

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Saxenda (liraglutid)

Utvärderad indikation

Saxenda är indicerat som ett komplement till minskat kaloriintag och ökad fysisk aktivitet för viktkontroll hos vuxna patienter med ett initialt BMI (Body Mass Index) på

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (fetma), eller
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ till $< 30 \text{ kg/m}^2$ (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.

Förslag till beslut

Avslag

Översikt

Produkten	
Varumärke	Saxenda
Aktiv substans	liraglutid
ATC-kod	A10BJ02
Beredningsform	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Företag	Novo Nordisk
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2020-10-20
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Övervikt och fetma
Sjukdomens svårighetsgrad	Medelhög för patienter inom föreslagen subventionsbegränsning
Relevant jämförelsealternativ	Ingen tilläggsbehandling till kost och motion.
Antal patienter i Sverige	Över [.....] enligt den godkända indikationen
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[.....]
Terapiområdets omsättning per år	11,9 miljoner kronor (de senaste 12 månaderna) försäljning av orlistat

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Saxenda	6 mg/ml	Förfylld penna, 5 st	1 583,88	1 661,81

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofia Johansson (medicinsk utredare), Nathalie Eckard och Jien Long (hälsoekonomer) och Elin Borg (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 beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Peter Loogna, specialistläkare på Sophiahemmet, Mats Eliasson, överläkare på medicinkliniken, Sunderby sjukhus och adjungerad professor, Umeå universitet. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1181/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Avslag**

- Övervikt och fetma innebär en ökad risk att drabbas av medicinska komplikationer, försämrad livskvalitet och död. Riskerna ökar med ökande övervikt.
- Saxenda innehåller substansen liraglutid och är en så kallad GLP-1-receptoragonist. Substansen finns inom läkemedelsförmånerna i en lägre styrka under varumärket Victoza med indikation för patienter med typ 2-diabetes. Saxenda administreras subkutant en gång per dag.
- Saxenda är indicerat som komplement till minskat kaloriintag och ökad fysisk aktivitet för viktkontroll hos vuxna med BMI ≥ 30 (fetma) eller med BMI ≥ 27 (övervikt) vid förekomst av minst en viktrelaterad följsjukdom (komorbiditet) såsom prediabetes, typ 2-diabetes, högt blodtryck, blodfettstrubbningar eller obstruktiv sömnapné. Behandlingen ska avbrytas efter 12 veckor om patienten inte har förlorat minst 5 procent av sin initiala kroppsvikt.
- Företaget har ansökt om att Saxenda ska beviljas subvention med begränsning till patienter med BMI ≥ 35 med minst två viktrelaterade komorbiditeter som först har prövat orlistat eller då orlistat inte är lämpligt.
- För denna patientpopulation bedömer TLV att svårighetsgraden är medelhög.
- För patienter som omfattas av den begränsade subventionen som företaget sökt för är inget tillägg till standardbehandling (råd om kost och motion) relevant jämförelsealternativ.
- Kliniska studier visar att Saxenda har en kliniskt relevant effekt på viktnedgång och blodtryck. Hos patienter med prediabetes eller typ 2-diabetes har Saxenda även en kliniskt relevant effekt på glykemisk kontroll. I en långtidsuppföljning på tre år utvecklade färre patienter med prediabetes som behandlades med Saxenda typ 2-diabetes jämfört med de som behandlades med placebo.
- Det framgår inte av produktresumén eller av behandlingsriktlinjer hur länge behandling med Saxenda bör pågå. TLV bedömer med stöd av kliniska expertutlåtanden att det är rimligt att utgå från en behandlingstid på ett till två år. Detta är dock ett osäkert antagande. Vidare är det inte dokumenterat hur vikten utvecklas när behandling med Saxenda avslutas.
- TLV konstaterar att det på populationsnivå finns ett samband mellan ett förhöjt BMI och ökad risk att utveckla typ 2-diabetes, hjärt- kärlhändelser samt livmoderkroppscancer (endometrialcancer). TLV bedömer dock att det saknas evidens för att en temporär vikt-nedgång under ett till två år innebär en minskad risk för att utveckla livmoderkroppscancer.
- Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där behandling med Saxenda i tillägg till standardbehandling jämförs med endast standardbehandling för patienter med BMI ≥ 30 (fetma) och två eller fler komorbiditeter när orlistat inte kan användas, eller till patienter som har avslutat behandling med orlistat på grund av otillräcklig effekt eller biverkningar.
- Ansökt pris för Saxenda är 1 661,81 kronor per förpackning (AUP) vilket motsvarar en läkemedelskostnad på cirka 55 kronor per dag. Till detta tillkommer en daglig kostnad för nål på 0,69 kronor, vilket ger en behandlingstid på 20 471 kronor per år.

- Enligt företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 206 000 kronor utan indirekta kostnader.
- Företagets antagande om en gradvis återgång till patientens initiala vikt efter avslutad behandling under fyra år bedöms av TLV inte vara rimlig. I TLV:s analyser antas i stället, i likhet med tidigare utredningar om läkemedel mot fetma (dnr 2995/2016 och 2402/2019), att ett års gradvis återgång till initial vikt efter avslutad behandling är en rimlig utgångspunkt.
- Företagets modell innefattar även ett antal skattningar av risken att utveckla viktrelaterade följsjukdomar. TLV har utfört flera känslighetsanalyser för att visa hur dessa skattningar påverkar resultatet. Analyserna visar att risken att utveckla livmoderkroppscancer är det som främst driver resultatet i modellen. Eftersom det saknas evidens för en koppling mellan viktminskning som resultat av behandling med Saxenda och minskad risk för livmoderkroppscancer, bedömer TLV att nyttan i form av vunna levnadsår är överskattad i företagets hälsoekonomiska analys.
- TLV bedömer att det finns stora osäkerheter kring behandlingens längd, hur patientgruppen är sammansatt med avseende på hur många som har normala blodsockervärden respektive prediabetes eller typ 2-diabetes, samt vilken hälsorelaterad nytta en kortvarig viktminskning på ett till två år ger upphov till. Därtill finns en osäkerhet kring om rätt patienter kommer att få behandling inom förmånerna, det vill säga att den föreslagna subventionsbegränsningen följs. Det saknas register där patienters BMI i kombination med läkemedelsbehandling kan följas upp.
- Enligt TLV:s analyser för Saxenda, där flera osäkra antaganden varierar, ligger kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) som tillägg till standardbehandling över 600 000 kronor.
- Sammantaget bedömer TLV att osäkerheterna i den hälsoekonomiska modellen är mycket stora.
- TLV bedömer att kostnaden för användning för Saxenda inte är rimlig i förhållande till den nytta som behandlingen ger. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmanlagen inte är uppfyllda för att Saxenda ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför avslås.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Övervikt och fetma	1
2.2	Läkemedlet	3
2.3	Behandling och svårighetsgrad	4
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
3	Hälsoekonomi	13
3.1	Effektmått	15
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	19
4	Resultat	21
4.1	Företagets grundscenario	21
4.2	TLV:s analyser	23
4.3	Företagets föreslagna begränsning	25
4.4	Budgetpåverkan	27
4.5	Samlad bedömning av resultaten	27
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	29
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder	29
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	29
6	Regler och praxis.....	30
6.1	Den etiska plattformen.....	30
6.2	Författningstext m.m.	30
6.3	Praxis.....	30
7	Sammanvägning.....	31
8	Referenser.....	33
	Bilagor	36
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	36

1 Bakgrund

Företaget har tidigare ansökt om subvention för Saxenda vid två tillfällen, år 2015 (dnr 4027/2015) och år 2016 (dnr 2995/2016). Företaget valde att dra tillbaka ansökan vid båda tillfällena då TLV gick mot avslag.

I nuvarande ansökan (dnr 1181/2020) har företaget ansökt om ett lägre pris än i tidigare ansökningar. Företaget söker i denna ansökan om subvention för en begränsad patientpopulation. Företaget har lämnat in två förslag på begränsningar. Det första förslaget är:

Subventioneras endast för patienter med BMI ≥ 30 med minst två komorbiditeter. Ska endast subventioneras när orlistat inte kan användas, eller för patienter som tidigare har behandlats med orlistat men avslutat behandlingen på grund av bristande effekt eller biverkningar.

Företagets andra förslag på begränsning är:

Subventioneras endast för patienter med BMI ≥ 35 med minst två viktrelaterade komorbiditeter som först har prövat orlistat eller då orlistat inte är lämpligt. Subventioneras endast vid förskrivning av eller i samråd med endokrinolog eller läkare verksam vid klinik specialiserad på behandling av obesitas.

Företagets båda förslag till begränsning diskuteras i stycke 4.3.

2 Medicinskt underlag

2.1 Övervikt och fetma

World Health Organization, WHO, definierar övervikt och fetma 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. Både ärftlighet och miljö påverkar sjukdomsutvecklingen [1].

Övervikt och fetma är ett globalt växande folkhälsoproblem som för individerna innebär en ökad risk att drabbas av medicinska komplikationer, försämrad livskvalitet och död [1, 2]. Exempel på överviktsrelaterade sjukdomar är bland andra typ 2-diabetes, hjärt- kärlsjukdom, sömnapné, ledsjukdomar och cancer. Förutom de fysiska problemen är fetma även kopplat till ett socialt stigma som kan leda till utsatthet och social isolering [2].

Förekomsten av övervikt i Sverige har de senaste åren legat relativt stilla omkring 50 procent av den vuxna befolkningen (16 år eller äldre), medan andelen med fetma (BMI ≥ 30) har ökat från 11 procent år 2004 till 16 procent år 2018 [3]. Detta betyder att över 1 miljon av den svenska vuxna befolkningen idag beräknas ha fetma. Ohälsa relaterat till fetma kostar enligt Folkhälsomyndigheten samhället 70 miljarder kronor per år [3].

Body Mass Index, BMI, är ett mått på relationen mellan kroppsvikt och kroppslängd och används för att definiera övervikt och fetma. BMI beräknas genom att dividera kroppsvikten (kg) med längden i kvadrat (m^2). Se Tabell 1 nedan hur övervikt och fetma klassificeras i BMI-intervall. Både risken för komorbiditet och död ökar med ökande BMI [1, 4]. BMI kan vara missvisande för vissa grupper med otypisk muskelmassa, så som elitidrottare och äldre personer. BMI är dock lätt att räkna ut och ett vedertaget mått för att uppskatta övervikt och fetma.

Tabell 1 BMI, definition av övervikt och fetmaBMI (kg/m ²)	Klassificering
18,5 - 24,9	Normalvikt
25,0 - 29,9	Övervikt
≥ 30	Fetma
	Undergrupp
30–34,9	Fetma, grad 1
35–39,9	Svår fetma (Fetma grad 2)
≥ 40	Extrem fetma (Fetma grad 3)

Källor: [2, 5]

2.1.1 Följsjukdom vid övervikt och fetma

Vid fetma föreligger en kraftigt ökad risk (mer än 3 gånger) för typ 2-diabetes, hypertoni, dyslipidemi, fettlever, insulinresistens, gallsten, sömnapné syndrom och psykosociala problem. En måttligt ökad risk ses för olika former av hjärt- kärlsjukdom, en del cancerformer och artrosförändringar i vikt bärande leder [2].

Fetma är också relaterat till psykisk ohälsa, till smärta i rörelseapparaten och är en vanlig orsak till att individer inte är i aktivt arbete. Livskvaliteten försämras med ökad vikt och är ofta mycket låg vid extrem fetma (BMI ≥40), den kan förbättras avsevärt vid vikt nedgång [2].

Prediabetes

Prediabetes innebär en blodsockernivå som ligger över det normala, men som ändå inte är så högt att det diagnosticeras som diabetes. Förekomsten av prediabetes är starkt kopplad till övervikt. Prediabetes ökar i sin tur risken för att utveckla typ 2-diabetes, och medför även i sig självt en risk för samma följsjukdomar som vid typ 2-diabetes, såsom hjärt-kärlsjukdom och mikrovaskulära sjukdomar som neuropati (nervskador) och retinopati (ögonsjukdomar). Den årliga risken att utveckla typ 2-diabetes hos patienter med prediabetes har uppskattats till omkring 5 till 10 procent, och i en amerikansk studie utvecklade omkring 70 procent av alla med prediabetes förr eller senare typ 2-diabetes [6].

Prediabetes och dysglykemi definieras på olika sätt av olika organisationer. WHO:s definition är att ha något av [7]:

- a) förhöjt fastglukosvärde, 6,1-6,9 mmol/l ("Impaired fasting glucose", IFG), eller;
- b) nedsatt glukostolerans (IGT)¹.

Enligt den amerikanska definitionen som fastställts av American Diabetes Association (och som används i studierna på Saxenda) är definitionen att ha något av [8]:

- a) fastglukos 5,6-6,9 mmol/l, eller;
- b) nedsatt glukostolerans (IGT, samma gränser som WHO), eller;
- c) HbA1c (glykosylerat hemoglobin) mellan 5,7-6,4 procent (IHG).

