	[-----]
[-----]	[---]	[---]	[---]	[---]	[-----]	[-----]
[-----]	[---]	[---]	[---]	[---]	[-----]	[-----]
[-----]	[---]	[---]	[---]	[---]	[-----]	[-----]
[-----]	[---]	[---]	[---]	[---]	[-----]	[-----]
[-----]	[---]	[---]	[---]	[---]	[-----]	[-----]
[-----]	[---]	[---]	[---]	[---]	[-----]	[-----]

*[-----]
 -----].

TLV:s diskussion

[-----]
 -----]
 -----]
 -----]
 -----]
 -----]
 -----]
 -----].

TLV konstaterar att det inte är visat att det råder ett kausalt samband mellan en temporär viktnedgång under obesitasbehandling som barn och ungdom och en minskad risk att utveckla viktrelaterade komplikationer i tidig vuxen ålder. Det är således mycket osäkert huruvida en tillfällig viktminskning till följd av ett års behandling med Saxenda skulle leda till motsvarande riskminskning att utveckla komplikationer.

TLV:s kliniska expert uppger att patienter har bättre metabolism under tiden som man behandlas med liraglutid och på det sätter skjuter upp komplikationer under denna tid men att det är tveksamt om det håller i flera år efter att man upphört med läkemedlet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget inte tydligt har visat hur en temporär vikt-nedgång under obesitasbehandling som ungdom leder till en minskad risk att utveckla viktrelaterade komplikationer i tidig vuxen ålder. Således bedömer TLV att det är mycket osäkert om en tillfällig vikt-nedgång till följd av ett års behandling med Saxenda leder till minskad risk för viktrelaterade komplikationer efter avslutad behandling

7 Hälsöekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsnyttoanalys där behandling med Saxenda jämförs mot inget tillägg till standardbehandling (levnadsvan-behandling med råd om kost och motion) under en tidshorisont på 15 år. Den analyserade patientpopulationen är ungdomar från 12–18 år (till och med 17 års ålder) med obesitas grad II (BMI motsvarande ≥ 35 kg/m² för vuxna enligt internationella gränsvärden) och kroppsvikt över 60 kg som svarar på behandling med Saxenda (uppnår minst fyra procent minskning i BMI eller BMIS-SDS) efter 16 veckors behandling, så kallade "early responders". Företaget jämför effekten för "early responders" i Saxenda-armen med effekten för hela populationen i placeboarmen.

Företagets analys utgår från att läkemedelsbehandling med Saxenda pågår i 56 veckor och att patienter får en förbättrad livskvalitet under två år. Behandling med Saxenda antas även sänka risken för viktrelaterade komplikationer som uppkommer [----] efter avslutad behandling och riskminskningen antas kvarstå i [-----]. Sänkta risker för överviktsrelaterade komplikationer leder enligt företaget till besparingar av vårdresurser samt bättre överlevnad och livskvalitet för patienter.

Företaget presenterar två grundscenarier där kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) uppgår till 426 836 kronor respektive 641 959 kronor. Skillnaden i de två scenarierna är antaganden om vilken livskvalitetsvinst som är associerad med en enhetsminskning i BMI.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att TLV bedömer att det inte går att beräkna den relativa kliniska effekten för en "early Saxenda responder" har TLV i sin analys utvärderat den kliniska effekten för samtliga patienter som randomiserades vid studiens början. I en känslighetsanalys undersöker TLV hur resultaten påverkas om man utgår från företagets uppskattning av den relativa kliniska effekten.

Mot bakgrund av att TLV bedömer att företaget inte tydligt visat hur en tillfällig viktnedgång till följd av behandling med Saxenda leder till minskad risk för viktrelaterade komplikationer efter avslutad behandling, tar TLV inte hänsyn till kostnader och effekter av viktrelaterade komplikationer i sin analys.

7.2 Effektmått

7.2.1 Klinisk effekt

Det kliniska effektmåttet som används i den hälsoekonomiska analysen är effekt på vikt, uttryckt i minskat BMI. Skillnader i BMI mellan behandlings- och placeboarmen beräknades separat för den aktiva studieperioden (vecka 0–56), se Tabell 4, respektive uppföljningsperioden (vecka 56–82), se Tabell 5.

Effektdata för vecka 0–56 baseras enbart på patienter som uppnådde tillräcklig behandlingseffekt efter 16 veckor (early Saxenda responders). Effektdata för vecka 57–82 baseras på samtliga patienter som randomiserades i den kliniska studien (full-analysis set) och inkluderar därmed även patienter som efter 16 veckors behandling med Saxenda inte uppnått tillräcklig behandlingseffekt. I modellen antas att en enhetsminskning i BMI innebär att patienten erhåller en förbättring av hälsorelaterad livskvalitet.

