

SÖKANDE

Novo Nordisk Scandinavia AB
Box 50587
202 15 Malmö

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket avslår ansökan om att Saxenda, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

Novo Nordisk Scandinavia AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs enligt följande tabell.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Saxenda	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	6 mg/ml	15 ml	513490	2 375,82

Företaget har ansökt om en förmånsbegränsning i enlighet med följande.

Subventioneras endast som komplement till en hälsosam kost och ökad fysisk aktivitet för viktkontroll hos ungdomar från 12 fram till och med 17 års ålder med obesitas (BMI motsvarande ≥ 35 kg/m² för vuxna enligt internationella gränsvärden) och kroppsvikt över 60 kg och endast vid förskrivning av specialist inom barn- och ungdomsmedicin (på obesitasmottagning), eller annan förmånsbegränsning TLV finner lämplig.

UTREDNING I ÄRENDET

Saxenda är avsett som komplement till en hälsosam kost och ökad fysisk aktivitet för viktkontroll hos ungdomar från tolv års ålder med obesitas (BMI motsvarande ≥ 30 kg/m² för vuxna enligt internationella gränsvärden) och kroppsvikt över 60 kg. Behandlingen ska avbrytas efter tolv veckor om patienten inte har förlorat minst fyra procent av sin initiala BMI eller BMI z-poäng (även kallat BMI-SDS).

Saxenda innehåller substansen liraglutid och är en så kallad GLP-1-receptoragonist. När GLP-1-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. Saxenda administreras subkutant en gång per dag.

Socialstyrelsen har tagit fram nationella riktlinjer med rekommendationer om vård vid obesitas. Av rekommendationerna framgår att individuell anpassning av kost och matvanor, råd om fysisk aktivitet och stillasittande samt stöd för att genomföra och upprätthålla de beteendeförändringar som behövs, ingår i behandlingen. Vidare framgår att för äldre barn kan läkemedel (från 12 år) eller kirurgi (från 15 år) ge större effekt på vikt och hälsa, men på grund av risken för biverkningar eller komplikationer är detta endast aktuellt för en mindre grupp.

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.

Företaget har kommit in med den kliniska studie SCALE-Teens som underlag för behandlingseffekt av Saxenda hos ungdomar. Studien visar att Saxenda minskar BMI-SDS, BMI och kroppsvikt hos ungdomar med obesitas under en behandlingstid på 56 veckor. Andelen patienter som uppnådde en minskning av BMI på minst fem procent eller minst tio

491/2023

procent efter 56 veckors behandling var större hos patienter som behandlades med Saxenda jämfört med patienter som behandlades med placebo. Efter avslutad behandling ökar BMI-SDS i båda armarna och vid vecka 82 ses ingen signifikant skillnad i BMI-SDS mellan behandlings- och placeboarmen. I studien tillämpades inte den stoppregel som indikationen föreskriver och som innebär att behandling med Saxenda ska avbrytas om patienten inte har förlorat minst fyra procent av sin initiala BMI eller BMI-SDS efter tolv veckor.

Vidare har företaget kommit in med en post-hoc analys av SCALE-Teens studien som genomfördes i syfte att identifiera karaktäristiska som skulle kunna förutspå vilka ungdomar som kommer uppnå minst fem procent och minst tio procents minskning av BMI vid vecka 56 med liraglutidbehandling. Analysen visade att det inte var någon skillnad i baslinjekaraktäristika hos patienter som uppnådde minst fem procent och minst tio procent minskning av BMI jämfört med patienter som inte uppnådde samma procentuella minskning av BMI vid vecka 56.

Post-hoc analysen av SCALE-Teens visade också att effekten av liraglutid är bättre hos "early responders", det vill säga patienter som uppnådde minst fyra procent BMI- eller viktnedgång efter 16 veckors behandling (fyra veckors titrering plus tolv veckor med underhållsdos), jämfört med den totala studiepopulationen som fick liraglutid avseende minskning av BMI och kroppsvikt.

Det framgår inte av produktresumén eller av behandlingsriktlinjer hur länge behandling med Saxenda bör pågå hos de patienter som uppnått den viktnedgång som indikationen kräver efter tolv veckor. 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.

Den kliniska studien SCALE Obesity and Prediabetes som utvärderar effekten av liraglutid hos vuxna patienter har visat att patienter som svarar tillfredsställande på behandling och fortsätter behandlas i tre år med Saxenda bibehåller sin viktnedgång under behandlingstiden. TLV:s kliniska expert anger att studier visar att övervikten återkommer efter det att man slutar behandlas med liraglutid och att behandling med Saxenda således kommer vara kontinuerlig under många år.

Företaget har kommit in med en rapport för att påvisa effekten av en tillfällig viktnedgång under behandlingstiden på överviktsrelaterade komplikationer efter avslutad behandling. 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. I rapporten observerades att patienter som hade uppnått minst fem procent viktnedgång efter obesitasbehandling som barn och ungdomar hade en minskad risk för att i tidig vuxen ålder utveckla viktrelaterade komplikationer jämfört med barn och ungdomar som hade en oförändrad vikt (plus minus fem procent) under behandlingstiden.