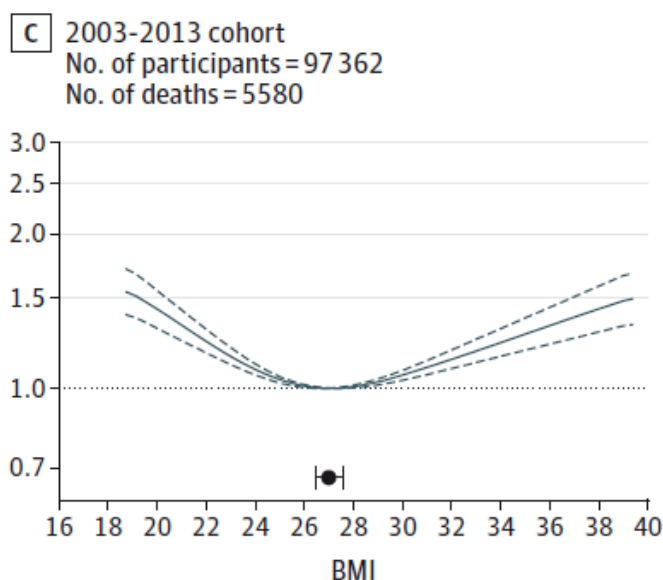
HbA1c är en biomarkör som avspeglar den genomsnittliga glukosnivån under sex till tio veckor och mäts i enheten mmol per mol eller i procent. I följande text används termen "normala blodsockervärden" för att hänvisa till när patienten har normala värden för samtliga dessa kriterier.

2.1.2 Risk för dödlighet vid övervikt och fetma

Riskerna för viktrelaterade följsjukdomar (komorbiditeter) och död ökar med stigande BMI, vilket har visats i en rad stora registerstudier, både prospektiva och retrospektiva (till exempel

¹ Definierat som ett tvåtimmars glukosbelastningstest på 7,8 – 11,0 mmol/l

[4, 9], se Figur 1. Risken med fetma varierar beroende på komorbiditet och andra livsstilsfaktorer som exempelvis rökning. Den största relativa risken för dödlighet kopplad till fetma har de som inte röker och är friska i övrigt [4]. Den största delen av den ökade mortalitetsrisken orsakas av ökad hjärt- kärlsjukdom [9].



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

Hasardkvoter med 95 % konfidensintervall för risken för död oavsett orsak i relation till kroppsmasseindex (BMI). Resultatet är multivariat justerat för ålder, rökning, alkoholfvanor, inkomst med mera. Deltagarna var 20-100 år och slumpvis utvalda ur det danska folkbokföringsregistret [9].

2.2 Läkemedlet

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

Saxenda fick ett centralt marknadsgodkännande den 23 mars 2015.

2.2.1 Indikation

Saxenda är indicerat som ett komplement till minskat kaloriintag och ökad fysisk aktivitet för viktkontroll hos vuxna patienter med ett initialt BMI (Body Mass Index) på

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (fetma), eller
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ till $< 30 \text{ kg/m}^2$ (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 procent av sin initiala kroppsvikt.

2.2.2 Verkningsmekanism

Substansen liraglutid hör till gruppen inkretinläkemedel. Inkretiner är hormoner i tarmen som frisätts vid matintag. Liraglutid är en så kallad glukagon-lik peptid-1 (GLP-1) analog, vilken är 97 procent lik kroppseget GLP-1. Substansen binder till och aktiverar GLP-1 receptorn. När receptorn aktiveras ökar utsöndringen av hormonet insulin samtidigt som utsöndringen av hormonet glukagon minskar. Båda dessa mekanismer är glukosberoende och sker naturligt vid intag av föda. 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.

2.2.3 Dosering/administrering

Startdosen av Saxenda är 0,6 mg dagligen. Dosen ökas därefter till 3,0 mg 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 12 veckor om patienten inte har förlorat minst 5 procent av sin initiala kroppsvikt.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas nationella riktlinjer specifikt för behandling vid fetma. Däremot gav Socialstyrelsen 2018 ut "Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor". Där tas fetma upp som en av de riskfaktorer som gör det särskilt angeläget att vården går in med stöd till förändrade levnadsvanor [10].

Syftet med behandling av övervikt och fetma är att förbättra hälsan och minska risken för fetmarelaterad sjukdom. Omfattande studier har visat att livsstilsintervention med måttlig vikt-nedgång kan fördröja insjuknandet i typ 2-diabetes, ha gynnsam effekt på flera andra viktrelaterade följsjukdomar samt bidra till förbättrad livskvalitet. Hos många patienter med typ 2-diabetes går sjukdomen i remission. Även fysisk aktivitet minskar risken för förtida död och viktrelaterade följsjukdomar [10].

De flesta vuxna med fetma kan gå ner i vikt under en kort till medellång period. Svårigheten är att långsiktigt bibehålla en reducerad kroppsvikt. Behandling av övervikt och fetma sker framförallt icke-farmakologiskt genom rådgivning syftande till livsstilsförändringar avseende kost och motion, men även med tillägg av farmakologisk behandling och kirurgi [5]. Med icke-kirurgisk behandling kan vikten minskas cirka fem procent på ett till två års sikt, men vanligen leder det inte till någon bestående vikt-nedgång [11].

För patienter med övervikt och fetma utgörs standardbehandling av råd om kost och motion. I Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor rekommenderas rådgivning avseende kost och fysisk aktivitet i form av samtal i mer eller mindre strukturerade former. I vissa av åtgärderna ingår fysisk aktivitet på recept eller stegräknare som komplement till samtalet [10]. Socialstyrelsen rekommenderar kvalificerat rådgivande samtal för att motivera en livsstilsförändring. Socialstyrelsen konstaterar att dessa åtgärder är kostnadseffektiva men att de har införts i varierande grad i de olika landstingen [10].

Diabetiker har generellt en mindre och långsammare effekt av vikt-reducerande behandling. Detta beror delvis på att behandling blodglukossänkande läkemedel har en tendens att öka vikten snarare än att minska den. Eftersom vikt-nedgång är önskvärt utifrån dess positiva effekter på såväl högt blodglukos, högt blodtryck som höga blodfetter är detta en stor utmaning i diabetesvården [11].

Läkemedelsbehandling

De europeiska behandlingsriktlinjerna rekommenderar farmakoterapi som tillägg till livsstilsförändring vid BMI ≥ 30 , eller BMI ≥ 27 och komorbiditet [12]. Detta är övergripande i linje med de tre i Sverige godkända preparatens indikationer. Förutom Saxenda finns i Sverige idag två typer av godkända läkemedel för behandling av övervikt och fetma, läkemedel innehållande

orlistat och Mysimba (naltrexon/bupropion). Av dessa ingår endast läkemedel innehållande orlistat i förmånerna.

Läkemedelsbehandling ger generellt omkring 3 till 5 kg större viktnedgång jämfört med placebo när den kombineras med förändrade levnadsvanor. Spridningen är dock mycket stor [13].

Orlistat

Läkemedel innehållande orlistat (finns som generika) är de enda läkemedel för behandling av övervikt och fetma som för närvarande ingår i läkemedelsförmånerna. Substansen orlistat blockerar enzymet lipas i tarmen vilket medför minskat upptag av fett ur kosten samt diarré, flatulens och även inkontinens vid intag av hög fetthalt i kosten. I praktiken en antabusliknande effekt på fettintag [14]. Den rekommenderade dosen 120 mg x 3 ger i genomsnitt en viktnedgång på 3 till 5 kg utöver placebo efter 3 månader. Effekten avtar sedan något och följs av ett nytt jämviktsläge efter något år. En metaanalys av fyra studier fann 2,3 kg viktnedgång efter 12 mån jämfört med placebo (95 procents konfidensintervall 3,0 till 1,7 kg) [2]. Kliniska studier av orlistat har också visat gynnsamma metabola effekter inklusive en förbättring av HbA1c [15]. Hos patienter med fetma i kombination med metabolt syndrom och/eller nedsatt glukostolerans ses förbättring av fasteinsulin, LDL- och HDL-kolesterol samt en reducerad risk att insjukna i typ 2-diabetes [2].

Orlistat är godkänt för behandling av obesa patienter BMI ≥ 30 , eller som är överviktiga (BMI ≥ 28) med samtida riskfaktorer i kombination med en måttligt kalorireducerad diet. Orlistat ingår i läkemedelsförmånerna med en begränsning till patienter med BMI > 35 , eller BMI > 28 med typ 2-diabetes.

Mysimba

Mysimba fick marknadsgodkännande i EU år 2015 och består av en kombination av substanserna naltrexon och bupropion, vilka båda primärt verkar genom påverkan på aptitregleringscentra i hjärnan [16]. I Läkemedelsverkets monografi över Mysimba bedömdes det vara ett "värdefullt tillskott" till behandlingen av fetma, trots måttlig effekt. Läkemedelsverket noterar att orlistat och Mysimba har olika verkningsmekanismer. De kan därför förväntas hjälpa olika patienter, samt att biverkningsprofilen är annorlunda. Detta var den primära anledningen till att Mysimba bedömdes utgöra ett tillskott till existerande behandling.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att det relevanta jämförelsealternativet är kost och motion. Eftersom rådgivning om kost och motion även ska ges till patienter som får Saxenda tolkar TLV detta som inget tillägg till råd om kost och motion. Valet av relevant jämförelsealternativ motiveras med att företaget föreslår att subventionen begränsas till patienter som inte kan ta orlistat, eller som avslutat behandling med orlistat.

TLV:s diskussion

Orlistat är den enda läkemedelsbehandling som ingår i läkemedelsförmånerna för indikationen fetma och övervikt. Mysimba har en högre läkemedelskostnad än orlistat. TLV har utrett om Mysimba bör ingå i läkemedelsförmånerna men fann att kostnaden för behandling med Mysimba inte var rimlig i förhållande till den hälsorelaterade nyttan (beslut i dnr 2402/2019).

För vissa patienter är biverkningarna av orlistat så besvärande att de avbryter behandlingen. Andra får inte tillräcklig effekt av orlistat. TLV har tidigare konstaterat att det finns ett behov av ytterligare alternativ för läkemedelsbehandling av övervikt och fetma då behandling med orlistat inte är effektiv eller patienten inte tolererar denna behandling (dnr 2402/2019).

TLV:s bedömning: För de patienter som tidigare behandlats med orlistat men avbrutit denna behandling på grund otillräcklig effekt eller biverkningar, eller när behandling med

orlistat inte är lämpligt, är inget tillägg till standardbehandling (råd om kost och motion) relevant jämförelsealternativ.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

Övervikt och fetma innebär en ökad risk för flera viktrelaterade komorbiditeter, såsom hjärt-kärlsjukdom och cancer. Personer med övervikt och fetma har också en överdödlighet jämfört med normalviktiga individer som inte går att relatera till någon av komorbiditeterna. Risken för viktrelaterade följsjukdomar och överdödlighet ökar med stigande vikt och BMI [2, 4, 9].

Övervikt och fetma innebär även ett psykiskt lidande för många patienter samt problem med rörelseapparaten, vilka båda direkt påverkar livskvaliteten och ofta påverkar möjligheterna att arbeta [2].

Då livskvalitetsförsämring, risken för komorbiditeter och död samtliga ökar med stigande BMI varierar svårighetsgraden för tillståndet övervikt och fetma för olika patientgrupper inom indikationen.

TLV har tidigare bedömt att svårighetsgraden för patienter med övervikt eller fetma utan komorbiditet på grupp-nivå är låg. För patienter med fetma (BMI ≥ 30) och minst en komorbiditet har svårighetsgraden bedömts vara medelhög på grupp-nivå.

TLV:s bedömning: För patienter med fetma (BMI ≥ 30) och minst en komorbiditet bedöms svårighetsgraden på grupp-nivå vara medelhög, det vill säga för båda förslagen till begränsad subvention.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Den kliniska effekten av liraglutid på vikt-nedgång har studerats i fyra fas III-studier. Studierna sammanfattas i Tabell 2.