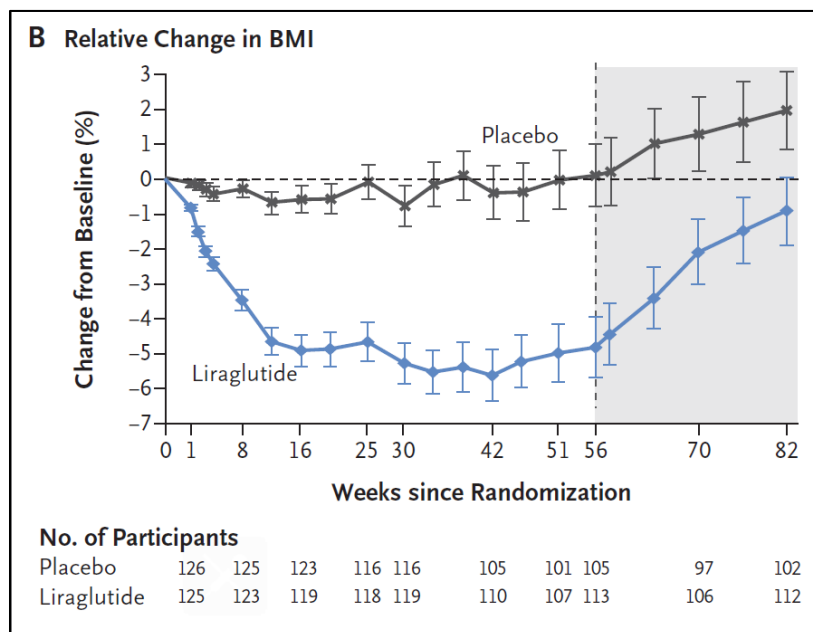
Tabell 4. BMI-skillnad early responders Saxenda vs placebo, vecka 0–56.

Vecka	Early responders Saxenda	Placebo	BMI-skillnad early responders Saxenda vs placebo
0	35,3	35,8	
56	32,0	35,5	
BMI-skillnad v 0–56	-3,3	+0,2	3,0

Tabell 5. BMI-skillnad Saxenda vs placebo (full-analysis set), vecka 57–82.

Vecka	BMI Saxenda	BMI placebo	BMI-skillnad Saxenda vs placebo
58	[-----]	[-----]	[----]
64	[-----]	[-----]	[----]
70	[-----]	[-----]	[----]
76	[-----]	[-----]	[----]
82	[-----]	[-----]	[----]
BMI-skillnad v 56–82			[----]

Det saknas studiedata över BMI efter vecka 82 men företaget hänvisar till Figur 2 som visar att det fortfarande finns en skillnad i BMI mellan behandlings- och placeboarm vid sista mätpunkten (vecka 82). Företaget hävdar att BMI-skillnaden är [-----] från vecka 82 och har modellerat detta genom två olika metoder. I den ena metoden antas att det [-----]. I den andra metoden antas att den observerade BMI-skillnaden vid vecka 82 [-----]. Företaget antar att det finns [-----] för att [-----] och [-----] för att [-----].



Figur 2. Observerad genomsnittsförändring av BMI från baslinjen från vecka 0 till vecka 82 (95% KI).

Riskminskning för viktrelaterade komplikationer

Att minska BMI innebär enligt företaget att patienten får hälsovinster i form av minskade risker för att utveckla långsiktiga viktrelaterade komplikationer. Företaget antar att patientens risk för viktrelaterade komplikationer uppkommer [----] efter avslutad behandling (i genomsnitt vid [-----] ålder). I scenarioanalyser antas att behandling med Saxenda sänker risken för viktrelaterade komplikationer under [--] respektive [--] år med start [----] efter avslutad behandling.

De viktrelaterade komplikationerna som är modellerade är [-----]. Företaget har utgått från resultat i en rapport av Putri m.fl. (2023) [18] baserad på data från barnobesitasregistret i Sverige (BORIS), se tidigare avsnitt 6.2 "Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen", och använder dessa resultat för att modellera riskminskningen för viktrelaterade komplikationer för patienter som behandlas med Saxenda, se nedan Tabell 6. Företaget framför att eftersom behandling med Saxenda medför att BMI för early responders minskar med 9,3 procent ger Saxenda en behandlingseffekt på 186 procent av effekten observerad i Putri m.fl. (2023) [18].

Tabell 6. Riskminskning för viktrelaterade komplikationer beroende på [-----].

Viktrelaterade komplikationer	Riskminskning vid [-----]	Riskminskning vid [-----]
[-----]	[---] %	[---] %
[-----]	[---] %	[---] %
[-----]	[---] %	[---] %
[-----]	[---] %	[---] %
[-----]	[---] %	[---] %
[-----]	[---] %	[---] %

TLV:s diskussion

Företaget har valt att använda skillnaden i BMI mellan behandlings- och placeboarmen som kliniskt effektmått i sin hälsoekonomiska analys. Eftersom BMI, till skillnad från BMI-SDS, inte är anpassat för ungdomar avseende vikt i förhållande till längdtillväxt, kön och ålder, anser TLV att företagets val av kliniskt effektmått är behäftat med viss osäkerhet.

Vidare har företaget beräknat BMI-skillnader för vecka 57–82 mellan Saxenda och placeboarm vid respektive mätpunkt (vecka) utan att ta hänsyn till att BMI vid baslinje skiljer sig åt. Saxenda-behandlade patienter hade ett lägre BMI vid baslinje jämfört med placebo-patienter. TLV konstaterar att detta tillvägagångssätt överskattar den relativa effekten (BMI-skillnaden) av Saxenda för perioden vecka 57–82.

Företaget argumenterar för att den uppnådda BMI-skillnaden vid vecka 82 är [-----] och hänvisar till studiedata avseende BMI som visar att det fortfarande finns en skillnad i BMI vid sista mätningen (vecka 82) mellan behandlingsarmarna.

