



Läkemedelsförhållningsmyndigheten

Datum
2003-06-03Vår beteckning
118/2003SÖKANDE
Roche ABSAKEN
Ansökan inom läkemedelsförhållningarna

BESLUT

Läkemedelsförhållningsmyndigheten beslutar att Xenical skall ingå i läkemedelsförhållningarna vid behandling av patienter som lider av diabetes typ 2 och som har ett BMI på minst 28kg/m². För behandling av övriga patienter skall läkemedlet ingå i förhållningarna om patienten har ett BMI på minst 35 kg/m². Beslutet grundas på den bestämda förutsättningen att förskrivningen i övrigt följer avgränsningarna i den godkända indikationen.

Företaget åläggs att i sin marknadsföring noga redogöra både för de villkor för behandling som anges i den godkända indikationen och för de avgränsningar av patientgrupperna som görs i detta beslut.

Företaget åläggs vidare att senast den 1 juli 2005 för Läkemedelsförhållningsmyndigheten redovisa en studie över hur läkemedlet använts i den kliniska vardagen under den tid som förflutit efter detta beslut.

Läkemedelsförhållningsmyndigheten fastställer pris enligt följande

Antal	Varunummer	AIP	AUP
84 st.	156596	575:50	651:00

ANSÖKAN

Roche AB har ansökt om att Xenical kapslar skall ingå i läkemedelsförhållningarna och att pris fastställs.

BAKGRUND

Xenical lanserades i Sverige 1999. Läkemedlet ingick i dåvarande högkostnadsskyddet till dess regeringen i förordningen (1996:1294) om högkostnadsskydd i april 2001 undantog receptbelagda läkemedel för behandling av fetma från högkostnadsskyddet. Regeringen har därefter, på ansökan från behandlande läkare och efter yttrande från Läkemedelsverket, i ett fåtal fall meddelat dispens från undantaget och medgivit att förskrivning av Xenical i dessa fall fick omfattas av högkostnadsskyddet. Sedan det tidigare systemet för högkostnadsskydd

ersatts av ett nytt subventioneringssystem, läkemedelsförmånerna, har det i förordningen intagna undantaget för läkemedel upphört att gälla.

UTREDNINGEN I ÄRENDET

Fetma är upptagen i Världshälsoorganisationens (WHO) internationella klassificering av sjukdomar och hälsoproblem 1997 och definieras med hjälp av body mass index (BMI), som baserar sig på en kombination av kroppslängd och kroppsvikt. Personer med BMI 25-29,9 definieras som överviktiga och personer med BMI 30 eller mer definieras som feta. Det finns i olika vetenskapliga tidskrifter argument för men också emot att betrakta fetma som sjukdom. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har i sammanfattningen till sin rapport nr 160, Fetma – problem och åtgärder, valt att betrakta fetma som en riskfaktor. Detta innebär dock inte enligt SBU att det hot som fetma utgör mot folkhälsan tonas ner. Definitionen av fetma grundar sig på studier av riskerna för fetmarelaterade sjukdomar. Riskerna för allvarliga följsjukdomar, t.ex. diabetes typ 2, högt blodtryck, hjärtinfarkt och höga nivåer av blodfetter ökar markant vid BMI 30. Fetma påverkar också livskvaliteten negativt, både fysiskt och psykiskt.

Under senare år har antalet feta personer ökat kraftigt och det finns för närvarande cirka 500 000 personer i Sverige som räknas som feta. Kostnader relaterade till fetma och följsjukdomar har av SBU beräknats till 2 procent av de totala utgifterna för hälso- och sjukvård (cirka 3 miljarder kronor). Till detta kommer indirekta kostnader för t.ex. sjukskrivning och förtidspensionering, vilka bedöms vara i samma storleksordning.

De flesta patienter som söker vård vänder sig till primärvården. Det är här patienterna fångas upp och den huvudsakliga delen av behandling sker hos allmänläkare eller företagsläkare. Kunskapen hos sjukvårdspersonal är dock ofta låg när det gäller fetma och fetmabehandling. Landstingen har insett problemen. Det är emellertid ett långsiktigt projekt att öka kunskaperna om denna sjukdom och att utarbeta handlingsprogram för vården. Vissa landsting, t.ex. Stockholm, har dock redan handlingsprogram. Det finns ett fåtal specialkliniker, s.k. överviktsenheter, i landet för behandling av fetma. Till specialklinikerna kommer patienterna ofta på remiss.