Tabell 2 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Behandlingsar-mar	Studie-popu-lation	Utfall
SCALE Obesi-tas och predia-betes (Studie 1839) [17] Långtidsupp-följning [18]	Multicenter, multinationell, ran-domiserad, dubbelblind. Fas III. 56 veckor (patienter utan predi-abetes) 160 veckor (patienter med pre-diabetes) Grundbehandling: Kost- och motionsråd. Diet med energiunderskott på 500 kcal/dag	Placebo Liraglutid 3 mg	Totalt 3 731 pa-tienter med BMI ≥ 30 eller BMI ≥ 27 med ko-morbiditetsam-sjuklighet. Liraglutid: n=959 ej predia-betes, 1528 med prediabe-tes Placebo: n=487 ej prediabetes, 757 med predia-betes.	<u>Viktnedgång efter 56 veckor:</u> Placebo: -2,8 kg Liraglutid: -8,4 kg** 6 % i placebo och 2 % liraglutidgrup-pen utvecklade typ 2-diabetes un-der långtidsupp-följningen.
SCALE Be-varande (Studie 1923) [19]	Multicenter, randomiserad, Dubbelblind. Fas III.	Placebo Liraglutid 3 mg	422 patienter med BMI ≥ 30 eller BMI ≥ 27 med samsjuklig-hetkomorbiditet.	Patienter som be-handlades med li-raglutid minskade ytterligare 6 % i vikt, jämfört med

	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.			0,2 % i placebo-gruppen.***
SCALE Dia-betes (Studie 1922) [20]	Multicenter, randomiserad, Dubbelblind. Fas III 56 veckor +12 behandlingsfria veckor	Placebo Liraglutid 1,8 mg Liraglutid 3 mg	846 patienter med BMI \geq 27 med typ 2-dia-betes typ 2	<u>Vikt-nedgång efter 56 veckor:</u> Placebo -2,2 kg Liraglutid: 1,8 mg, -4,8 kg* (p=0,002) 3 mg -6,2 kg**
SCALE Sömnapné (Studie 3970) [21]	Multicenter, randomiserad, Dubbelblind. Fas III. Grundbehandling: Kost- och motionsråd. Diet med energiunderskott på 500 kcal/dag.	Placebo Liraglutid 3 mg	359 patienter med BMI \geq 30 och måttlig eller svår obstruktiv sömnapné	<u>Sömnapnéindex:</u> Placebo: -6,1 Liraglutid: -12,2 (p=0,015)

*) $p < 0,05$ vs placebo, **) $p < 0,001$ vs placebo. ***) $p < 0,0001$ vs placebo

SCALE Obesity och prediabetes (Studie 1839) [17]

Studien genomfördes i 27 länder i Europa, Afrika, Nord- och Sydamerika, Asien samt Australien. Totalt 3 731 patienter randomiserades i förhållandet 2:1 till antingen liraglutid 3,0 mg (n=2 487) eller placebo (n=1 244). Behandlingarna gavs som en subkutan injektion per dag. Primära effektmått var viktminskning och andel av patienterna som minskade minst 5 procent och mer än 10 procent av deras initiala kroppsvikt efter 56 veckors behandling. Inklusionskriterier i studien var vuxna med BMI \geq 30 kg/m² eller BMI \geq 27 kg/m² och samtidigt blodfetsrubningar eller högt blodtryck (behandlat eller obehandlat). Patienterna stratifierades utifrån prediabetes²-status samt om de hade BMI över eller under 30. Exklusionskriterier var typ 1- och typ 2-diabetes. Samtliga deltagare fick inför och under studietiden kost- och motionsråd samt instruktion om diet med energiunderskott på 500 kcal/dag.

Genomsnittligt BMI vid studiestarten var 38,3 och 97 procent av deltagarna hade BMI \geq 30 (33 procent hade BMI \geq 40). Prediabetes definierades utifrån en amerikansk definition. Denna skiljer sig något från definitionen som oftast används i Sverige (se stycke 2.1.1). Prediabetes enligt den amerikanska definitionen förekom hos 61 procent av studiedeltagarna vid studiestart.

Studieprogrammet på 56 veckor fullföljdes av 1789 patienter i liraglutidgruppen (71,9 procent) och 801 patienter i placebogruppen (64,4 procent). I liraglutidgruppen var det en större andel som avbröt studien på grund av biverkningar; 9,9 procent jämfört med 3,8 procent i placebogruppen.

Resultaten är beräknade på fullanalys-set, vilket omfattar samtliga patienter som randomiserades till någon av behandlingsarmarna, fick åtminstone en behandling och som medverkade vid minst ett mättillfälle efter baslinjemätningen. En mer konservativ analys där baslinjevärde inkluderades i analysen för de deltagare som inte hade något mätvärde efter påbörjad behandling visade att skillnaden i vikt-nedgång jämfört med placebo var 4,28 procent efter 56 veckor.

Efter 56 veckor hade patienterna i liraglutidgruppen enligt full-analysset i genomsnitt gått ner 5,6 kg mer än patienterna i placebogruppen. En större andel i liraglutidgruppen reducerade sin vikt med mer än 5 procent (63,2 procent jämfört med 27,1 procent i placebogruppen)

respektive mer än 10 procent (33,1 procent jämfört med 10,6 procent i placebogrupper). Reduktionen av BMI var 3,0 enheter i liraglutidgruppen jämfört med 1,0 enhet i placebogrupper. Samtliga primära effektmått var statistiskt signifikanta med p-värde < 0,001. Bland "early responders", det vill säga de som gått ner minst 5 procent efter 12 veckor var den genomsnittliga viktnedgången 9,3 procent efter 56 veckor.

Liraglutidgruppen hade också förbättrat övriga parametrar i högre utsträckning än placebogrupper (glykosylerat hemoglobin HbA1c, fasteblodssocker, fasteinsulin, blodtryck, kolesterolvärden och kardiovaskulära biomarkörer). Detsamma gällde den uppskattade hälsorelaterade livskvaliteten, mätt genom SF-36, IWQoL-Lite och TRIM-Weight.

Efter 56 veckors behandling hade 69,2 procent av de som hade prediabetes i liraglutidgruppen återgått till status icke-prediabetes medan motsvarande siffra i placebogrupper var 32,7 procent. För patienter med prediabetes hade liraglutidgruppen efter 56 veckor sänkt sitt IFG-värde med i genomsnitt 0,46 mmol/l (placebogrupper sänkte med 0,01 mmol/l).

Långtidsuppföljning prediabetiker [18]

Patienter som hade prediabetes i studien 1839 följdes upp i ytterligare två år efter de första 56 veckorna som beskrivits ovan (totalt 160 veckor). Av de ursprungligen 2 254 deltagare med prediabetes som randomiserades i 1839 studien fullföljde 791 deltagare (53 procent) av de som fick liraglutid och 337 (45 procent) i placebogruppern hela 3-årsuppföljningen. Alla deltagare fick rådgivning om livsstil (kost och motion) under hela studietiden.

Det primära utfallsmåttet var tid till att typ 2-diabetes utvecklades. Sekundära utfallsmått inkluderade andel som utvecklade typ 2-diabetes viktförändring, blodglukosvärden, kardiovaskulära utfallsmått, samt säkerhet under tre års behandling. Utvärdering av effektmått gjordes på full-analysset, det vill säga alla som hade värden från minst en tidpunkt efter att behandling hade initierats.

Efter 160 veckor hade 26 deltagare i liraglutidgruppen (2 procent) utvecklat typ 2-diabetes, medan 46 deltagare i placebogruppern (6 procent) hade gjort det. Utslaget på hela gruppen var den genomsnittliga tiden till utveckling av typ 2-diabetes 2,7 gånger längre i liraglutidgruppen jämfört med placebogruppern, motsvarande en riskminskning (hazard ratio) på 0,21 (p=0,0001). Flera känslighetsanalyser gjordes för att visa att exkludering av de patienter som inte fullföljt studien inte påverkade slutsatsen om en statistiskt signifikant skillnad i risk att utveckla typ 2-diabetes.

Behandling med liraglutid hade även gynnsamma effekter på reglering av blodsockernivån. I liraglutidgruppen hade 66 procent av deltagarna normala blodsockervärden vid 160 veckor, jämfört med 33 procent i placebogruppern (odds ratio 3,6 p < 0,0001). Även graden av insulinresistans, fasteinsulin, genomsnittligt HbA1c och fasteglukosvärden påverkades positivt. Blodtrycket var statistiskt signifikant lägre i liraglutidgruppen jämfört med placebo, medan påverkan på övriga kardiovaskulära och blodfetts-markörer var modesta.

Vikten gick långsamt upp i liraglutidgruppen under tvåårsuppföljningen och var vid 160 veckor i genomsnitt -7,3 procent från studiestarten, jämfört med -1,9 procent i placebogruppern. Viktminskningen från studiestart var fortfarande statistiskt signifikant jämfört med placebogruppern (motsvarande en skillnad på 4,3 procentenheter, p < 0,0001).

Efter behandlingstiden på 160 veckor vidtog en 12 veckor lång uppföljningsperiod utan behandling. Under denna period gick deltagarna i liraglutidgruppen upp omkring 2 procent av sin ursprungliga vikt, medan deltagarna i placebogruppern gick upp marginellt i vikt (skillnaden i vikt mellan grupperna var 3,2 procentenheter, p < 0,0001).

SCALE Sömnapné [21]

En randomiserad dubbelblind placebokontrollerad fas III-studie som genomfördes i USA och Kanada. Totalt randomiserades 359 patienter i förhållandet 1:1 till antingen liraglutid i dosen 3 mg (n=180), eller placebo (n=179). Behandlingarna gavs som en subkutan injektion per dag och behandlingstiden var 32 veckor. Inklusionskriterier var patienter med BMI ≥ 30 och måttlig eller svår sömnapné. Primärt effektmått var förändring i sömnapnéindex (apnea-hypopnea index, AHI). Viktförändring ingick som ett sekundärt effektmått.

Det genomsnittliga AHI-värdet för deltagarna var 49 vid studiestarten. Efter 32 veckor hade liraglutidgruppen en statistiskt signifikant lägre AHI än placebogruppen ($p=0,015$). EMA konstaterar i sin utvärdering att det inte är känt vad som kan räknas som en kliniskt relevant effekt i AHI. Viktreduceringen hos liraglutidgruppen var 5,7 procent (6,7 kg) medan den för placebogruppen var 1,6 procent (1,9 kg).

SCALE Diabetes (Studie 1922) [20]

Studien genomfördes på 126 kliniker i nio länder, där Sverige var ett av länderna. Totalt randomiserades 846 personer i förhållandet 2:1:1 till antingen liraglutid i dosen 3 mg (n=423), liraglutid i dosen 1,8 mg (n=211) eller placebo (n=210). Behandlingarna gavs som en subkutan injektion per dag och behandlingstiden var 56 veckor följt av en 12 veckors uppföljningsperiod. Inklusionskriterier i studien var vuxna med BMI ≥ 27 kg/m² diagnostiserade med typ 2-diabetes (HbA_{1c} 7,0-10,0%) och som behandlades antingen enbart med kost och motion eller med substanserna metformin, sulfonureider eller glitazoner (i monoterapi eller i kombinationsterapi). I genomsnitt hade deltagarna haft diabetes i cirka sju år.

Efter 56 veckor hade 49,8 procent av deltagarna i gruppen med liraglutid 3,0 mg förlorat minst 5 procent i vikt och 22,9 procent hade förlorat minst 10 procent i vikt. Motsvarande siffror för gruppen liraglutid 1,8 mg var 35,0 procent respektive 13,3 procent och för placebogruppen 13,5 procent respektive 4,2 procent. Bland "early responders", det vill säga de som gått ner minst 5 procent efter 12 veckor var den genomsnittliga viktneđgången 9,3 procent efter 56 veckor. För sekundära effektmått var värdena generellt sett bättre för liraglutidgrupperna än för placebo och resultaten var dosberoende.

Analys av den 12 veckor långa behandlingsfria uppföljningsperioden visar att patienter i gruppen med liraglutid 3 mg gick upp i genomsnitt omkring 2 kg under dessa 12 veckor. Detta motsvarar omkring en fjärdedel av den totala viktminskningen. Patienter i placebogruppen bibehöll sin viktreducering som uppnåts under de 56 behandlingsveckorna.

Biverkningar

I studierna har biverkningar genrellt sett förekommit i högre utsträckning bland de som behandlats med liraglutid jämfört med de som fått placebo. Biverkningsfrekvenserna har varit i storleksordningen 80 till 90 procent för liraglutidgrupperna och 60 till 85 procent för placebogrupperna. Vanligast förekommande har gastrointestinala biverkningar varit, såsom illamående, kräkningar, diarré och förstoppning. Majoriteten av biverkningarna har varit milda till måttliga och övergående (förekommit främst under de första behandlingsveckorna).

TLV:s diskussion

Saxendas kliniska effekt

Saxendas effekt på viktneđgång bedöms av EMA vara kliniskt relevant. EMA bedömer även att Saxenda har en kliniskt relevant gynnsam effekt på sänkning av blodtrycket för samtliga patienter samt på glykemisk kontroll hos patienter med prediabetes eller typ 2-diabetes. De två senare effekterna av Saxenda bedöms vara delvis oberoende av viktneđgången. TLV instämmer med dessa bedömningar.