TLV konstaterar att det finns en skillnad i BMI vid vecka 82 men skillnaden i BMI-SDS inte är signifikant vid denna tidpunkt och det saknas data efter vecka 82. Vidare konstaterar TLV att minskningstakten av BMI-SDS i behandlingsarmen är störst de första veckorna efter studiestart och att den lägsta BMI-nivån nås efter cirka 42 veckor. Från vecka 42 fram till vecka 56 tycks BMI-SDS sakta öka i båda armarna, se tidigare avsnitt 6.1. Kliniska studier. Efter avslutad behandling ökar BMI-SDS i båda armarna och vid vecka 82 ses ingen signifikant skillnad i BMI-SDS mellan behandlings- och placeboarmen, vilket innebär en snabbare ökningstakt av BMI-SDS mellan vecka 56 och 82 i behandlingsarmen.

TLV:s analys baseras på effektdata för hela patientpopulationen (full-analysis set) även för vecka 0–56, se nedan Tabell 7. Beräkningen tar hänsyn till att BMI vid baslinje skiljer sig åt mellan behandlingsarmarna. Således uppgår den genomsnittliga relativa BMI-skillnaden mellan vecka 0–56 till [---] enheter respektive [---] enheter mellan vecka 0–82. Den genomsnittliga relativa BMI-skillnaden mellan vecka 56–82 beräknas därmed uppgå till [---] och appliceras i [-----] i TLV:s grundscenario. Efter vecka 82 saknas studiedata. TLV utgår från att det finns en [-----] att den relativa BMI-skillnaden ([---] BMI-enheter) som observerats för perioden 0–82 [-----], det vill säga [-----] i TLV:s grundscenario. Denna uppskattning är troligtvis överskattad eftersom BMI-skillnaden mellan behandlingsarmarna sannolikt minskar varje vecka

tills skillnaden blir noll. Antagandet är därför behäftat med mycket hög osäkerhet men bedöms inte vara av avgörande betydelse för resultatet.

Tabell 7. BMI-skillnad Saxenda vs placebo (full-analysis set).

Vecka	BMI Saxenda	BMI placebo	BMI-skillnad Saxenda vs placebo
0	35,3	35,8	
56	[----]	[----]	
82	[----]	[----]	
BMI-skillnad v 0–56	[----]	[----]	[----]
BMI-skillnad v 0–82	[----]	[----]	[----]
Genomsnittlig BMI-skillnad v 56–82			[-----] -----]

TLV:s bedömning: TLV bedömer att antagandet om att en skillnad i BMI kvarstår mellan behandlings- och placeboarm efter vecka 82 är förenat med mycket hög osäkerhet. Detta mot bakgrund av avsaknad av BMI-data efter vecka 82 samt att ingen signifikant skillnad i BMI-SDS mellan behandlings- och placeboarmen uppmättes vid sista mätpunkten. TLV utgår från företagets antagande i sin analys men varierar antagandet i känslighetsanalyser.

Vidare bedömer TLV att företaget överskattat den kliniska effekten för perioden vecka 57–82 genom att inte ta hänsyn till att BMI vid baslinje skiljer sig åt mellan behandlings- och placeboarmen.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I företagets hälsoekonomiska analys antas att varje enhetsskillnad i BMI mellan behandlings- och jämförelsearmen innebär en förbättring i livskvalitet och även att riskminskningen för viktrelaterade komplikationer leder till förbättring av överlevnad och livskvalitet.

Företaget anför att det inte finns något som tyder på att ungdomars livskvalitet i det kortsiktiga perspektivet skulle påverkas mindre av obesitas än vad fallet är för vuxna och utgår därför från en studie på vuxna patienter i det ena grundscenariot, Hakim m.fl. (2002) [19]. I studien analyseras data på 402 vuxna patienter med en genomsnittlig ålder på 42 år och genomsnittlig BMI på 35. Majoriteten av patienterna var kvinnor (78 %). Samtliga patienter som analyserades ingick i en klinisk studie där effekten av orlistat mot placebo för behandling av obesitas utvärderades. Inom den kliniska studien undersöktes patienternas så kallade *Health State Preference* (HSP) under fyra tillfällen med hjälp av Visual Analogue Scale (VAS). Hakimi m.fl. (2002) analyserade poolade data från både behandlings- och jämförelsearmen, från dag ett och dag 365. De konverterade sedan VAS-data till Time-Trade-Off (TTO) med hjälp av en konverteringsalgoritm framtagen av Torrance m.fl. (1976) [20]. Därefter genomfördes regressionsanalyser över sambandet mellan förändring i BMI och TTO-värden, kontrollerat för ursprungsvikt, kön och ålder. I den modell som enligt författarna bäst representerade sambandet mellan förändring i BMI och HSP ($p < 0,0001$, adj $R^2 = 0,23$), var en enhets sänkning av BMI under ett år associerad med en livskvalitetsökning på 0,0166 enheter (mätt med TTO).

I sitt andra grundscenario utgår företaget från livskvalitetsvikter hämtade från en metaanalys av Buckell m.fl. (2021) [21] som undersökte om sambandet mellan BMI och hälsorelaterad livskvalitet varierar över BMI-intervallet. Studien inkluderade data från fem randomiserade och kontrollerade studier som undersökt effekten av beteenderelaterade viktminskningsinterventioner på hälsorelaterad livskvalitet hos vuxna patienter med övervikt till obesitas grad III. Av analysen framgår det att sambandet mellan BMI och hälsorelaterad livskvalitet varierar beroende på BMI-klass, initialt BMI och val av analysmodell. Störst livskvalitetsvinsten per BMI-enhet sågs vid BMI ≥ 40 kg/m². För patienter med BMI 35–39,9 kg/m², vilka överensstämmer med företagets ansökta patientpopulation, rapporteras en livskvalitetsvinst per BMI-enhet på 0,01 enheter.