Det finns idag två godkända läkemedel med indikationen övervikt och fetma. Xenical är ett av dessa. Xenical verkar genom att förhindra fettupptaget i tarmen. Valet av läkemedel beror mycket på vilken typ av patient som behandlas. Xenical används t.ex. till patienter med förhöjt blodtryck. Xenical innehåller som aktiv substans orlistat. Effekten av orlistat utövas lokalt genom att lipaser i tarmen hämmas varigenom nedbrytningen av triglycerider och absorptionen av fett minskar. Därmed passerar 30 procent av fettintaget utan att tas upp.

Den godkända indikationen innehåller vissa specifika villkor för behandlingen. Behandling med Xenical bör endast påbörjas om enbart diet tidigare har givit en viktminskning på minst 2,5 kg under en period av fyra på varandra följande veckor. Behandlingen med Xenical bör avbrytas efter 12 veckor om patienterna inte har lyckats gå ner minst 5 procent av den kroppsvikt som uppmättes innan behandlingen påbörjades. Vid gränsvärdet 5 procent kan man börja se positiva förändringar av de metabola effekterna. Behandlingen med Xenical bör inte pågå längre än två år eftersom effekt- och säkerhetsuppgifter inte finns för längre tid. Xenical skall inte heller ges till barn och äldre.

Det är av stor vikt att patienten även får kostråd och råd att förändra sin livsstil genom ett individuellt vårdprogram. Över huvud taget är det viktigt att patienten får en adekvat information hur Xenical verkar och dess biverkningar.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till Läkemedelsförmånsnämnden framhållit att fetma är en riskfaktor för flera allvarliga sjukdomar. En läkemedelsbehandling som långvarigt motverkar fetma och fetmarelaterad morbiditet skulle därför vara värdefull för sjukvården. Xenical har använts kliniskt under en längre tid och krav kan därför ställas på uppföljning av nyttan i klinisk användning. För att läkemedlet skall beviljas inträde i förmånen anser landstingen att företaget skall redovisa rekommenderad behandlingslängd och att en bestående vikt- och morbiditetsminskning efter avslutad kur skall kunna påvisas. Kostnad för behandling ska ställas i relation till vinster i form av visad morbiditetsminskning.

Överviktigas riksförbund har framfört sina synpunkter vid kontakter med LFN. Vidare har LFN inhämtat upplysningar från professor Stefan Rössner och leg.läkare Joanna Uddén, Överviktsenheten Huddinge sjukhus samt överläkare Jarl Torgersson, Sahlgrenska sjukhuset Göteborg.

SKÄLEN FÖR BESLUT

Systemet med läkemedelsförmåner vilar på att läkemedel betraktas som en del av hälso- och sjukvården. Läkemedel ingår därför i de samlade prioriteringarna inom området. Regeringen har i den proposition som ligger till grund för lagen om läkemedelsförmåner m.m. understrukit att det är angeläget att läkemedel i alla avseenden betraktas som en integrerad del av den samlade hälso- och sjukvården.

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. skall ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga

Kostnadseffektivitetsprincipen innebär att man vid valet mellan olika verksamhetsområden eller åtgärder eftersträvar en rimlig relation mellan kostnaderna i form av insatta resurser av olika slag och effekt mätt i förbättrad hälsa och höjd livskvalitet. Tillgängliga resurser skall användas där de gör bäst samlad nytta och kostnaden för en viss insats får vägas mot nyttan av insatsen jämfört med kostnad och nytta om resurserna används på annat sätt.

Fetma ökar insjuknandet i vissa följsjukdomar och påverkar livskvaliteten både fysiskt och psykiskt. Forskningen på området pekar på att många faktorer är inblandade i utvecklingen av fetma, bl.a. ärftliga, sociala, beteendemässiga och kulturella faktorer. Övervikt medför inte nödvändigtvis några hälsoproblem. Vid fetma, åtminstone före 65 års ålder, föreligger dock en klar ökning av risken för olika sjukdomar och förtida död. Risken ökar med stigande grad av fetma och speciellt vid bukfetma.