Behandlingslängd

Studierna på Saxenda har varat i ett till tre år. Det framgår inte av produktresumén eller av behandlingsriktlinjer hur länge behandling med Saxenda bör pågå. En av TLV:s kliniska experter uppger att behandling troligtvis kommer att pågå i omkring nio till 12 månader. Den andra experten uppger att patienterna så småningom kommer att börja öka i vikt och att behandling då bör upphöra.

Enligt Saxendas indikation ska behandling med Saxenda avslutas om patienten inte uppnått en viktne­dgång på minst 5 procent av sin ursprungsvikt efter 12 veckors behandling. Enligt TLV:s kliniska experter är det troligt att denna begränsning hålls i relativt stor utsträckning i klinisk praxis, då vikten dels bör följas upp av förskrivaren, samt att det innebär en olägenhet för patienten att genomföra dagliga injektioner. TLV tolkar detta som att patienterna kommer att sakna motivation till att fortsätta denna behandling om effekten uteblir. Ett visst mått av att patienter fortsätter trots bristande effekt kan dock inte uteslutas.

Studiepopulationens överensstämmelse med en svensk population

Företagets hälsoekonomiska analys baseras i grundscenariot på studien 1839, det vill säga studien på patienter som var antingen normoglykemiska eller hade prediabetes. I denna studie var genomsnittligt BMI för patienterna 38. TLV:s kliniska experter uppskattar att genomsnittligt BMI för de som kommer att behandlas med Saxenda kommer vara mellan 30 till 40. Eftersom det är fler personer som lider av måttlig fetma (BMI 30 till 35) än av kraftig fetma (BMI \geq 35) [22] bedömer TLV att patienterna som behandlas med Saxenda i klinisk vardag skulle kunna ha ett lägre BMI i genomsnitt än vad de hade i studien 1839.

Enligt TLV:s expert och statistik från Socialstyrelsen över förskrivning av obesitasläkemedel stämmer ålders- och könsfördelningen i studien väl överens med hur obesitasläkemedel används i Sverige.

Prediabetes har i studien 1839 definierats enligt en amerikansk definition, som är mer omfattande än den som oftast används i Sverige. Detta innebär att personer som inte skulle bedömas ha prediabetes, utan vara normoglykemiska, i Sverige är inkluderade i denna grupp. Detta gör att nyttan som behandling med Saxenda skulle medföra för gruppen prediabetiker troligen inte är överskattad, eftersom prediabetiker har större nytta av behandling än normoglykemiska patienter.

I studien 1839 hade 61 procent av studiedeltagarna prediabetes. Det finns mycket lite information om hur stor andel av befolkningen med fetma som också har prediabetes eller typ 2-diabetes. Företaget uppger att en uppskattning kan vara att cirka 20 till 25 procent av de som omfattas av den föreslagna subventionen BMI \geq 30 har typ 2-diabetes, och att omkring dubbelt så många, det vill säga omkring 40 till 50 procent, har prediabetes. Enligt denna skattning skulle alltså omkring 25 till 40 procent vara normoglykemiska. TLV:s expert uppger att 60 till 75 procent av patienter med BMI \geq 30 skulle vara normoglykemiska, 20 till 30 procent skulle ha prediabetes och 5 till 10 procent skulle ha typ 2-diabetes. Det tyder på att andelen patienter som hade prediabetes av de som deltog i studien 1839 var större än den skulle vara i klinisk vardag.

Bland personer med BMI \geq 35 är andelen som har prediabetes betydligt högre än i gruppen med fetma som helhet. Enligt en studie som TLV:s kliniska expert hänvisar till så har omkring 25 procent i denna grupp typ 2-diabetes [23], vilket med samma fördelning mellan prediabetes och typ 2-diabetes skulle tyda på att omkring 50 procent skulle ha prediabetes. Andelen är troligtvis ytterligare större än så i patientgruppen med BMI \geq 35 och två komorbiditeter.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att de kliniska studierna har visat att Saxenda har en kliniskt relevant effekt på viktne­dgång och blodtryck. Hos patienter med prediabetes eller typ 2-

diabetes har Saxenda även en kliniskt relevant effekt på glykemisk kontroll. Vid tre års behandling med Saxenda utvecklade färre patienter med prediabetes typ 2-diabetes jämfört med de som behandlades med placebo.

TLV bedömer med stöd av kliniskt expertutlåtande att det är rimligt att utgå från en behandlingstid med Saxenda på ett till två år. Detta är dock ett osäkert antagande. TLV bedömer vidare att det inte går att utesluta att en del patienter inte avslutar behandling i klinisk vardag vid otillräcklig effekt såsom i de kliniska studierna.

TLV bedömer att ålders- och könsfördelningen i studierna stämmer överens med hur användningen av Saxenda skulle se ut i en svensk population. TLV bedömer däremot att studien 1839 inte återspeglar fördelningen mellan patienter med prediabetes och normoglykemi i klinisk vardag för patienter med BMI ≥ 30 . Det är troligt att en betydligt större andel av dessa kommer att vara normoglykemiska. TLV bedömer med stöd av expertutlåtanden att en rimlig uppskattning är att omkring hälften av patienterna med BMI ≥ 30 kommer att vara normoglykemiska. Av de som har förhöjt blodsocker bedömer TLV att de flesta som kommer att få behandling med Saxenda kommer att ha prediabetes. I gruppen patienter med BMI ≥ 35 bedömer TLV att över hälften av patienterna skulle ha prediabetes.

2.4.2 Övriga studier

I företagets hälsoekonomiska analys används ett antal studier för att härleda risken för olika viktrelaterade följsjukdomar och mortalitet kopplad till BMI. Enligt analyser som TLV sett företaget utföra var de parametrar som hade störst påverkan på resultatet mortalitet på grund av livmoderkroppscancer, samt livskvalitetsförluster på grund av utveckling av typ 2-diabetes och hjärt- kärlsjukdom. Nedan beskrivs de studier som ligger till grund för dessa antaganden samt TLV:s bedömning av deras relevans. TLV har inte bedömt relevansen av studier för övriga hälsotillstånd och risker då de inte bedöms ha avgörande betydelse för förslaget till beslut.

Typ 2-diabetes och hjärt-kärlhändelser

För att skatta risken att utveckla typ 2-diabetes kopplad till BMI har företaget använt studien QDiabetes 2018. Detta är en prospektiv studie som samlar in data över risken att utveckla typ 2-diabetes bland patienter hos 1094 öppenvårdsinrättningar i England och Wales [24]. Utifrån dessa data genereras en algoritm som förutsäger risken att utveckla typ 2-diabetes, som validerades mot patienter från 363 andra öppenvårdsinrättningar. Totalt ingick 11,5 miljoner patienter i åldern 25 till 84 år. Mortalitetsrisken för tillståndet typ 2-diabetes har hämtats från svenska registerdata som samlats in av WHO [25].

För risken att utveckla hjärt-kärlhändelser för icke-diabetiker har företaget använt registerdata från Storbritannien [26]. Företaget motiverar detta med att motsvarande data inte finns för en svensk population. För risken att utveckla hjärt- kärlhändelser för diabetiker har företaget använt två svenska studier [27, 28].

Livmoderkroppscancer

Företaget hämtar risken för att utveckla livmoderkroppscancer från ”The Million Women Cohort Study” [29]. Detta är en populationsbaserad prospektiv kohort av 1,3 miljoner medelålders kvinnor i Storbritannien. BMI mättes vid studiestart medan information om kroppsstorlek i 10-årsåldern och 20-årsåldern fick uppskattas av kvinnorna retrospektivt. Av deltagarna hade 279 791 kvinnor information om kroppsstorlek både i 10-årsåldern, 20-årsåldern och vid studietillfället. Medeluppföljningstiden var 7,3 år. Av dessa utvecklade 1 410 livmoderkroppscancer.

När risken att utveckla livmoderkroppscancer justerats för en rad andra faktorer såsom socioekonomisk status, rökning med mera fanns en ökad risk att utveckla livmoderkroppscancer relaterad till BMI vid studietillfället. Risken var omkring 5 gånger högre för kvinnor med BMI

≥30 vid studietillfället, jämfört med normalviktiga kvinnor (BMI 20-25). Riskökningen kopplad till BMI vid studietillfället var densamma oavsett vilken kroppsstorlek kvinnorna haft tidigare i livet. Det vill säga att både kvinnor som minskat och som ökat i vikt sedan 10- och 20-årsåldern hade samma risk för att utveckla livmoderkroppscancer kopplad till nuvarande BMI.

TLV:s diskussion

Långtidsuppföljningen av studien på utveckling av typ 2-diabetes hos prediabetiker vid behandling med Saxenda (se avsnitt 2.4.1) visar på ett samband mellan behandling med Saxenda och minskad risk för utveckling av typ 2-diabetes. Behandling med Saxenda visar även ökad kontroll av blodsockernivån samt sänkt blodtryck, vilket är väletablerade prognostiska faktorer för risk att utveckla hjärt- kärlhändelser. Ett kausalt samband mellan viktnedgång på grund av behandling med Saxenda och minskad risk för hjärt- kärlhändelser har dock inte fastställts.

TLV bedömer att registerdata från Storbritannien över risken av utveckla typ 2-diabetes och hjärt- kärlhändelser kopplad till BMI även kan användas för en svensk population. Det kvarstår dock en osäkerhet i att använda data från andra studier än de som utförts på effekten av läkemedlet i sig. De studier som använts är epidemiologiska studier som endast har studerat relationen mellan BMI och ökad risk för dessa tillstånd på populationsnivå.

I "The Million Women Cohort Study" var det vikten vid mättillfället som hade en statistiskt säkerställd koppling till risken att utveckla livmoderkroppscancer, vilket stöder att det är kvinnans nuvarande vikt som är viktig för risken att utveckla livmoderkroppscancer. De tidigare studietillfällena låg dock minst ett par decennier tillbaka i tiden och det är mycket osäkert huruvida en viktnedgång under tidsperioden 1-2 år, som är visad i studierna på Saxenda, skulle leda till motsvarande riskminskning att utveckla cancer. Enligt TLV:s kliniska expert kan det ta 5 till 10 år innan risken att utveckla cancer minskar.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att registerdata från Storbritannien över risken av utveckla typ 2-diabetes och hjärt- kärlhändelser kopplad till BMI återspeglar de risker som kan förväntas i en svensk population. Ett kausalt samband mellan viktnedgång på grund av behandling med Saxenda och minskad risk för hjärt- kärlhändelser har dock inte fastställts, vilket medför en viss osäkerhet.

TLV bedömer vidare att det är visat att det finns ett samband mellan högre BMI hos kvinnor i postmenopausal ålder och en ökad risk för livmoderkroppscancer. TLV bedömer dock med stöd av expertutlåtanden att det inte är visat att en temporär läkemedelsinducerad viktnedgång under ett till två år är kopplad till en minskad risk att utveckla cancer. Det saknas därmed evidens för att behandling med Saxenda skulle minska risken att utveckla livmoderkroppscancer.

3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för behandling med Saxenda i tillägg till standardbehandling (råd om kost och motion) jämförs med endast standardbehandling när orlistat inte fått tillräcklig effekt. Den hälsoekonomiska analysen avser patienter med BMI ≥ 30 (fetma) med två eller fler komorbiditeter när orlistat inte kan användas eller till patienter som har avslutat behandling med orlistat på grund av otillräcklig effekt eller biverkningar.

Den hälsoekonomiska analysen baseras på en modell med markovstruktur. Modellen består av 18 hälsostadier som enligt företaget representerar viktrelaterade följsjukdomar, det vill säga den ökade risken för komplikationer och komorbiditeter förknippad med fetma (och som en konsekvens av viktnedgång påverkar både hälsorelaterad livskvalitet och överlevnad). Modellen består av tre hälsostadier vid baseline:

- Normala blodsockervärden, prediabetes eller typ 2-diabetes

Vidare omfattas modellen av följande hälsostadier:

- Post akut koronarsyndrom (AKS) med/ utan typ 2-diabetes
- Post stroke med/utan typ 2-diabetes
- Cancer med/utan typ 2-diabetes
- Post akut koronarsyndrom + post stroke med/ utan typ 2-diabetes
- Post akut koronarsyndrom + cancer med/ utan typ 2-diabetes
- Post stroke + cancer med/utan typ 2-diabetes
- Post stroke + post akut koronarsyndrom + cancer med/ utan typ 2-diabetes eller
- Död

Patienterna startar i ett av tre hälsostadier: fetma med normala blodsockervärden, fetma med prediabetes, eller fetma typ 2-diabetes. Risken för att utveckla [...] det vill säga [...] eller [...], [...] eller [...] med eller utan typ 2-diabetes baseras på kortsiktiga utfallsmått hämtade från en klinisk studie (BMI, [...]) som surrogatmått för att beräkna risken för [...] över tid. Hälsostadiet [...].

Patientkohorten förflyttar sig mellan de olika hälsostadierna över modellens tidshorisont baserat på en övergångssannolikhet eller [...] såsom [...] eller en risk att drabbas av en händelse såsom en [...].