Vidare har företaget antagit att varje överviktsrelaterad komplikation är associerade med ett årligt livskvalitetsavdrag i enlighet med nedan Tabell 8. Livskvalitetsavdraget av [-----].

Tabell 8. Årligt livskvalitetavdrag per viktrelaterad komplikation.

Viktrelaterade komplikationer	Årligt livskvalitetsavdrag för tillståndet	Referens
[-----]	[-----]	[--]
[-----]	[-----]	[--]
[-----]	[-----]	[--]
[-----]	[-----]	[--]
[-----]	[-----]	[--]
[-----]	[-----]	[--]

TLV:s diskussion

Företaget har i sin kliniska studie samlat in livskvalitetsdata för Saxenda-respektive placebo-behandlade patienter med hjälp av *Impact of Weight on Quality of Life (IWQOL)-Kids* formulär. Efter 56 veckors behandling sågs inte någon signifikant skillnad i livskvalitet mellan behandlingsgrupperna för hela patientpopulationen (full-analysis set). Företaget hävdar att en positiv trend kan observeras i resultaten, där patienter i behandlingsarmen har en högre livskvalitet än patienter i placeboarmen. Företaget hävdar att denna positiva trend liknar det resultat som observerats i SCALE Obesity and Prediabetes (huvudstudien för vuxna patienter) där skillnaden i livskvalitet var statistiskt signifikant. Företaget anger att det som skiljer studierna åt, förutom att IWQOL formuläret anpassats för olika åldrar, är variansen/konfidensintervallen vilket enligt företaget kan förklaras av den stora skillnaden i antalet deltagare (cirka 250 i ungdomsstudien jämfört med cirka 3 700 patienter i vuxenstudien). Företaget hävdar att om variansen varit lika låg i SCALE Teens som i SCALE Obesity and Prediabetes hade livskvalitetsförbättringen troligen varit signifikant.

TLV konstaterar att företaget inte tagit hänsyn till att behandling med Saxenda medför en större risk för biverkningar jämfört med levnadsvanebehandling, vilket skulle kunna ha en negativ påverkan på den relativa livskvalitetsförbättringen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets tillförda studie av Hakim m.fl (2002) för skattning av livskvalitetsvinster till följd av en viktnedgång är behäftad med mycket hög osäkerhet. Detta eftersom livskvaliteten uppmätts med VAS-skala, en metod som tenderar att överskatta patienters värdering av skillnad i livskvalitet mellan två hälsotillstånd. Vidare uppskattas ett enda värde för sambandet mellan BMI och hälsorelaterad livskvalitet för hela BMI-intervallet. Studiepopulationen är inte representativ för den patientpopulation som företaget har ansökt om subvention för, ungdomar i åldern 12–18 år med obesitas. Således är det mycket osäkert hur överförbara resultaten är till ungdomar.

I metaanalysen av Buckell m.fl. (2021) anges att livskvalitetsvinster per minskad BMI-enhet i BMI intervallet 35–39,9 kg/m² uppgår till 0,010 för vuxna patienter. TLV konstaterar att studien tar hänsyn till att sambandet mellan BMI och hälsorelaterad livskvalitet varierar över BMI-intervallet men att det finns svagheter med denna metaanalys, främst eftersom den inte mäter livskvalitetsvinster till följd av en läkemedelsrelaterad viktning och inte utvärderar livskvalitetsvinster specifikt för ungdomar.

Vidare bedömer TLV att storleken på den skattade livskvalitetsförbättringen per enhetsskillnad i BMI och antagandet om att varje enhetsskillnad i BMI medför en lika stor livskvalitetsförbättring är behäftade med mycket hög osäkerhet. TLV utgår i sin analys från en livskvalitetsvinst på 0,010 per minskad BMI-enhet men varierar denna parameter i känslighetsanalyser.

7.3 Kostnader

7.3.1 Dosering

Den rekommenderade doseringen enligt produktresumén för Saxenda är 3,0 mg en gång dagligen. Startdosen är 0,6 mg en gång dagligen. Doseringen ska ökas till 3,0 mg en gång dagligen i steg om 0,6 mg med minst en veckas intervall för att förbättra den gastrointestinala toleransen. Om upptrappningen till nästa dosnivå inte tolereras två veckor i följd ska avbrytande av behandlingen övervägas. Dagliga doser över 3,0 mg rekommenderas inte.

I produktresumén framgår inte hur länge behandling med Saxenda ska pågå.

Vidare framgår det i produktresumén att injektionspennan är utformad för att användas tillsammans med NovoFine eller NovoTwist engångsnålar upp till en längd av 8 mm och så tunna som ner till 32 G samt att injektionsnålar inte medföljer.

7.3.2 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Saxenda är 2 469,59 kronor (AUP) för en förpackning om fem enheter lösning förfylld injektionspenna. Varje enhet innehåller 3 milliliter lösning i styrkan 6 mg/ml. Till detta tillkommer en daglig kostnad för en nål på 0,69 kronor⁶. Läkemedelskostnaden för Saxenda är något lägre under det första året då dosupptrappning sker under de första fyra behandlingsveckorna. Vid underhållsdos (3 mg/dag) uppgår kostnaden per patient och år till cirka 30 299 kronor inklusive kostnad för nål, se Tabell 9.