Ansökt pris för en förpackning av Saxenda är 2 469,59 kronor (AUP). Vid underhållsdosering (3 mg/dag) uppgår läkemedelskostnaden per patient och år till cirka 30 047 kronor. Till detta tillkommer en daglig kostnad för en nål på 0,69 kronor, vilket ger en behandlingstid på cirka 30 299 kronor per patient och år.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsnyttoanalys där behandling med Saxenda jämförs mot inget tillägg till standardbehandling

491/2023

(levnadsvanebehandling med råd om kost och motion). Den analyserade patientpopulationen är barn och ungdomar 12–18 år med obesitas (BMI motsvarande ≥ 35 kg/m² för vuxna enligt internationella gränsvärden) och kroppsvikt över 60 kg. I företags analys jämförs effekten under de första 56 veckorna för early responders i Saxenda armen med effekten för samtliga patienter i jämförelsearmen. För vecka 57–82 baseras effektdata på samtliga patienter i båda armarna som randomiserades i den kliniska studien.

Företags analys utgår från att läkemedelsbehandling med Saxenda pågår i 56 veckor. Behandling med Saxenda antas sänka risken för viktrelaterade komplikationer som uppkommer efter avslutad behandling. Sänkta risker för viktrelaterade komplikationer leder enligt företaget till besparingar av vårdresurser samt bättre överlevnad och livskvalitet för patienter.

Vidare menar företaget att varje enhets minskning i BMI innebär en livskvalitetsförbättring. Ingen signifikant skillnad i livskvalitet kunde uppmätas mellan Saxenda- 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. Resultaten i studierna visade att en enhets minskning i BMI resulterar i en livskvalitetsförbättring med 0,010 respektive 0,0166 kvalitetsjusterade levnadsår.

Företaget presenterar två grundscenarier där kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till 426 836 kronor respektive 641 959 kronor. Skillnaden i de två grundscenarierna är antagandet om vilken livskvalitetsvinst som är associerad med en minskning i BMI med en enhet.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att 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.

I förarbetena till förmånslagen 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

491/2023

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. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

TLV gör följande bedömning

Svårighetsgrad

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

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).

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 i likhet med företaget, att inget tillägg till standardbehandling (råd om kost och motion) är relevant jämförelsealternativ.

Klinisk effekt

Med stöd av den kliniska studien SCALE-Teens bedömer TLV att effekten av Saxenda vid behandling av ungdomar med obesitas är bättre jämfört med inget tillägg till levnadsvanebehandling avseende minskning av BMI-SDS, BMI och kroppsvikt under behandlingstiden. Vidare bedömer TLV att effekten av liraglutid är bättre hos "early responders" jämfört med den totala studiepopulationen som fick liraglutid.

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.

491/2023

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.

Hälsoekonomi

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 i sitt grundscenario beräknat den kliniska effekten för samtliga patienter som randomiserades vid studiens början.

Läkemedelskostnaden inkluderas för samtliga patienter under de första sexton behandlingsveckorna. Därefter inkluderas enbart läkemedelskostnader för den andel patienter som uppnått minst fyra procent minskning av BMI eller BMI-SDS (early responders).

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.

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

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.

TLV bedömer att det inte går att utesluta att behandling med Saxenda kommer att pågå under lång tid. Detta 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 viktnedgång under behandlingstiden. Eftersom aktuell ansökan avser ungdomar i åldern 12–18 år konstaterar TLV att maximalt antal år som Saxenda kan subventioneras är sex år. I TLV:s analys antas därför att den genomsnittliga behandlingens längden uppgår till tre år.

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Saxenda för den patientgrupp ansökan omfattar, ungdomar med obesitas grad II (BMI motsvarande ≥ 35 kg/m² för vuxna enligt internationella gränsvärden) jämfört med inget tillägg till standardbehandling till cirka 1,3 miljoner kronor. I TLV:s grundscenario 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.

491/2023

Annan förmånsbegränsning

Utöver den förmånsbegränsning som framgår av ansökan har företaget anfört att TLV bör överväga att besluta om annan förmånsbegränsning, till exempel ungdomar med BMI motsvarande $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, eventuellt förenat med ytterligare villkor.

Utgångspunkten enligt förmånslagen är att läkemedlet som sådant ska subventioneras, så kallad generell subvention. Om det finns särskilda skäl får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i förmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning). Enligt förarbetena kan ett sådant beslut bli aktuellt om det finns flera användningsområden godkända för ett visst läkemedel och det finns stora skillnader mellan dessa i fråga om t.ex. kostnadseffektivitet (prop. 2001/02:63 s. 37 f. och 91). I situationer där det finns vägande skäl för att koppla subventionen till en viss avgränsad patientgrupp kan detta enligt förarbetena utformas som ett villkor (a. prop. s. 39 och 92).

Utifrån befintligt underlag i ärendet och företagens ansökta pris för Saxenda har TLV inte funnit tillräckliga skäl att närmare utreda annan förmånsbegränsning utöver den som framgår av företagens ansökan.

Samlad bedömning

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

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), förbundsordförande Elisabeth Wallenius, överläkaren/professorn Eva Swahn, överläkaren Inge Eriksson, överläkaren Margareta Berglund Rödén, avdelningschefen Magnus Thyberg, universitetslektorn Martin Henriksson, professorn Sofia Kälvemark Sporrang. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Sarah Lindbo. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Ines Masinovic och seniora juristen Elin Borg deltagit.

Staffan Bengtsson

Sarah Lindbo

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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