

**Datum**  
2020-09-24**Vår beteckning**  
1156/2020**SÖKANDE**AOP Orphan Pharmaceuticals Sweden AB  
Färögatan 33, 31 TR  
16 451 Kista**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket avslår ansökan om att Wakix, filmdragerad tablett, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

## ANSÖKAN

AOP Orphan Pharmaceuticals Sweden AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs enligt följande tabell.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Wakix	Filmdragerad tablett	4,5 mg	30 tablett(er)	596229	2 599,75
Wakix	Filmdragerad tablett	18 mg	30 tablett(er)	120781	2 599,75

## UTREDNING I ÄRENDET

Narkolepsi är en neurologisk sjukdom som innebär att hjärnan inte kan styra över vakenhet och sömn. Exempel på vanliga symtom är dagsömnighet, sömnnattacker och kataplexi som innebär plötslig kraftlöshet och en känsla av förlamning i samband med starka känslor.

Wakix är ett läkemedel som används för att behandla vuxna patienter med narkolepsi, med eller utan kataplexi. Läkemedlet godkändes av Europeiska läkemedelsmyndigheten i mars 2016 och är klassificerat som säräkemedel. Den aktiva substansen i Wakix, pitolisant, påverkar histamin H3-receptorer vilket ökar aktiviteten i neuron med direkt påverkan på vakenhet. Wakix ska användas vid lägsta effektiva dos, beroende på individuellt patientsvar och tolerans, enligt ett upptitreringsschema, utan att överskrida dosen 36 mg/dag.

Patienter som är aktuella för behandling med Wakix behandlas i första hand med kombinationsbehandlingar med effekt både på dagsömnighet och kataplexi, även om monoterapi kan förekomma. Vilken kombination av läkemedel som används beror på symtom, läkemedlets effekt och biverkningar. I behandlingsrekommendationerna omnämns centralstimulerande läkemedel (modafinil och/eller metylfenidat) i kombination med SSRI/SNRI-läkemedel och/eller natriumoxibat. Av dessa läkemedel har endast modafinil (marknadsförs enbart som generika) och Xyrem (natriumoxibat) indikation för narkolepsi.

Flera av ovan nämnda läkemedel klassas som beroendeframkallande och kan ge besvärande biverkningar. Företaget påpekar att Wakix (pitolisant) har en annan verkningsmekanism och därmed saknar beroendeframkallande effekt, samt anger att Wakix främst kommer att användas som tilläggsbehandling.

Företaget anger att en kombination av kliniskt relevanta läkemedelsbehandlingar med effekt både på dagsömnighet och kataplexi är relevanta jämförelsealternativ.

Effekt och säkerhet för pitolisant har utvärderats i flera jämförande kliniska studier samt förlängningsstudier. Effektmått som har utvärderats i studierna är bland annat dagsömnighet enligt Epworth Sleepiness scale (ESS) och kataplexifrekvens per vecka. Sammantaget visar resultaten att pitolisant (upp till maxdos 36 mg/dag) har statistiskt signifikant bättre effekt jämfört mot placebo avseende dagsömnighet och kataplexifrekvens. Resultaten visade också att pitolisant inte har statistiskt signifikant bättre effekt än jämförelsealternativet modafinil avseende dagsömnighet.

Företaget hänvisar även till två studier som utvärderat effekten av modafinil. Resultat från dessa studier används, tillsammans med resultat från en långtidsstudie av pitolisant, som underlag för företagets hälsoekonomiska analys avseende hela patientpopulationen.

1156/2020

Företaget har inte kommit in med något statistiskt underlag där data från de olika studierna jämförs mot varandra.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som jämför behandling med Wakix mot modafinil. Analysen drivs av att företaget estimerar att patienterna som behandlas med Wakix i högre grad uppnår respons än patienter som behandlas med modafinil. Respons definieras som ESS<10. Företaget estimerar även att patienter som uppnår respons har en bättre livskvalitet än patienter som inte uppnår respons. Analysen innehåller indirekta kostnader i form av sjukfrånvaro från arbete. Företaget uppskattar att kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, QALY, är cirka 377 000 kronor.