Tabell 9. Läkemedelskostnad för Saxenda, per patient och år, AUP, SEK.

Produkt	Pris per förpackning (AUP)	Kostnad per dag (exkl nål)	Kostnad per dag (inkl nål)	Kostnad år 1 (inkl nål)	Kostnad år 2+ (inkl nål)
Saxenda	2 469,59 kr	82,32 kr	83,01	29 146,92 kr	30 299,40 kr

Företaget har kommit in med underlag som visar att 46,2 procent av de ungdomar som påbörjar behandling med Saxenda inte uppnår tillräcklig behandlingssvar (minst fyra procent minskning i BMI eller BMI-SDS) efter 16 veckors behandling. Dessa patienter ska enligt indikationen inte fortsätta behandlas med Saxenda.

Företaget har antagit en behandlingstid på 56 veckor varav dosupptrappning sker under de första fyra veckorna. I företagets analys beräknas den årliga läkemedelskostnaden utifrån en patient som uppvisat tillräckligt behandlingssvar efter 16 veckors behandling med en ökning av läkemedelskostnaden med 46,2 procent under de första 16 veckorna.

7.3.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I analysen inkluderar företaget vårdkostnader för viktrelaterade komplikationer, se nedan Tabell 10. Kostnaden för [-----] kan [-----], medan resterande kostnader kan [-----] mellan [----] och [----] i företagets analys (se tidigare Tabell 6 för riskminskning för att respektive händelse ska inträffa vid behandling med Saxenda jämfört med ingen behandling).

Tabell 10. Kostnader för viktrelaterade komplikationer, per patient och år, SEK.

Viktrelaterade komplikationer	Kostnad per patient och år	Referens
[-----]	[-----] kr	[-----]
[-----]	[-----] kr	[-----]
[-----]	[-----] kr	[-----]

⁶ Kostnaden för en förpackning om 100 Novofine kanyler till insulinpennor uppgår till 69,25 kronor AUP (ref TLV:s pris-och beslutsdatabas 2023-09-05) (varunummer 735840).

[-----]	[-----] kr	[-----]
[-----]	[-----] kr	[-----]
[-----]	[-----] kr	[-----]

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert uppger att obesitas är en kronisk, progredierande och återkommande sjukdom och att de studier som finns visar att övervikten återkommer efter det att man slutar med liraglutid. Således är behandlingen kontinuerlig under många år. Vidare uppger experten att vad som dock behöver studeras är långtidseffekter av läkemedelsbehandling, följsamhet, bieffekter och så vidare.

Företaget har i sin hälsoekonomiska analys valt att utgå ifrån en behandlingstid på ett år med motiveringen att det endast finns kliniska data för ett år och att det därför inte med säkerhet går att säga vad som händer därefter.

Vidare har företaget argumenterat för att läkemedelsbehandling med Saxenda är en del av en långsiktig behandlingsstrategi. I studien SCALE Obesity and Prediabetes för vuxna patienter framgår att vuxna patienter som behandlas med Saxenda under tre år bibehåller stor del av sin initiala viktneigång under hela behandlingstiden. TLV anser därför att det är osannolikt att en patient som svarar tillfredsställande på behandling med Saxenda skulle avbryta behandling efter 56 veckor.

Eftersom TLV utvärderar samtliga patienter som randomiserades vid studiens början har TLV i sina beräkningar inkluderat 100 procent av läkemedelskostnaden under de första 16 behandlingsveckorna. Efter vecka 16 inkluderas enbart 53,8 procent av läkemedelskostnaden.

TLV:s bedömning: TLV konstaterar att kostnaden för Saxenda främst påverkas av antagandet avseende behandlingstid. TLV bedömer att det inte är möjligt att dra några slutsatser gällande behandlingstid baserat på de studier företaget har kommit in med. Mot bakgrund av att studieresultaten visar att patienter går upp i vikt kort efter avslutad behandling med Saxenda och att vuxenstudien SCALE Obesity and Prediabetes visar att patienter som svarar tillfredsställande på behandling och fortsätter behandlas i tre år med Saxenda bibehåller sin viktneigång under behandlingstiden, bedömer TLV att det inte går att utesluta att behandling med Saxenda kommer att pågå under lång tid.

Eftersom aktuell ansökan avser ungdomar i åldern 12–18 år konstaterar TLV att det maximala antalet år som Saxenda kan användas inom patientpopulationen är sex år. I TLV:s analys antas därför att den genomsnittliga behandlingstiden uppgår till tre år. Antagandet varierar i känslighetsanalyser.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagens två grundscenarier utvärderas ungdomar 12–18 år (upp till 17 års ålder) med obesitas grad II (BMI motsvarande ≥ 35 kg/m² för vuxna enligt internationella gränsvärden) och kroppsvikt över 60 kg som svarar på behandling med Saxenda (uppnår minst fyra procent minskning i BMI eller BMIS-SDS efter 16 veckors behandling), så kallade "early responders". Företaget uppskattar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för behandling med Saxenda jämfört med inget tillägg till standardbehandling till cirka 427 000 kronor respektive 642 000 kronor, beroende på vilken livskvalitetsvinst som associeras med en enhetsminskning i BMI.