Patienten har en ökad risk att drabbas av typ 2-diabetes i hälsotillståndet prediabetes jämfört med hälsotillstånd med normala blodsockervärden. En förflyttning till ett hälsotillstånd med cancer innebär en ökad sannolikhet att drabbas av [...] eller postmenopausal livmoderkroppscancer (endometrie-cancer).

[...] som ger upphov till en ökad risk för [...]. Modellen inkluderar även händelser såsom en risk för [...]

Figur 2 Hälsoekonomisk modellstruktur

Figuren har sekretessbelagts med stöd av Offentlighets-och sekretesslagen (2009:400) 30 kap. 23§

[.....]

Till modellen antas en cykellängd på [.....] under det första året. Därefter antas en cykellängd på [.....] i modellen.

Patientkaraktäristika är hämtade från den kliniska studien 1839 där medelåldern var 51,6 år, 71,2 procent var kvinnor med ett genomsnittligt BMI på 38,9, 89,1 procent hade prediabetes och 0 procent hade typ 2-diabetes vid baseline [17]. I företagets grundscenario används ett livstidsperspektiv (40 år) som tidshorisont. Alla kostnader och hälsoeffekter har diskonterats med tre procent.

Företaget har kommit in med en extern validering av den hälsoekonomiska modellen som publicerats i en vetenskaplig tidskrift [30]. I valideringen jämfördes resultaten av modellen med förväntat utfall baserat studier som identifierats genom en systematisk översikt av terapiområdet. De identifierade studierna omfattade data för olika patientpopulationer, inklusive normoglykemiska, prediabetiska och typ 2-diabetespatienter. Författarna drar slutsatsen att modellen ger förväntade resultat avseende relationen mellan BMI och utveckling av typ 2-diabetes, hjärt- kärlhändelser samt sömnapné utifrån vad som är publicerat inom området.

TLV:s bedömning: Den hälsoekonomiska analysen baseras på en modell med markovstruktur och består av 18 hälsostadier för att spegla att fetma är en kronisk sjukdom där följsjukdomar påverkar både hälsorelaterad livskvalitet och överlevnad. Risken att drabbas av obstruktiv sömnapné och knäledsoperation utgör inte separata hälsotillstånd utan antas vara händelser som kan förekomma i varje hälsostadie. TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur speglar sjukdomsförloppet på ett rimligt sätt och kan användas för att skatta kostnader och eventuella hälsovinster.

Till modellen användes patientkaraktäristika från studie 1839 där en majoritet av patienterna är kvinnor i menopausal ålder med prediabetes och ett BMI över 38. TLV bedömer att andelen patienter med hälsostadiet prediabetes, där patienten antas ha en ökad risk för att drabbas av typ 2-diabetes, i första hand speglar den kliniska studien 1839 snarare än svensk klinisk praxis. Resultatet från företagets modell är känsligt för ändringar i parametrar såsom patienternas ålder, genomsnittliga BMI och könsfördelning. Resultatet gäller därför för en specifik subpopulation av patienter.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Det primära kliniska effektmåttet som används i modellen är effekt på vikt, uttryckt i termer av minskning av BMI. Ett lägre BMI innebär att patienten erhåller en ökad nytta av behandling med Saxenda eftersom det medför en minskad risk för att utveckla samtliga viktrelaterade komplikationer. Ett lägre BMI innebär även en minskad risk att drabbas av en händelse såsom en [.....]. Effektdata till modellen i form av minskning av BMI hämtades från den kliniska studien 1839 [17]. Vidare hämtades kortsiktiga utfallsmått, SBP (systoliskt blodtryck), total kolesterol, HDL kolesterol och HbA1c från samma kliniska studie. SBP, total kolesterol och HDL kolesterol [.....]

För patienter som behandlas med Saxenda utvärderas effekten [.....]. Behandlingseffekten inkluderas i modellen så länge patienten står på behandling samt under modellens fördefinierade catch-up period. I modellen [.....].

I modellen antas en behandlingstid på 2 år i företagets grundscenario.

Avbruten behandling

I modellen antas att patienter som inte uppnått minst 5 procents viktneđgång efter 12 veckor avbryter behandlingen och antas i stället fortsätta med standardbehandling, det vill säga kalori-reducerad kost och ökad fysisk aktivitet. Andelen patienter som inte uppnår målvikt efter 12 veckors underhållsbehandling är [.....] procent för Saxenda jämfört med [.....] procent i jämförelsearmen.

I modellen tillåts avbrott från behandling med Saxenda vid [.....]. I modellen antas att icke-responders avbryter behandling efter 12 veckor. [.....] Patienter som avbryter behandling antas övergå till standardbehandling (kost och motion) under resterande analys.

Vid avslutad behandling det vill säga efter 2 år antas en fördefinierad så kallad catch-up period där patienten antas återgå till sin initiala vikt vid baseline. I företagets grundscenario antas en gradvis återgång till patientens initiala vikt under fyra år [.....]

.....]
.....]
Återgång till normala blodsockervärden vid prediabetes

Vidare innebär behandling med Saxenda en temporär återgång till normala blodsockervärden från hälsotillståndet prediabetes. Detta kan ske [.....] det vill säga [.....]. I företagets grundscenario antas att patienter som återgår till normala blodsockervärden under pågående behandling med Saxenda återgår till hälsotillståndet prediabetes efter avslutad behandling. För patienter som behandlas med Saxenda återgår [....] procent från prediabetes till normala blodsockervärden. I jämförelsearmen återgår [.....] procent [17].

Risk för viktrelaterade följsjukdomar (inklusive cancer)

Det kliniska effektmått som används i modellen är effekt på vikt, uttryckt som minskning av BMI. En viktnedgång antas medföra en minskad risk för att utveckla viktrelaterade komplikationer. Eftersom hårda utfallsmått saknas drivs risken för att utveckla viktrelaterade komplikationer av de riskekvationer som redovisas i Tabell 3.

Tabell 3 Risk för att utveckla viktrelaterade komplikationer

Hälsotillstånd*	Källa
[.....]	[.....]
[.....]	[.....]
[.....]	[.....]
[.....]	[.....]
[.....]	[.....]
[.....]	[.....]
[.....]	[.....]
[.....]	[.....]
[.....]	[.....]

För att beräkna risken för att [.....]
.....]. Data hämtades från rutinsjukvården i Storbritannien.

För att beräkna risken för att utveckla [.....]
.....].

Sambandet mellan kolorektalcancer och vikt [.....]
.....]. Risken baserades på andelen personer,
[.....]

. Vidare användes en metaanalys för att härleda en riskekvation för [.....]
.....]. Två studier som båda utgör systematiska översikter användes för att härleda riskekvationer för att utveckla post-menopausal bröstcancer i relation till BMI [.....]. Till företagets grundscenario användes en europeisk kohortstudie. Risken att utveckla livmoderkroppscancer förknippad med fetma [.....]
.....]

Mortalitet

Generella ålders- och könsspecifika mortalitetsrisker för allmänpopulationen hämtades från SCB. Till detta lades en ökad mortalitetsrisk för viktrelaterade komplikationer baserade på data från Storbritannien. Långtidsrisken hämtades med stöd av ICD-koderna ICD-10 E10-E14 för patienter med typ 2-diabetes [25]. Långtidsrisken för [.....]
.....]

TLV:s diskussion

Företagets antagande om en gradvis återgång till patientens initiala vikt under fyra år (catch-up rate) bedöms inte vara rimligt. TLV antar i stället, ett års gradvis återgång till initial vikt efter avslutad behandling. TLV har tidigare (beslut om Mysimba, dnr 2402/2019 och i förra ansökan om Saxenda, dnr 2995/2016)) bedömt att en gradvis återgång till initial vikt under det första året efter avslutad behandling är rimligt att utgå från. TLV finner ingen anledning att ändra denna bedömning.

I företagets modell antas en behandlingstid på två år. TLV bedömer det som ett osäkert antagande att alla patienter antas avsluta behandlingen efter två år. För patienter som uppnått en viktnedgång och som inte upplever några biverkningar kan patienten fortsätter behandling utöver de av företaget antagna två åren. TLV har därför varierat behandlingstiden i känslighetsanalyser. Analyserna visar att kostnaden per vunnet QALY blir högre vid en kortare behandlingstid än två år, då patienten inte får full utväxling av nyttan av behandlingen.

Till den hälsoekonomiska modellen används patientkaraktäristika från studie 1839 där en majoritet av patienterna är kvinnor, vilket TLV bedömer speglar svensk klinisk vardag. TLV bedömer dock att studie 1839 inte återspeglar fördelningen mellan patienter med prediabetes och normoglykemi i klinisk vardag för patienter med BMI ≥ 30 . TLV bedömer med stöd av expertutlåtanden att omkring hälften av patienterna med BMI ≥ 30 kommer att vara normoglykemiska. För patienter med förhöjt blodsocker antas de flesta ha prediabetes. Av patienter med BMI ≥ 35 bedömer TLV andel patienter med prediabetes kan vara högre än vid BMI ≥ 30 .

Modellen innefattar även ett antal riskekvationer för skatta risken att utveckla viktrelaterade följsjukdomar. I företagets grundscenario antas [.....]
.....]
.....]

TLV:s bedömning: TLV bedömer att en gradvis återgång till patientens initiala vikt (vikten vid behandlingsstart) under det första året efter avslutad behandling är rimligt att utgå ifrån i den hälsoekonomiska bedömningen. TLV konstaterar att det på populationsnivå finns ett samband mellan ett förhöjt BMI och ökad risk att utveckla typ 2-diabetes, hjärt- kärlhändelser samt livmoderkroppscancer (endometrialcancer). TLV bedömer dock att det saknas evidens för att en temporär viktnedgång under ett till två år innebär en minskad risk för att utveckla livmoderkroppscancer.

TLV utfört flera känslighetsanalyser för att visa hur riskerna att utveckla olika hälsotillstånd till följd av fetma i företagets modell påverkar resultatet. Analyserna visar att risken att utveckla livmoderkroppscancer är den parameter som främst driver resultatet i modellen. Då TLV bedömer att det saknas evidens för att en viktnedgång under behandling med Saxenda minskar risken att utveckla livmoderkroppscancer bedöms överlevnadsvinsten kopplad till livmoderkroppscancer, vara överskattad i företagets grundscenario. Denna risk är därför borttagen i TLV:s analyser.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I företagets modell varierar den hälsorelaterade livskvaliteten med avseende på BMI-nivå och ålder.

Livskvalitetsvikterna vid baseline utgår från patienter utan viktrelaterade komplikationer. Viktrelaterade följsjukdomar antas medföra livskvalitetsförluster. Livskvalitetsvikterna justeras genom ett avdrag (decrement) som förknippas med att utveckla en viktrelaterad komplikation såsom typ 2-diabetes i varje cykel eller risken att drabbas av en engångshändelse såsom hjärt-kärlhändelse.

I företagets grundscenario hämtas livskvalitetsvikterna från Soltoft et al [.....]

]

[.....]
] **Tabell 4.**

Tabell 4. Avdrag förknippade med engångshändelser

Parameter	Värde	Källa
[.....]	[.....]	[.....]
[.....]	[.....]	[.....]
[.....]	[.....]	[.....]
[.....]	[.....]	[.....]

Vidare inkluderas avdrag förknippade med viktrelaterade följsjukdomar enligt **Tabell 5.** [.....

]

Tabell 5. Avdrag förknippade med viktrelaterade följsjukdomar

Hälsotillstånd	Värde	Källa
[.....]	[.....]	[.....]
[.....]	[.....]	[.....]
[.....]	[.....]	[.....]
[.....]	[.....]	[.....]
[.....]	[.....]	[.....]

Företaget har även inkluderat avdrag för [.....].

Tabell 6 Avdrag för behandlingsrelaterade biverkningar

	Genomsnitt	Övre	Lägre	Källa
[.....]	[.....]	[.....]	[.....]	[.....]
[.....]	[.....]	[.....]	[.....]	[.....]
[.....]	[.....]	[.....]	[.....]	[.....]

[.....]

TLV:s diskussion

I den hälsoekonomiska modellen används livskvalitetsvikter hämtade från Soltoft et al. med möjlighet att justera vikterna utifrån Burström et al. Den hälsorelaterade livskvaliteten varierar med avseende på BMI nivå och ålder. Livskvalitetsvikterna vid baseline utgår från patienter utan viktrelaterade komplikationer.