Behandling av fetma hos vuxna kan ske med olika metoder men utgör oftast en kombination av olika metoder som kostbehandling, behandling med lågenergikost, beteendeterapi, fysisk aktivitet och läkemedelsbehandling. Gemensamt för dessa behandlingar är att patienterna oftast återgår till sin ursprungliga vikt efter en tid som är olika lång beroende på terapi och patient.

Ett förändrat livsmönster är grundläggande för en effektiv viktnedgång men ett tillägg av läkemedelsbehandling ökar viktnedgången med i genomsnitt 2 - 5 kg utöver den som enbart kost och motion kan ge. I kliniska prövningar har en fjärdedel till en femtedel av dem som påbörjat läkemedelsbehandlingen gått ner minst 10 procent i vikt jämfört med hälften så många som behandlats med placebo.

Kirurgisk behandling kan vara aktuell vid svår fetma och endast då andra behandlingsförsök inte har gett resultat. Kirurgisk behandling av personer med svår fetma ger också större viktnedgång jämfört med icke-kirurgiska behandlingsmetoder. Att göra en strikt jämförelse mellan kirurgi och tablettbehandling är emellertid svårt då det finns många olika bakomliggande faktorer som påverkar valet mellan kirurgi och tablettbehandling, t.ex. riskfaktorer. Det finns även flera olika metoder för kirurgisk behandling och kostnaderna för dessa kan variera. Dessutom tillkommer här kostnader för vårdkonsumtion både före och efter operation.

Företaget har jämfört kostnadseffektiviteten i behandling av vuxna feta personer när det gäller såväl icke-diabetiker som personer med typ 2-diabetes. I typfallet är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, så kallat QALY, 181 000 för icke-diabetikerna. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för typ 2-diabetikerna beräknades till 122 000 kronor i typfallet.

Företaget har dessutom refererat till två andra publicerade studier över Xenicals kostnadseffektivitet. Den ena är en holländsk studie baserad på feta patienter med typ2-diabetes (Lamotte M et al "A health economic model to assess the long-term effects and cost-effectiveness of orlistat in obese type 2 diabetic patients" *Diabetes Care* 2002; 25:303). Den andra är en brittisk studie över feta patienter i allmänhet (Foxcroft DR & Milne R "Orlistat for the treatment of obesity: rapid review and cost-effectiveness model" *Obesity Review* 2000; 1:121).

Beroende på att följsjukdomar medräknats är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår låg i den nederländska studien. I den brittiska studien är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår hög. En förklaring till detta kan vara att analysen inte följer indikationen. Den brittiska studien beaktar inte några villkor för behandling som innebär att patienterna skall ha gått ned i vikt före behandlingsstart eller tas ur behandling om de inte går ned i vikt tre månader efter behandlingsstart.

Läkemedelsförmånsnämnden gör följande bedömning.

Det underlag som företaget har presenterat tyder på att behandling med Xenical och kalorireducerad kost är kostnadseffektiv jämfört med enbart kalorireducerad kost. Läkemedelsförmånsnämnden anser därför att mycket talar för att behandling med Xenical tillsammans med kalorireducerad kost uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. och att Xenical därför bör ingå i läkemedelsförmånerna.

Redan i den godkända indikationen finns som nämnts specifika villkor för hur Xenical skall förskrivas. Xenical är indicerat för behandling av obesa (feta) patienter ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) eller överviktiga patienter ($BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$) med samtidiga riskfaktorer, i kombination med en måttligt kalorireducerad diet. Behandling med orlistat bör endast påbörjas om enbart diet tidigare har givit en viktminskning på minst 2,5 kg under en period av fyra på varandra följande veckor. Behandling med orlistat bör avbrytas efter 12 veckor om patienterna inte har lyckats gå ner minst 5 procent av den kroppsvikt som uppmättes innan behandling med orlistat påbörjades.

Läkemedelsförmånsnämnden har som sin uppgift att se till att användningen av ett läkemedel är kostnadseffektiv, dvs. att kostnaden står i rimlig relation till den hälsovinst som kan förväntas vid användningen av läkemedlet. Det är viktigt att de individer som har störst behov av Xenical får det subventionerat. Nämnden kan därför använda sig av möjligheten att enligt 11 § i lagen besluta om subvention enbart för vissa användningsområden eller ställa upp andra särskilda begränsande villkor.