I TLV:s grundscenario utvärderas samtliga ungdomar 12–18 år med obesitas (BMI motsvarande ≥ 35 kg/m² för vuxna enligt internationella gränsvärden) och kroppsvikt över 60 kg som randomiserades vid studiens början (full-analysis set). I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,3 miljoner kronor.

8.1 Företagets grundscenari

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenari

Företaget redovisar två grundscenarier. I det ena antas en enhets BMI-minskning vara associerad med en livskvalitetsförbättring på 0,0166 QALY och i det andra antas en enhets BMI-minskning vara associerad med en livskvalitetsförbättring på 0,010 QALYs.

Företaget har utgått från följande antaganden i båda grundscenarierna:

- Tidshorisonten är 15 år.
- Den relativa effekten (3,0 BMI-enheter) beräknas genom att jämföra effekten för early responders i Saxenda-armen med effekten för hela populationen i placeboarmen.
- För vecka 56–82 antas en BMI-skillnad på [---] enheter. Efter vecka 82 antas [-----] för att [-----] och [-----] för att den uppmätta skillnaden i BMI vid vecka 82 [-----].
- Läkemedelsbehandling med Saxenda antas minska risker för viktrelaterade komplikationer så som [-----] och [-----] under en tidshorisont på [----].
- Läkemedelsbehandling med Saxenda pågår i 56 veckor.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenarier

I företagets första grundscenari skattas kostnaden per vunnet QALY för Saxenda i jämförelse med inget tillägg till standardbehandling till 426 863 kronor med en livskvalitetsvinst på 0,08 QALY. Resultaten redovisas i Tabell 11. Företaget redovisar inte absoluta kostnader för viktrelaterade komplikationer per behandlingsarm utan enbart kostnadsbesparingen som uppnås vid behandling med Saxenda. Företaget redovisar inte heller antalet vunna levnadsår separat.

Tabell 11. Resultat i företagets första grundscenari, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Saxenda	Inget tillägg till standardbehandling	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	38 718 kr	0 kr	38 718 kr
Kostnader för viktrelaterade komplikationer	-	-	- 4 264 kr
Kostnader, totalt	-	-	34 454 kr
Levnadsår (odiskonterade)	-	-	-
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	-	-	0,08
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			426 863 kr

I företagets andra grundscenari skattas kostnaden per vunnet QALY för Saxenda i jämförelse med inget tillägg till levnadsvanebehandling till 641 959 kronor med en livskvalitetsvinst på 0,05 QALY. Resultaten redovisas i Tabell 12. Företaget redovisar inte absoluta kostnader för viktrelaterade komplikationer per behandlingsarm utan enbart kostnadsbesparingen som uppnås vid behandling med Saxenda. Företaget redovisar inte heller antalet vunna levnadsår separat.

Tabell 12. Resultat i företagets andra grundscenari, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Saxenda	Inget tillägg till standardbehandling	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	38 718 kr	0 kr	38 718 kr

Kostnader för viktrelaterade komplikationer	-	-	- 4 264 kr
Kostnader, totalt	-	-	34 454 kr
Levnadsår (odiskonterade)	-	-	-
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	-	-	0,05
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			641 959 kr

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget redovisar två huvudsakliga känslighetsanalyser. I dessa varierar antingen tidshorisonten eller tidshorisonten i kombination med behandlingens längd. Resultaten presenteras i Tabell 13.

Tabell 13. Företagets känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario ett (livskvalitetsvinst 0,01 per BMI-enhet)		34 454 kr	0,08	426 826 kr
Grundscenario två (livskvalitetsvinst 0,0166 per BMI-enhet)		34 454 kr	0,05	641 959 kr
Tidshorisont 10 år	Grundscenario ett	35 663 kr	0,08	476 325 kr
	Grundscenario två	35 663 kr	0,05	745 760 kr
Behandlingslängd 3 år, Tidshorisont 10 år	Grundscenario ett	96 634 kr	0,17	555 682 kr
	Grundscenario två	96 634 kr	0,11	899 106 kr
Behandlingslängd 1 år, Tidshorisont 1 år	Grundscenario ett	38 718 kr	0,07	569 097 kr
	Grundscenario två	38 718 kr	0,04	944 702 kr
Behandlingslängd 3 år, tidshorisont 4 år	Grundscenario ett	99 690 kr	0,17	596 708 kr
	Grundscenario två	99 690 kr	0,10	990 536 kr

8.2 TLV:s grundscenario

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario antas följande:

- Tidshorisonten är fyra år.
- Analysen baseras på baseras på samtliga patienter som randomiserades i den kliniska studien (full-analysis set).
- Kostnader och effekter av långsiktiga viktrelaterade komplikationer inkluderas inte.
- Efter avslutad läkemedelsbehandling (tre år) appliceras en relativ BMI skillnad på [---] enheter i [-----]. Det antas även föreligga [-----] för att en skillnad på [---] BMI-enheter [-----].
- En minskning i BMI med en enhet antas medföra en livskvalitetsförbättring på 0,010 QALYs.
- Behandlingslängden är tre år.

8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenari

I TLV:s grundscenari skattas kostnaden per vunnet QALY för Saxenda i jämförelse med inget tillägg till standardbehandling till cirka 1,3 miljoner kronor med en livskvalitetsvinst på 0,05 QALY (varav inga överlevnadsvinster). Resultaten redovisas i Tabell 14.