TLV:s bedömning: Viktrelaterade följsjukdomar antas medföra livskvalitetsförluster vilket bedöms som rimligt. TLV har utgått från vikter hämtade från Burström et al. i sina analyser.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Startdosen för Saxenda är 0,6 mg dagligen. Dosen ska gradvis ökas med 0,6 mg tills underhållningsdosen om 3,0 mg är uppnådd. Ansökt pris på Saxenda som utvärderas är 1 661,81 kronor per förpackning (AUP). Det motsvarar en kostnad på cirka 55 kronor per dag (3 mg). Till detta inkluderas i modellen en daglig kostnad för en nål på 0,69 kronor, vilket resulterar i en årskostnad på cirka 20 471 kronor i enlighet med Tabell 7.

Tabell 7. Läkemedelskostnader Saxenda (SEK)

Kostnad per förpackning (AUP)	Kostnad per mg (AUP)	Antal mg per dag	Kostnad per dag	Kostnad per dag med nål	Kostnad per år	Kostnad per år med nål
1 661,81 kr	18,46 kr	3	55,39 kr	56,08 kr	20 218,69 kr	20 470,54 kr

Orlistat omfattas av periodens vara-systemet. Den rekommenderade dosen är en kapsel (120 mg), som tas tillsammans med vatten omedelbart före, tillsammans med eller inom en timme efter varje huvudmåltid. Om måltiden inte innehåller något fett bör dosen utelämnas. Doser överstigande 120 mg tre gånger per dag har inte uppvisat några ytterligare fördelar.

Baserat på ett genomsnittligt pris för de senaste tre månaderna (PV i juli, augusti och september 2020) är läkemedelskostnaden för Orlistat 8,70 kronor per dag (med utgångspunkt i en maximal dos om tre kapslar per dag) vilket motsvarar 3 175,5 kronor per år.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Utöver kostnader för läkemedlet inkluderar företaget vårdkostnader och resursutnyttjande vid standardbehandling (kost och motion). Dessa kostnader utgörs av årliga kostnader av i form av viktrelaterade komplikationer. Kostnaderna redovisas i Tabell 8. Alla kostnader är redovisade i 2018 års prisnivå.

Tabell 8. Kostnader för viktrelaterade följsjukdomar (exkl. akuta vårdkostnader), SEK

Enhet	Kostnad	Källa
[-----]	[-----]	Lundqvist et al. [46]
[-----]	[-----]	Lundqvist et al. [47]
[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	Hallberg et al. [48]
[-----]	[-----]	Hallberg et al. [48]
[-----]	[-----]	Hallberg et al. [48]
[-----]	[-----]	Hallberg et al. [48]
[-----]	[-----]	Hallberg et al. [48]
[-----]	[-----]	Hallberg et al. [48]
[-----]	[-----]	Armeni et al. [49]

Företaget har även inkluderat kostnader för [-----]. Dessa kostnader redovisas i Tabell 9.

Tabell 9 Engångskostnader för viktrelaterade händelser (SEK)

Tillstånd	Kostnad	Källa
[-----]	[-----]	Hallberg et al. [48]
[-----]		
[-----]		
[-----]		
[-----]		
[-----]	[-----]	Hallberg et al. [48]

[-----]	[-----]	Lönroth H et al. [50]
[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	Lönroth H et al. [50]
[-----]	[-----]	Lönroth H et al. [50]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	Södra sjukvårdsregionens prislista
[-----]	[-----]	[-----]

3.2.3 Indirekta kostnader

Företaget har också inkluderat indirekta kostnader i sin hälsoekonomiska analys. Företaget inkluderade produktionsbortfall (sjukskrivning) som sker i samband med fetmarelaterade komplikationer eftersom det enligt företaget utgör 80 procent utav kostnaderna.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att kostnaden för Saxenda främst påverkas av antagandet om behandlingens längd. TLV har inte inkluderat några indirekta kostnaderna i sina analyser.

4 Resultat

Företaget har skattat kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för behandling med Saxenda i tillägg till standardbehandling (kalorireducerad kost och ökad fysisk aktivitet) jämfört med endast standardbehandling. Kostnaden per vunnet QALY skattas till cirka 206 000 kronor för patienter med BMI \geq 30 (fetma) med två eller fler komorbiditeter när orlistat inte kan användas eller till patienter som har avslutat behandling med orlistat på grund av otillräcklig effekt eller biverkningar.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 4.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 4.1.3.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 0 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 4.2.2.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

I företagets grundscenario inkluderas patienter med BMI \geq 30 (fetma) med två eller fler komorbiditeter när orlistat inte kan användas eller till patienter som har avslutat behandling med orlistat på grund av otillräcklig effekt eller biverkningar. Företaget har gjort följande antaganden:

- Patientkaraktäristika är hämtade från den kliniska studien 1839 (genomsnittsålder vid modellstart var 51,6 år och BMI 38,9 [17])
- [-----]
- [-----]
- [-----]
- Behandlingslängd 2 år
- [-----] under en så kallad catch up period
- [-----]
- Livskvalitetsviketer baserad på Soltoft et al.
- Livstids tidsperspektiv (40 år) där alla kostnader och hälsoeffekter har diskonterats med tre procent.
- Företaget har även inkluderat indirekta kostnader i sitt grundscenario.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Enligt företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 206 000 kronor för Saxenda i tillägg till standardbehandling (kalorireducerad kost och ökad fysisk aktivitet) jämfört med endast standardbehandling. Resultatet redovisas i **Tabell 10**.

Tabell 10. Resultat i företagets grundscenario

	Saxenda	Standard-behandling (kost och motion)	Skillnad (ökning/ minskning)
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	18,28	18,22	0,053
QALYs	15,53	15,45	0,078
Kostnad per vunnet levnadsår			303 339 kr
Kostnad per vunnet QALY			205 834 kr

Resultatet i företagets grundscenario påverkas främst av en ökad kostnad för Saxenda som består av läkemedelskostnaden (2 år behandlingslängd) samt kostnaden för viktrelaterade komplikationer. Enligt företagets grundscenario, härleds den största delen av hälsovinsten i form av en överlevnadsvinst kopplad till en minskad risk att utveckla livmoderkroppscancer.

Företaget har även inkluderat en analys utifrån ett samhällsekonomiskt perspektiv som inkluderar indirekta kostnader i form av produktionsbortfall (sjukskrivning) i samband med viktrelaterade komplikationer. Enligt företaget utgör Saxenda ett dominant behandlingalternativ det vill säga genererar lägre kostnader i förhållande till nyttan av behandlingen när de indirekta kostnaderna inkluderas i analysen.

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört deterministiska känslighetsanalyser där en parameter i taget ändras i modellen. Företagets känslighetsanalyser redovisas i Tabell 11.

Tabell 11. Företagets känslighetsanalyser (exkl. indirekta kostnader)

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/ QALY
Företagets grundscenario		[-----]	0,078	205 834 kr
Tidshorisont	[-----]	[-----]	[-----]	217 477 kr
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	95 505 kr
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	272 421 kr
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	232 705 kr
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	231 839 kr
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	221 283 kr
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	223 479 kr

4.2 TLV:s analyser

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s analyser

- Patientkaraktäristika är hämtade från den kliniska studien 1839 (genomsnittsålder vid modellstart var 51,6 år) och BMI 35
- Andel kvinnor [----] procent
- Andel patienter vid baseline med [-----]
- Andelen patienter avslutar behandling efter 12 veckors underhållsbehandling (på grund av otillräcklig effekt) är [-----] procent för Saxenda
- Behandlingslängd 2 år
- Gradvis återgång till patientens initiala vikt under ett år efter avslutad behandling, [-----]
- [-----]
- Livskvalitetsviketer baserad på Burström et al.
- Livstids tidsperspektiv (40 år) där alla kostnader och hälsoeffekter har diskonterats med tre procent
- TLV inkluderar inte indirekta kostnader i sitt grundscenario
- Riskekvation för livmoderkroppscancer borttagen

4.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har utfört flera känslighetsanalyser där en parameter har justerats i taget för att undersöka hur resultatet i modellen påverkas. Utgångspunkten för analyserna är en scenarioanalys med ett antagande om gradvis återgång till initialvikt efter avslutad behandling samt där risken för livmoderkroppscancer är borttagen. Resultatet redovisas i Tabell 12 nedan.

Tabell 12. TLV:s känslighetsanalyser (exkl. indirekta kostnader)

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- Levnadsår	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s utgångsscenario (utan indirekta kostnader)		22 332 kr	0,009	0,034	664 415 kr
Ålder vid baseline	45	22 528 kr	0,007	0,032	709 172 kr
	50	22 347 kr	0,009	0,033	672 509 kr
	55	22 354 kr	0,011	0,034	647 994 kr
BMI vid baseline	30	22 231 kr	0,009	0,022	1 118 724 kr
	35	22 332 kr	0,009	0,034	664 415 kr
	40	20 757 kr	0,011	0,031	663 354 kr
Andel med prediabetes vid baseline	100-0	18 891 kr	0,012	0,040	466 895 kr
	60-40	21 642 kr	0,010	0,035	618 500 kr
	50-50	22 332 kr	0,009	0,034	664 415 kr
Andel med normala blodsockervärden vid baseline	100-0	25 789 kr	0,007	0,027	961 923 kr
	60-40	23 023 kr	0,009	0,032	713 595 kr

	50-50	22 332 kr	0,009	0,034	664 415 kr
Risk för bröstcancer borttagen ([-----])		[-----]	[-----]	[-----]	672 967 kr
Risk för typ 2-diabetes borttagen		[-----]	[-----]	[-----]	1 308 034 kr
Risk för hjärt-kärl händelser ([-----]) borttagen		[-----]	[-----]	[-----]	810 327 kr
[-----]		[-----]	[-----]	[-----]	736 735 kr
[-----] [-----] [-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	692 984 kr
[-----] [-----] [-----] [-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	664 415 kr
[-----] [-----] [-----] [-----]	[-----] [-----] [-----] [-----]	[-----]	[-----]	[-----]	554 656 kr
Tidshorisont	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	943 838 kr
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	742 266 kr
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	670 033 kr
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	664 415 kr
Diskontering (kostnader)	0 %	20 829 kr	0,009	0,034	619 403 kr
Diskontering (effekt)	0 %	22 332 kr	0,015	0,040	553 190 kr
Behandlingslängd	1 år	13 021 kr	0,006	0,014	931 035 kr
	2 år	22 332 kr	0,009	0,034	664 415 kr
	3 år	31 658 kr	0,012	0,053	638 576 kr

Enligt TLV:s analyser för Saxenda, där flera osäkra antaganden varierar, ligger kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) som tillägg till standardbehandling över 600 000 kronor.

Den parameter som påverkar resultatet mest och som utgör den största skillnaden mellan företagets och TLV:s analyser är [-----] att utveckla livmoderkroppscancer (endometrie-cancer). [-----]. TLV utgår i stället från ett års återgång (i enlighet med tidigare utredningar inom terapiområdet, dnr 2995/2016 och 2402/2019). TLV redovisar både hur resultatet påverkas av en gradvis och en omedelbar återgång efter ett år. Denna parameter har stor påverkan på resultatet.

Vidare har risken för att utveckla livmoderkroppscancer tagits bort eftersom det saknas stöd för att en kortvarig temporär vikt-nedgång innebär en minskad risk för att utveckla livmoderkroppscancer. Denna parameter är den enskilt mest drivande i den hälsoekonomiska modellen och påverkar resultatet i mycket stor omfattning.

Utöver ovanstående, är de parametrarna som påverkar resultatet i modellen är i likhet till företagets grundscenario behandlingslängden. Företaget har antagit en behandlingslängd på två år. En kortare behandlingslängd genererar en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår eftersom patienten inte får full utväxling av nyttan av behandlingen vid en kortare behandlingslängd.

4.2.3 Osäkerhet i resultaten

Den största osäkerheten i modellen tycks vara den riskekvation som används i företagets grundscenario avseende att skatta risken för att utveckla livmoderkroppscancer. Denna parameter har så stor påverkan på resultatet eftersom företaget i första hand hävdar att Saxenda medför en överlevnadsvinst kopplad till cancer, snarare än livskvalitetsförbättring vid viktning.

TLV bedömer att det även råder stor osäkerhet kring hur lång tid det tar innan patienterna återgår till sin initiala vikt efter avslutad behandling med Saxenda. De känslighetsanalyser som TLV har utfört visar att denna parameter har stor inverkan på resultatet. I företagets grundscenario antas fyra års återgång till initialvikt efter avslutad behandling. TLV utgår i stället från ett års återgång. TLV har tidigare bedömt i ansökan för Mysimba (dnr 2402/2019) att ett antagande om återgång till initialvikt på ett år är mer rimligt. Denna utredning har inte identifierat något ytterligare underlag som ändrar denna bedömning.

Ytterligare en osäkerhetsfaktor är hur lång behandlingstiden kommer att vara. Detta gäller dels om patienterna avslutar behandlingen om en viktning på minst 5 procent inte uppnåtts efter 12 veckor, dels hur lång behandlingstiden kommer vara för de som får en tillräcklig viktminskning och därför fortsätter mer än 12 veckor. Vid avbruten behandling kommer inte den hälsoförbättring exempelvis i form av en livskvalitetsförbättring som förknippas med en viktning patienten till del fullt ut.