Risken för olika sjukdomar och förtida död ökar med stigande grad av fetma och speciellt vid bukfetma. Fetma är den viktigaste riskfaktorn för typ 2-diabetes och en starkt bidragande orsak till ökningen av denna typ av diabetes. För den som redan drabbats av typ 2-diabetes visar också utredningen att användningen av läkemedlet är kostnadseffektiv vid behandling av överviktiga patienter med BMI 28 kg/m² och däröver. Xenical bör därför ingå i läkemedelsförmånerna vid behandling av patienter som har diabetes typ 2.

När det gäller behandlingen av fetma hos övriga patienter kan Läkemedelsförmånsnämnden emellertid konstatera att BMI-måttet enligt SBU-rapporten har vissa brister. Det tar inte hänsyn till den relativa andelen av fett och muskler och inte heller till hur fettet är fördelat i kroppen. Senare års forskning har visat att riskerna för fetmarelaterade sjukdomar är högre när fettmassan är lokaliserad till bålen och till fettdepåer inne i buken.

Patienter som erhöll dispenser när Xenical togs ur rabattsystemet hade ett BMI runt 50 kg/m². Vid ett BMI runt 40 kg/m² krävdes för dispens att det också fanns bakomliggande komplikationer. Orsaken till sådan dispens kunde vara t.ex. att patienten var förhindrad att motionera. En annan orsak kunde vara att patienten inte kunde opereras på grund av sin fetma.

Läkemedelsförmånsnämnden har också erfarit att flera länder som subventionerar Xenical uppställer krav på högre BMI än som anges i den godkända indikationen.

Mot denna bakgrund anser Läkemedelsförmånsnämnden att det är motiverat att iaktta en viss försiktighet när det gäller villkoren för att Xenical generellt skall subventioneras. Nämnden bedömer att det finns grund för att skärpa kraven för subvention i förhållande till vad som anges i indikationen för den som inte lider av diabetes typ 2. Nämnden anser att förskrivningen av läkemedlet inom förmånerna bör begränsas till patienter med ett BMI på 35 kg/m² eller däröver. Även vid detta BMI-mått är förutsättningen att förskrivning sker enligt de villkor för behandling som i övrigt anges i den godkända indikationen.

Läkemedelsförmånsnämnden finner således att Xenical skall ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av överviktiga patienter som har ett BMI på minst 28 kg/m² och som lider av diabetes av typ 2. I övrigt skall läkemedlet ingå i förmånerna endast för dem som har ett BMI på minst 35 kg/m². Priset fastställs i enlighet med ansökan.

Beslutet grundas på den bestämda förutsättningen att indikationerna i övrigt följs av förskrivarna. För att bidra till att villkoren följs åläggs företaget att i sin marknadsföring informera om villkoren för detta beslut. Det innebär att företaget vid sin marknadsföring noga redogör både för de villkor för behandlingen som anges i den godkända indikationen och för de avgränsningar av patientgrupperna som görs i detta beslut.

Det är vidare nödvändigt att följa upp hur läkemedlet används i den kliniska vardagen. På grund härav åläggs företaget också att senast den 1 juli 2005 för Läkemedelsförmånsnämnden redovisa en studie över förskrivningen under den tid som förflutit sedan detta beslut.

I detta beslut har deltagit f.d. generaldirektör Axel Edling, professor Per Carlsson, professor

Olof Edhag, docent Magnus Johannesson, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, professor Ann-Kathrine Granérus, professor Rune Dahlqvist, överläkare Michael Hoffman, f.d. statsråd Gertrud Sigurdsen och projektledare Christina Wahrolin. Föredragande har varit Kerstin Ranning Westin vid Läkemedelsförmånsnämnden.

Axel Edling
Ordförande

Kerstin Ranning Westin
Föredragande

Om beslutet helt eller delvis går sökanden emot kan det överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet skall ske skriftligen och ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Det skall ha kommit in till myndigheten inom tre veckor från den dag sökanden fick del av beslutet.