Tabell 14. Resultat i TLV:s grundscenari, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Saxenda	Inget tillägg till standardbehandling	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad (inklusive nål)	50 507 kr	0 kr	50 507 kr
Kostnader, totalt	50 507 kr	0 kr	50 507 kr
Levnadsår (odiskonterade)	-	-	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	-	-	0,04
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 314 839 kr

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

I TLV:s känslighetsanalyser varierar de antaganden som TLV bedömt är behäftade med höga till mycket höga osäkerheter; behandlingens längd, livskvalitetsvinst per minskad BMI-enhet och antagandet om hur länge BMI-skillnad kvarstår mellan behandlingsarmarna (långsiktig effekt) efter avslutad läkemedelsbehandling.

TLV redovisar även en känslighetsanalys där den kliniska effekten baseras på företagets beräkningar.

Samtliga av TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnaden för behandling med Saxenda är högre än vad TLV vanligtvis accepterar vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad.

Tabell 15. TLV:s känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenari		50 507 kr	0,04	1 314 839 kr
Behandlingslängd (3 år)	1 år (52 veckor)	19 455 kr	0,02	1 114 695 kr
	4 år	65 384 kr	0,05	1 349 880 kr
Livskvalitetsvinst per minskad BMI-enhet (0,01)	0,0166	50 507 kr	0,06	792 072 kr
Kvarstående BMI-skillnad efter avslutad behandling ([-----])	[-----]	50 507 kr	0,04	1 372 042 kr
	[-----]	50 507 kr	0,04	1 262 215 kr
Relativ klinisk effekt	Företagets beräkning	90 647 kr	0,09	1 040 613 kr

8.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att det finns en mycket hög osäkerhet avseende precisionen i skattad kostnad per vunnet QALY i TLV:s grundscenari på grund av osäkerhet i antaganden om behandlingens längd, långsiktig effekt efter avslutad behandling samt livskvalitetsförbättringen av en enhetsminskning i BMI.

Tabell 16. Identifierade osäkerheter i TLV:s grundscenari.

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Medelhög	Resultatet i TLV:s grundscenari förutsätter att den stoppregel som anges i indikationen följs i klinisk praxis, det vill säga att patienter som inte förlorat minst fyra procent av sin BMI eller BMI z-poäng efter tolv veckor ska avbryta läkemedelsbehandling med Saxenda.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Behandlingslängd	Hög	I TLV:s grundscenari antas den genomsnittliga behandlingens längden för ungdomar 12–18 år vara tre år. I produktresumén för Saxenda anges ingen behandlingens längd. TLV bedömer att det inte går att utesluta att behandling med Saxenda kan komma att pågå under en längre tid.
ii) Livskvalitetsförbättring associerad med en enhetsminskning i BMI	Mycket hög	Ingen signifikant skillnad i livskvalitet kunde uppmätas mellan Saxenda- och placebo-behandlade patienter i SCALE-Teens studien. Företaget hänvisar i stället till två livskvalitetsstudier på vuxna patienter. TLV bedömer det som osäkert om resultaten från dessa studier kan överföras till den utvärderade patientpopulationen, bland annat eftersom studiepopulationen inte är representativ för den patientpopulation som företaget ansökt om subvention för.
iii) Långsiktig effekt efter avslutad behandling med Saxenda	Mycket hög	TLV utgår från att det finns [-----] för att en skillnad på [----] BMI-enheter [-----]. Detta antagande har baserat på att det finns en skillnad i BMI vid sista uppföljningen i studien (vecka 82). Eftersom skillnaden i BMI-SDS inte är signifikant vid denna tidpunkt och det saknas data efter vecka 82 anser TLV att antagandet är behäftat med mycket hög osäkerhet.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	Mycket hög	Mycket hög osäkerhet kring det uppskattat resultat i TLV:s grundscenari på grund av osäkerhet i antaganden om behandlingens längd, långsiktig effekt efter avslutad behandling samt livskvalitetsförbättring av en enhetsminskning i BMI.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s grundscenari skattas kostnaden per vunnet QALY för Saxenda jämfört med inget tillägg till standardbehandling till cirka 1,3 miljoner kronor för behandling av ungdomar 12–18 år (upp till 17 års ålder) med obesitas (BMI motsvarande ≥ 35 kg/m² för vuxna enligt internationella gränsvärden) och kroppsvikt över 60 kg.

Mot bakgrund av att TLV bedömer att företaget inte har visat att det föreligger ett kausalt samband mellan en tillfällig viktnedgång under ett år till följd av behandling med Saxenda och minskad risk för viktrelaterade komplikationer efter avslutad behandling, tar TLV inte hänsyn till kostnader och effekter av långsiktiga viktrelaterade komplikationer i sin analys.

TLV bedömer att det finns en mycket hög osäkerhet avseende precisionen i skattad kostnad per vunnet QALY i TLV:s grundscenari på grund av osäkerhet i antaganden om behandlingens längd, långsiktig effekt efter avslutad behandling samt livskvalitetsförbättringen av en enhetsminskning i BMI.