Det är oklart hur länge behandlingen kommer att pågå i klinisk praxis. Företaget har antagit en behandlingstid på två år. En kortare behandlingstid genererar en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår eftersom en kortare behandlingstid innebär en kostnad och patienten inte hinner få full utväxling av nyttan av behandlingen vid en kortare behandlingstid. Den långsiktiga effekten av behandlingen är okänd. Möjligheten att behandlingstiden blir längre i klinisk praxis innebär därmed att resultaten är behäftade med stor osäkerhet.

TLV bedömer även att det är osäkert hur patientpopulationen kommer att se ut, främst avseende storleken på undergrupper med olika glykemisk status (normoglykemi, prediabetes respektive typ 2-diabetes), förekomst av andra komorbiditeter samt genomsnittligt BMI. Resultatet från den hälsoekonomiska analysen är känsligt för ändringar i dessa parametrar.

Vidare bedömer TLV att den av företaget föreslagna begränsningen skulle medföra en stor osäkerhet kring om rätt patienter får behandling inom förmånerna, det vill säga huruvida den föreslagna subventionsbegränsningen verkligen kommer att följas.

Osäkerheterna förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet QALY i den hälsoekonomiska analysen bedöms sammantaget vara mycket stora.

TLV:s diskussion

TLV bedömer att de patienter som föreslås få subvention i företagets förslag, BMI >35 och minst två komorbiditeter, utgör en mycket liten subgrupp av patienter i förhållande till hela Saxendas indikation. Vidare bedömer TLV att det finns en risk för att Saxenda även förskrivs utanför subventionsbegränsningen (se vidare under stycke 4.3). För att i viss mån kompensera för denna osäkerhet utgår TLV:s analyser från BMI 35, som är den nedre gränsen i den av företaget föreslagna begränsningen.

4.3 Företagets föreslagna begränsning

Företaget har ansökt om en subventionsbegränsning för Saxenda enligt nedan.

[-----

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

[-----]

”Subventioneras endast för patienter med BMI ≥ 35 med minst två viktrelaterade komorbiditeter som först har prövat orlistat eller då orlistat inte är lämpligt.

Subventioneras endast vid förskrivning av eller i samråd med endokrinolog eller läkare verksam vid klinik specialiserad på behandling av obesitas.”

[-----] innebär att endast patienter som först provat orlistat inom högkostnadsskyddet bör få tillgång till Saxenda. Företaget framhåller att det är möjligt att följa upp om patienter har förskrivits läkemedel för någon av de vanligaste förekommande viktrelaterade komorbiditeterna, trots avsaknad av register innehållande parametern BMI. Företaget [-----]
-----].

TLV:s diskussion

Det saknas register som innefattar parametern BMI, vilket skulle behövas för att följa upp att företagets föreslagna begränsning inom läkemedelsförmånerna följs i klinisk praxis. Den patientgrupp som Saxenda enligt indikationen är avsedd att behandla omfattar över en miljon personer, medan den patientgrupp som företaget föreslår ska omfattas av subvention av Saxenda är några tusen personer (se avsnitt 4.4). Det medför att en eventuell förskrivning utanför den föreslagna subventionsbegränsningen skulle få en betydande påverkan på kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår, då dessa patienter inte skulle ha lika stor nytta av Saxenda.

Det finns få studier eller annan information om hur stor andel av de som har fetma som även har en eller två komorbiditeter. Enligt en amerikansk studie från 1999 som TLV:s kliniska expert hänvisar till hade omkring 70 procent av personer med fetma minst en komorbiditet (definierat som typ 2-diabetes, gallblåsebesvär, högt blodtryck, dyslipidemi och osteoartrös) [32]. Omkring en tredjedel av dessa (omkring en fjärdedel av de med fetma) hade minst två komorbiditeter. Enligt TLV:s experter kan ytterligare 10 till 15 procent tillkomma om komorbiditeter som inte behandlas med läkemedel inkluderas (till exempel prediabetes och sömnapné). Osäkerheterna kring hur stor patientgruppen som har fetma och minst två komorbiditeter är gör det svårt att uppskatta hur många patienter som skulle förväntas få behandling med Saxenda om begränsningen följs. Detta för med sig att det inte går att uppskatta om det är rätt patienter som får behandling utifrån total försäljning, vilket är en parameter som TLV annars skulle kunna följa upp.

Enligt TLV:s experter är det troligt att den föreslagna begränsningen skulle hållas av de flesta förskrivare avseende BMI-gräns, komorbiditeter och att avsluta behandling om den inte har avsedd effekt (minst 5 procents viktnedgång efter 12 veckor). Detta på grund av att det är en injektionsbehandling, samt att experterna uppger att förskrivare generellt är införstådda med att det är denna patientgrupp som skulle ha mest nytta av behandlingen.

Däremot uppger TLV:s kliniska experter att många läkare inte kommer att följa en begränsning till att patienten först ska ha provat orlistat. Detta för att många läkare uppfattar att orlistat har liten effekt och många biverkningar, vilket gör att de flesta patienter slutar med behandlingen.

TLV:s kliniska experter uppger att det skulle vara svårt att införa en begränsning till att Saxenda ska förskrivas i samråd med endokrinologer. Detta på grund av att det dels finns begränsad tillgång till endokrinologer, samt att endokrinologer generellt inte är experter på obesitas.

TLV bedömer även att företaget inte har visat att det är realistiskt att de kommer kunna lämna in relevant uppföljningsdata på patienters användning av Saxenda kopplad till BMI.

TLV:s bedömning: I avsaknad av register för läkemedelsbehandling av patienter med övervikt och fetma bedömer TLV att det inte går att följa upp om det är rätt patienter, för vilka kostnaden eventuellt skulle kunna vara rimlig, som skulle få Saxenda. Även om företaget föreslår ett krav på att patienten först ska ha provat orlistat kvarstår en risk att en del av användningen kommer att ske utanför föreslagen begränsning.

4.4 Budgetpåverkan

Företaget uppger en förväntad fullskalig försäljning på [-----] kronor, se Tabell 13.

Företaget anger att denna skattning baseras på [----] patienter under årets tre första månader år 2020, [-----]. Det finns cirka [-----] per år enligt företaget. Förväntad försäljning antas vara [-----].

Tabell 13 Förväntad fullskalig försäljning (AIP, SEK)

	[----]	[----]	[----]
Förväntad försäljning Saxenda	[-----]	[-----]	[-----]

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets förväntade försäljning utgör en låg skattning. TLV bedömer att det råder osäkerhet om Saxenda kommer att användas efter orlistat. TLV bedömer därför att det föreligger en risk för subventionsglidning och att den potentiella patientpopulationen är större än den som företaget anger. Vidare föreligger en risk att förskrivning till den stora patientpopulationen med övervikt och fetma kan innebära betydande budgetpåverkan.

4.5 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att det råder stor osäkerhet kring hur lång tid det tar innan patienterna återgår till en initial vikt efter avslutad behandling med Saxenda. Detta antagande har mycket stor påverkan på resultatet. TLV har tidigare bedömt i ansökan för Mysimba (dnr 2402/2019) att ett antagande om återgång till initialvikt på ett år är mer rimligt än företagets antagande [-----]. Denna utredning har inte identifierat något ytterligare underlag som ändrar denna bedömning.

Det är oklart hur länge behandlingen kommer att pågå i klinisk praxis och om alla patienter avslutar behandling om en viktneidgång på minst 5 procent inte uppnåtts efter 12 veckor. En kortare behandlingstid genererar en högre kostnad per vunnit kvalitetsjusterat levnadsår. TLV bedömer även att det är osäkert hur patientpopulationen kommer att se ut, främst avseende storleken på undergrupper med olika glykemisk status (normoglykemi, prediabetes respektive typ 2-diabetes), förekomst av andra komorbiditeter samt genomsnittligt BMI. Resultatet från den hälsoekonomiska analysen är känsligt för ändringar i dessa parametrar.

Vidare bedömer TLV att den av företaget föreslagna begränsningen skulle medföra en osäkerhet kring om rätt patienter får behandling inom förmånerna, det vill säga huruvida den föreslagna subventionsbegränsningen kommer att följas.

Enligt TLV:s analyser för Saxenda, där flera osäkra antaganden varieras, ligger kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) som tillägg till standardbehandling över 600 000 kronor.

Osäkerheterna förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet QALY i den hälsoekonomiska analysen bedöms sammantaget vara stora.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) i Storbritannien rekommenderar inte behandling av liraglutid för övervikt och fetma hos vuxna som tillägg till standardbehandling (kalorireducerad kost och ökad fysisk aktivitet).

NICE konstaterar att tillägg av liraglutid till standardbehandling är mer effektivt för viktminskning och kan fördröja utvecklingen av typ 2-diabetes än endast standardbehandling. NICE konstaterar också att det råder osäkerheter kring de kliniska studierna och antaganden om liraglutids långsiktiga effekt. Bland annat lyfter NICE att en koppling till minskad risk för hjärt-kärlhändelser är osäker. NICE bedömer att skattningen av kostnadseffektiviteten är mycket osäker och potentiellt mycket högre än vad NICE bedömer vara kostnadseffektivt (januari 2020).

5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Saxenda är subventionerat i Schweiz sedan den 1 april 2020 med ett pris på [-----] (WPP, 5x3ml), motsvarande [-----] och en begränsning enligt följande:

We have the following limitations:

- BMI ≥ 28 kg/m² in patients with comorbidities (w/o prior GLP-1 treatment)
- BMI ≥ 35 kg/m² I patients without comorbidities(w/o prior GLP-1 treatment)
- Patients need to be on a documented 500 kcal/day deficit diet, need be willing to get nutritional advice and increase their physical activity
- Prescriptions need to be done by a specialist centre (diabetologist/endocrinologist or obesity specialist)
- If weight loss after 16 weeks is less than 5% in patients with BMI ≥ 28 kg/m² or less than 7% in patients with BMI ≥ 35 kg/m² treatment needs to be stopped.
- If weight loss after additional 6 months (i.e. 10 months in total) is less than additional 5% treatment needs to be stopped
- If above conditions are met treatment can continue for max. 3 years unless patients regain >2% body weight as compared to the initial 10 months or if a patient reaches a BMI < 25 kg/m²

Prior to start the treatment and after 10 months of treatment approval of the health insurance company is needed (to check that all of the above is met). Monitoring of the patient has to be done every 6 months.

6 Regler och praxis

6.1 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 i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6.2 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.

6.3 Praxis

Regeringsrätten (numera Högsta förvaltningsdomstolen) har tidigare tagit ställning till under vilka förutsättningar en begränsning av subvention kan vara lämplig (*RA 2008 ref 85*). Regeringsrätten konstaterade att det svenska systemet med läkemedelsförmåner i huvudsak är produktinriktat; detta på grund av att diagnosstyrd förmånssystem visat sig medföra praktiska tillämpningsproblem, inbjuder till indikationsglidningar och är administrativt komplicerade. För att skäl för att avvika från huvudregeln om produktbaserad subvention ska föreligga bör enligt Regeringsrätten krävas att begränsningen inte medför att syftet med systemet motverkas i alltför hög utsträckning. En begränsning som medför betydande praktiska tillämpningsproblem eller inbjuder till alltför stora indikationsglidningar kan inte anses lämpligt. Det förhållandet att vissa svårigheter kan uppstå borde dock enligt Regeringsrätten inte vara tillräckligt för att utesluta en begränsad eller villkorad subvention.

TLV beslutade den 27 maj 2016 att avslå en subventionsansökan avseende Nucala, pulver till injektionslösning (*dnr 4087/2015*). TLV bedömde svårighetsgraden för tillståndet som medelhög till hög. TLV bedömde vidare att kostnaden per vunnet QALY kunde ligga på mellan 520 000 kronor och strax under en miljon kronor. TLV bedömde att kostnaderna per vunne QALY var för höga givet svårighetsgraden och osäkerheten i de hälsoekonomiska beräkningarna.

7 Sammanvägning

Saxenda är avsett som komplement till minskat kaloriintag och ökad fysisk aktivitet för vikt-kontroll hos vuxna med BMI ≥ 30 (fetma) eller med BMI ≥ 27 (övervikt) vid förekomst av minst en viktrelaterad följsjukdom (komorbiditet) såsom prediabetes, typ 2-diabetes, högt blodtryck, blodfettsubstanser eller obstruktiv sömnapné. Behandlingen ska avbrytas efter 12 veckor om patienten inte har förlorat minst 5 procent av sin initiala kroppsvikt.

Företaget har ansökt om att Saxenda ska beviljas subvention med begränsning till patienter där behandling med orlistat inte är lämplig eller gett otillräcklig effekt, och som har BMI ≥ 35 och minst två viktrelaterade komorbiditeter. För denna patientpopulation bedömer TLV att svårighetsgraden är medelhög.