Företaget har även kompletterat sin ansökan med en hälsoekonomisk analys för en begränsad patientpopulation innehållande patienter som inte erhållit tillfredsställande respons av behandlingar i tidigare linjer, exempelvis med modafinil. Vid denna analys jämförs Wakix med ingen tilläggsbehandling. Företaget uppskattar att kostnad per vunnet QALY för denna patientgrupp är cirka 140 000 kronor.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

### Tillämpliga bestämmelser m.m.

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

Av 15 § förmånslagen framgår att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

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

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

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

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

1156/2020

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

### **TLV gör följande bedömning**

Narkolepsi är en neurologisk sjukdom som innebär att hjärnan inte kan styra över vakenhet och sömn. Tillståndets svårighetsgrad bedöms som hög eftersom det är en kronisk sjukdom med stor påverkan på patienternas livskvalitet.

Den aktiva substansen i Wakix (pitolisant) har en ny verkningsmekanism och saknar beroendeframkallande effekt, till skillnad från annan tillgänglig behandling.

TLV bedömer att följande läkemedel och kombinationer är kliniskt relevanta jämförelsealternativ: centralstimulerande medel (modafinil och/eller metylfenidat) i kombination med SSRI/SNRI-läkemedel och/eller natriumoxibat. Vanligen behandlas patienter med minst två av dessa kliniskt relevanta jämförelsealternativ. Vid monoterapi är modafinil kliniskt relevant jämförelsealternativ. För patienter som inte svarar på annan behandling är ingen behandling relevant jämförelsealternativ.

Av redovisade kliniska studier framgår att pitolisant har kliniskt relevant effekt på dagsömnighet och kataplexifrekvens jämfört mot placebo, samt att pitolisant har acceptabel säkerhetsprofil.

Baserat på direkta jämförelser bedömer TLV att pitolisant inte har bättre effekt än modafinil vid behandling av patienter med narkolepsi. TLV bedömer dock att det är rimligt att anta jämförbar effekt på dagsömnighet.

I TLV:s hälsoekonomiska analys för hela patientpopulationen jämförs Wakix mot modafinil. Dock bedömer TLV att företagets naiva indirekta jämförelse (baserad på resultat från två kliniska studier av modafinil, samt en långtidsstudie av pitolisant) är behäftad med så stor osäkerhet att den inte tillför något stöd för att Wakix (pitolisant) som tilläggsterapi har bättre effekt än modafinil, vid behandling av vuxna narkolepsipatienter med eller utan kataplexi. Bland annat var studierna öppna och okontrollerade, och antalet patienter som behandlades med Wakix (pitolisant) mycket lågt.

Eftersom TLV bedömer att det är rimligt att anta att effekten av Wakix är jämförbar med modafinil kan en analys som enbart tar hänsyn till skillnader i kostnader göras och TLV presenterar därför en kostnadsjämförelse. Ansökt försäljningspris per förpackning är 2 600 kronor för Wakix. Detta motsvarar en läkemedelskostnad per dag om 90 kronor alternativt 180 kronor beroende på dosering. Motsvarande kostnad för modafinil är cirka 13 kronor per dag (fastställt AUP). Företaget har därmed inte visat att kostnaden för Wakix är rimlig i förhållande till den nytta Wakix ger, för hela den godkända indikationen.

Företaget har även kommit in med underlag för en begränsad patientpopulation, där Wakix jämförs mot ingen tilläggsbehandling. TLV bedömer dock att analysen är förenad med hög osäkerhet. Osäkerheten är främst kopplad till hur stor andel patienter som uppnår respons, livskvalitetsvikter samt andel patienter som står på hög dos med Wakix. TLV presenterar scenarion utan att justera osäkra antaganden kring respons eller livskvalitet. TLV justerar enbart andelen patienter som står på hög dos Wakix till mellan 60-80 procent, exkluderar kostnader för jämförelsearmen samt exkluderar indirekta kostnader, bestående av produktionsbortfall i detta ärende. I enlighet med myndighetens praxis bedömer TLV att det

1156/2020

finns en risk att patienter som står utanför arbetsmarknaden diskrimineras om denna typ av indirekta kostnader inkluderas.

Efter dessa justeringar bedömer TLV att kostnaden per vunnet QALY är över 1 miljon kronor. TLV finner således att företaget inte heller visat att kostnaden för Wakix är rimlig i förhållande till den nytta Wakix ger för en begränsad patientpopulation, det vill säga patienter som inte erhållit tillfredsställande respons av behandlingar i tidigare linjer exempelvis med modafinil.

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

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), Överläkaren Margareta Berglund Rödén, Förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, Överläkaren Inge Eriksson, Universitetslektorn Martin Henriksson, Docenten Gerd Lärffars, Överläkaren Maria Strandberg. Föredragande har varit den medicinska utredaren Johanna Lind. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Christoffer Knutsson och juristen Åsa Levin deltagit.

Staffan Bengtsson

Johanna Lind

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

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