I TLV:s grundscenari och samtliga av TLV:s känslighetsanalyser är kostnaden för behandling med Saxenda högre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Saxenda inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

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] W. H. O. (WHO). "Obesity and overweight, Fact sheet." <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed 5:e Maj, 2023).
- [2] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för vård vid obesitas," 2023.
- [3] Folkhälsomyndigheten. "Övervikt och fetma." <https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/mat-fysisk-aktivitet-overvikt-och-fetma/> (accessed 5:e Maj, 2023).
- [4] W. Obesity. "Obesity classification." <https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/obesity-classification> (accessed 5:e Maj, 2023).
- [5] C. f. D. C. a. P. (CDC). "Modified z-scores in the CDC growth charts." <https://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/growthcharts/resources/biv-cutoffs.pdf> (accessed 5:e Maj, 2023).
- [6] M. C. B. Tim J Cole, Katherine M Flegal, William H Dietz, "Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey," *BMJ*, vol. 320, 2000.
- [7] I. Secretariat. "The global challenge of obesity and the international obesity task force." <https://iuns.org/resources/the-global-challenge-of-obesity-and-the-international-obesity-task-force/> (accessed 5:e Maj, 2023).
- [8] E. H. Louise Lindberg , Pernilla Danielsson, Claude Marcus and Martina Persson, "Anxiety and depression in children and adolescents with obesity: a nationwide study in Sweden," *BMC Medicine*, 2020.
- [9] P. D. Louise Lindberg, Martina Persson, Claude Marcus, Emilia Hagman, "Association of childhood obesity with risk of early all-cause and cause-specific mortality: A Swedish prospective cohort study," *PLoS Med.*, 2020.
- [10] X. Pi-Sunyer *et al.*, "A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management," *N Engl J Med*, vol. 373, no. 1, pp. 11-22, Jul 2 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
- [11] C. W. le Roux *et al.*, "3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial," *Lancet*, vol. 389, no. 10077, pp. 1399-1409, Apr 8 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
- [12] T. A. Wadden *et al.*, "Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study," *Int J Obes (Lond)*, vol. 37, no. 11, pp. 1443-51, Nov 2013, doi: 10.1038/ijo.2013.120.
- [13] M. J. Davies *et al.*, "Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial," *JAMA*, vol. 314, no. 7, pp. 687-99, Aug 18 2015, doi: 10.1001/jama.2015.9676.
- [14] A. Blackman *et al.*, "Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial," *Int J Obes (Lond)*, vol. 40, no. 8, pp. 1310-9, Aug 2016, doi: 10.1038/ijo.2016.52.
- [15] P. A. Aaron S. Kelly, Margarita Barrientos-Perez, Inge Gies, Paula M. Hale., Claude Marcus, Lucy D. Mastrandrea, Nandana Prabhu Silva Arslanian, "A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity," *The New England Journal of Medicine*, 2020.
- [16] C. T. B. Megan O. Bensignor, Eric M. Bomberg, Claudia K. Fox, Paula M. Hale, Aaron S. Kelly, Rashmi Mamadi, Nandana Prabhu, Nina M. Harder-Lauridsen, Amy C. Gross, "Evaluating potential predictors of weight loss response to liraglutide in adolescents with obesity: A post-hoc analysis of the randomized, placebo-controlled SCALE Teens trial," *Pediatr Obes.*, 2023.
- [17] E. m. a. E. C. f. M. P. f. H. U. (CHMP), "Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management," 2016.

- [18] L. L. Resthie R Putri, Claude Marcus, Emilia Hagman, "Effect of pediatric obesity treatment on subsequent health care related utilization, costs, and obesity related conditions in adulthood," Karolinska Institutet, 2023.
- [19] A. W. a. L. P. G. Zafar Hakim, "Estimating the Effect of Changes in Body Mass Index on Health State Preferences," *Pharmacoeconomics*, 2002.
- [20] Torrance, "Social preferences for health states: an empirical evaluation of three measurement techniques," *Socioecon Plann Sci*, 1976.
- [21] X. W. M. John Buckell, Philip Clarke, Paul Aveyard, Susan A. Jebb, "Weight loss interventions on health-related quality of life in those with moderate to severe obesity: Findings from an individual patient data meta-analysis of randomized trials," *Obesity Reviews*, 2021.
- [22] N. K. Stephen CL Gough, Uffe Jon Ploug, and Mette Hammer, "Impact of obesity and type 2 diabetes on health-related quality of life in the general population in England," *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2009.
- [23] L. J. M. Joanna Campbell, Scott A. Shikora, Brent C. Hale, Jeffrey T. Lee, Milton C. Weinstein, "Cost-Effectiveness of Laparoscopic Gastric Banding and Bypass for Morbid Obesity," *Am J Manag Care*, 2010.
- [24] E. A. Adam Lundqvist, Katarina Steen Carlsson, "The cost of diabetes in 2020 and 2030 - a model analysis comparing innovative glucose lowering treatments in second line following european and american guidelines compared to current standard of care," IHE - Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, 2016.
- [25] J. P. Sheppard, Fletcher, K., McManus, R. J., & Mant, J. , "Prevalence and costs of treating uncomplicated stage 1 hypertension in primary care: a cross-sectional analysis.," *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*, 2014.
- [26] L. B. Patrizio Armeni, Francesco Costa, Gleb Donin, Ashima Gupta, "Cost-of-illness study of Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) in Italy," Bocconi University, 2019.
- [27] H. Lönroth, "Mini-HTA Obesitaskirurgi," HTA-kvalitetssäkringsgruppen Västra götalandregionen, 2008.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

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

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

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

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