För patienter som tidigare behandlats med orlistat men avbrutit denna behandling på grund otillräcklig effekt eller biverkningar, eller när behandling med orlistat inte är lämplig, är inget tillägg till standardbehandling (råd om kost och motion) relevant jämförelsealternativ.

Kliniska studier visar att Saxenda har en kliniskt relevant effekt på viktnedgång och blodtryck. Hos patienter med prediabetes eller typ 2-diabetes har Saxenda även en kliniskt relevant effekt på glykemisk kontroll. I en långtidsuppföljning på tre år utvecklade färre patienter med prediabetes som behandlades med Saxenda typ 2-diabetes jämfört med de som behandlades med placebo.

Det framgår inte av produktresumén eller av behandlingsriktlinjer hur länge behandling med Saxenda bör pågå. TLV bedömer med stöd av kliniska expertutlåtanden att det är rimligt att utgå från en behandlingstid på ett till två år. Detta är dock ett osäkert antagande. Vidare är det inte dokumenterat hur vikten utvecklas när behandling med Saxenda avslutas.

TLV konstaterar att det på populationsnivå finns ett samband mellan ett förhöjt BMI och ökad risk att utveckla typ 2-diabetes, hjärt- kärlhändelser samt livmoderkroppscancer (endometrie-cancer). TLV bedömer dock att det saknas evidens för att en temporär vikt-nedgång under ett till två år innebär en minskad risk för att utveckla livmoderkroppscancer. Det finns även en viss osäkerhet i om vikt-nedgång genom behandling med Saxenda leder till färre hjärt- kärlhändelser.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som bygger på en modell där behandling med Saxenda i tillägg till standardbehandling (råd om kost och motion) jämförs med endast standardbehandling för patienter med BMI ≥ 30 (fetma) och två eller fler komorbiditeter när orlistat inte kan användas, eller till patienter som har avslutat behandling med orlistat på grund av otillräcklig effekt eller biverkningar.

Företagets antagande om en gradvis återgång till patientens initiala vikt efter avslutad behandling under fyra år bedöms av TLV inte vara rimlig. I TLV:s analyser antas i stället, i likhet med tidigare utredningar om läkemedel mot fetma (dnr 2995/2016 och 2402/2019), att ett års gradvis återgång till initial vikt efter avslutad behandling är en rimlig utgångspunkt.

Företagets modell innefattar ett antal skattningar av risken att utveckla viktrelaterade följsjukdomar. TLV har utfört flera känslighetsanalyser för att visa hur dessa skattningar påverkar resultatet. Analyserna visar att risken att utveckla livmoderkroppscancer är det som främst påverkar resultatet i modellen genom en överlevnadsvinst för de patienter som behandlas med Saxenda. Eftersom det saknas evidens för en koppling mellan viktminskning som resultat av behandling med Saxenda och minskad risk för livmoderkroppscancer, bedömer TLV att nyttan i form av vunna levnadsår är överskattad i företagets hälsoekonomiska analys.

TLV bedömer sammantaget att det finns stora osäkerheter kring behandlingstid, [-----

-----], samt vilken hälsorelaterad nytta en kortvarig viktminskning på ett till två år ger upphov till§. Därtill finns en osäkerhet kring om rätt patienter kommer att få behandling inom förmånerna, det vill säga att den föreslagna subventionsbegränsningen följs. Det saknas register där patienters BMI i kombination med läkemedelsbehandling kan följas upp.

Enligt TLV:s analyser för Saxenda, där flera osäkra antaganden varierar, skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) som tillägg till standardbehandling över 600 000 kronor. TLV bedömer att osäkerheten i resultatet är stor.

TLV bedömer att kostnaden för användning för Saxenda inte är rimlig i förhållande till den nytta som behandlingen ger. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen inte är uppfyllda för att Saxenda ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför avslås.

8 Referenser

- [1] World Health Organization. (WHO). (2018, Februari). Obesity and overweight, Fact sheet. Available: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [2] Region Skåne. (2019), Vårdprogram för övervikt och fetma hos vuxna.
- [3] Folkhälsomyndigheten. (2019, Övervikt och fetma. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/nationella-folkhalsoenkaten/levnadsvanor/overvikt-och-fetma/>
- [4] A. Berrington de Gonzalez, P. Hartge, J. Cerhan, A. Flint, L. Hannan, R. MacInnis, *et al.*, "Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults," *N Engl J Med*, vol. 363(23), pp. 2211-9, Dec 2 2010.
- [5] S. Mårild, T. Olbers, and J. Torgerson. (2017, Läkemedelsboken, Fetma. Available: <https://lakemedelsboken.se/kapitel/nutrition/fetma.html?search=fetm&id=Fetma#Fetma>
- [6] A. G. Tabak, C. Herder, W. Rathmann, E. J. Brunner, and M. Kivimaki, "Prediabetes: a high-risk state for diabetes development," *Lancet*, vol. 379, pp. 2279-90, Jun 16 2012.
- [7] W. H. O. (WHO). (2006, Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/definition-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-and-intermediate-hyperglycaemia>
- [8] "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus," *Diabetes Care*, vol. 34, pp. S62-S69, 2011.
- [9] S. Afzal, A. Tybjaerg-Hansen, G. B. Jensen, and B. G. Nordestgaard, "Change in Body Mass Index Associated With Lowest Mortality in Denmark, 1976-2013," *JAMA*, vol. 315, pp. 1989-96, May 10 2016.
- [10] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor," juni 2018 2018.
- [11] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för diabetesvård," oktober 2018 2018.
- [12] V. Yumuk, C. Tsigos, M. Fried, K. Schindler, L. Busetto, D. Micic, *et al.*, "European Guidelines for Obesity Management in Adults," *Obes Facts*, vol. 8, pp. 402-24, 2015.
- [13] Region. Skåne. (2015, Vårdprogram för övervikt och fetma hos vuxna.
- [14] Stockholms Läns Landsting. (2016), Regionalt vårdprogram övervikt och fetma. Available: <https://vardgivarguiden.se/globalassets/behandlingsstod/vardprogram/Overvikt-och-fetma.pdf>
- [15] V. Götalandsregionen. (2019, 2019-11-05). *Beslutsstöd övervikt och fetma - vuxna*. Available: <https://www.vgregion.se/halsa-och-varld/vardgivarwebben/vardriktlinjer/Beslutsstod-overvikt-och-fetma/beslutsstod-for-vuxna/amnesomraden/lakemedel/>
- [16] Läkemedelsverket. (2016, 2) Mysimba Läkemedelsmonografi. *Information från Läkemedelsverket*. 56-59.
- [17] X. Pi-Sunyer, A. Astrup, K. Fujioka, F. Greenway, A. Halpern, M. Krempf, *et al.*, "A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management," *N Engl J Med*, vol. 373, pp. 11-22, Jul 2 2015.
- [18] C. W. le Roux, A. Astrup, K. Fujioka, F. Greenway, D. C. W. Lau, L. Van Gaal, *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, pp. 1399-1409, Apr 8 2017.
- [19] T. A. Wadden, P. Hollander, S. Klein, K. Niswender, V. Woo, P. M. Hale, *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, pp. 1443-51, Nov 2013.

- [20] M. J. Davies, R. Bergenstal, B. Bode, R. F. Kushner, A. Lewin, T. V. Skjoth, *et al.*, "Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial," *JAMA*, vol. 314, pp. 687-99, Aug 18 2015.
- [21] A. Blackman, G. D. Foster, G. Zammit, R. Rosenberg, L. Aronne, T. Wadden, *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, pp. 1310-9, Aug 2016.
- [22] E. Hemmingsson, O. Ekblom, L. V. Kallings, G. Andersson, P. Wallin, J. Soderling, *et al.*, "Prevalence and time trends of overweight, obesity and severe obesity in 447,925 Swedish adults, 1995-2017," *Scand J Public Health*, p. 1403494820914802, Apr 30 2020.
- [23] K. M. Pantalone, T. M. Hobbs, K. M. Chagin, S. X. Kong, B. J. Wells, M. W. Kattan, *et al.*, "Prevalence and recognition of obesity and its associated comorbidities: cross-sectional analysis of electronic health record data from a large US integrated health system," *BMJ Open*, vol. 7, p. e017583, Nov 16 2017.
- [24] J. Hippisley-Cox and C. Coupland, "Development and validation of QDiabetes-2018 risk prediction algorithm to estimate future risk of type 2 diabetes: cohort study," *BMJ*, vol. 359, p. j5019, Nov 20 2017.
- [25] WHO. (2015). *WHO Mortality Database*. Available: <https://www.who.int/data/data-collection-tools/who-mortality-database>
- [26] J. Hippisley-Cox, C. Coupland, and P. Brindle, "Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study," *BMJ*, vol. 357, p. j2099, May 23 2017.
- [27] S. Johansson, A. Rosengren, K. Young, and E. Jennings, "Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review," *BMC Cardiovasc Disord*, vol. 17, p. 53, Feb 7 2017.
- [28] A. Brammas, S. Jakobsson, A. Ulvenstam, and T. Mooe, "Mortality after ischemic stroke in patients with acute myocardial infarction: predictors and trends over time in Sweden," *Stroke*, vol. 44, pp. 3050-5, Nov 2013.
- [29] T. Y. Yang, B. J. Cairns, N. Allen, S. Sweetland, G. K. Reeves, V. Beral, *et al.*, "Postmenopausal endometrial cancer risk and body size in early life and middle age: prospective cohort study," *Br J Cancer*, vol. 107, pp. 169-75, Jun 26 2012.
- [30] S. Lopes, P. Johansen, M. Lamotte, P. McEwan, A. V. Olivieri, and V. Foos, "External Validation of the Core Obesity Model to Assess the Cost-Effectiveness of Weight Management Interventions," *Pharmacoeconomics*, vol. 38, pp. 1123-1133, Oct 2020.
- [31] R. Ara, L. Blake, L. Gray, M. Hernandez, M. Crowther, A. Dunkley, *et al.*, "What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review," *Health Technol Assess*, vol. 16, pp. iii-xiv, 1-195, 2012.
- [32] A. Must, J. Spadano, E. H. Coakley, A. E. Field, G. Colditz, and W. H. Dietz, "The disease burden associated with overweight and obesity," *JAMA*, vol. 282, pp. 1523-9, Oct 27 1999.
- [33] Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Nilsson PM, Gudbjornsdottir S, *et al.* Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a risk equation from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care*. 2008;31(10):2038-43.
- [34] Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2
- [35] Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, *et al.* Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Archives of internal medicine*. 2002;162(8):893-900.
- [36] Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck A, *et al.* Body mass and colorectal cancer risk in the NIH-AARP cohort. *Am J Epidemiol*. 2007;166(1):36-45.

- [37] Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9612):569-78.
- [38] Schlesinger S, Lieb W, Koch M, Fedirko V, Dahm CC, Pischon T, et al. Body weight gain and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2015;16(7):607-19.
- [39] Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV, Jr., Albanes D, Ballard-Barbash R, Adams KF, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Archives of internal medicine*. 2007;167(19):2091-102.
- [40] Soltoft F, Hammer M, Kragh N. The association of body mass index and health-related quality of life in the general population: data from the 2003 Health Survey of England. *Qual Life Res*. 2009;18(10):1293-9.
- [41] Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden. *Health Policy*. 2001;55(1):51-69.
- [42] Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2002;22(4):340-9.
- [43] Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31(6):800-4.
- [44] Gough SC, Kragh N, Ploug UJ, Hammer M. Impact of obesity and type 2 diabetes on health-related quality of life in the general population in England. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2009;2:179-84.
- [45] Foos V MP. Conversion of Hypoglycemia Utility Decrements from Categorical Units Reflecting Event History into Event Specific Disutility Scores Applicable to Diabetes Decision Models PRM75. *Value in Health*. 2018;21.
- [46] Lundqvist A AEaSCK. The costs 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; 2016. Report No.: IHE Report 2016:9.
- [47] Lundqvist A AESCK. Kostnader för cancer i Sverige idag och år 2040. IHE; 2016. Report No.: IHE Rapport 2016:1.
- [48] Hallberg S, Gandra SR, Fox KM, Mesterton J, Banefelt J, Johansson G, et al. Healthcare costs associated with cardiovascular events in patients with hyperlipidemia or prior cardiovascular events: estimates from Swedish population-based register data. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2016;17(5):591-601.
- [49] Armeni PLB, Francesco Costa, Gleb Donin, Ashima Gupta. Cost-of-illness study of Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) in Italy. SDA Bocconi School of Management; 2019.
- [50] Lönroth HKS, Lars Fändriks, Torsten Olbers. Mini-HTA Obesitaskirurgi 2 (84) 2008-05-26 Mini-HTA Obesitaskirurgi 2008. Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset; 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.