

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Sunosi (solriamfetol)

Utvärderad indikation

Sunosi är avsett att användas för att öka vakenheten och minska dagsömnigheten hos vuxna patienter med narkolepsi (med eller utan kataplexi).

Företaget har ansökt om en begränsad subvention för patienter med narkolepsi som inte svarat på behandling med modafinil och åtminstone ett annat centralstimulerande läkemedel eller där detta inte är lämpligt.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut

Bifall med begränsning

Förslag till begränsning

Subventioneras endast för behandling av dagsömnighet hos patienter med narkolepsi som fått otillräcklig effekt av modafinil och åtminstone ett annat centralstimulerande läkemedel, eller där detta inte är lämpligt.

Förslag till villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Sunosi (solriamfetol), filmdragerad tablett, N06BA14
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Patienter med narkolepsi som inte svarat på behandling med modafinil och åtminstone ett annat centralstimulerande läkemedel eller där detta inte är lämpligt. Företaget uppskattar att ca [----] patienter i Sverige skulle vara aktuella för behandling med Sunosi.
Företagets prognostiserade försäljning	[-----]
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2024-08-04

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Sunosi	75 mg	28 tabletter	2 458,10	2 567,80
Sunosi	150 mg	28 tabletter	3 441,33	3 575,61

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Marie Löfling (medicinsk utredare), Corizandy Gonzalez (hälsoekonom), Egill Jonsson Bachmann (hälsoekonom), Per Claesson (jurist) och Åsa Levin (jurist).

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Pontus Wasling, specialistläkare inom neurologi, Göteborg. Denne har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstagande, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV bedömer att svårighetsgraden för narkolepsi (med och utan kataplexi) är hög eftersom det är en kronisk sjukdom med stor påverkan på patienternas livskvalitet.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Sunosi för den begränsade patientpopulation inom den godkända indikationen som aktuell ansökan avser utgörs av inget tillägg till standardbehandling.
Relativ effekt och säkerhet	TLV bedömer att kliniska studier visat att behandling med Sunosi leder till en minskning av dagsömnighet uppmätt med såväl subjektiva skattningsskalor (ESS) som i objektiva mått (MWT) i jämförelse mot placebo. Motsvarande resultat har visats i subgrupper med patienter som tidigare behandlats med modafinil och ytterligare minst ett centralstimulerande läkemedel, vilket motsvarar den patientpopulation företaget ansöker om subvention för.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där kostnader och effekter (kvalitetsjusterade levnadsår, QALYs) utvärderas för Sunosi jämfört med inget tillägg till standardbehandling. Den utvärderade patientpopulationen är patienter med narkolepsi, med eller utan kataplexi, som fått otillräcklig effekt av modafinil och åtminstone ett annat centralstimulerande läkemedel, eller där detta inte är lämpligt. Analysen bygger på en hälsoekonomisk modell i två steg, dels ett beslutsträd som motsvarar de tolv första veckorna av behandlingsförloppet, dels en markovmodell som motsvarar behandlingsförloppet efter tolv veckor.
Modellering av klinisk effekt	Modelleringen av klinisk effekt inkluderar två estimat av betydelse för resultatet: Dels den andel patienter som antas uppnå relevant behandlingssvar, det vill säga en minskning om ≥ 3 på ESS från baslinjen vid vecka tolv; dels den genomsnittliga storleken på förändringen i ESS-poäng hos den andel patienter som antas uppnå relevant behandlingssvar.
Hälsorelaterad livskvalitet	TLV bedömer att det finns osäkerheter kopplade till företagets skattning av livskvalitet. Livskvalitetsvikterna som tillämpas i företagets analys utgår inte från vikter hämtade från den kliniska studien TONES 2. Företaget uppskattar livskvalitetsvikterna från en regressionsanalys från en internationell undersökning (NHWS). Den viktigaste parametern i regressionsanalysen är ESS-poäng. TLV bedömer med stöd av litteraturen att det är rimligt att anta att det finns ett samband mellan förbättringar i ESS och hälsorelaterad livskvalitet.
Viktigaste kostnaderna	Kostnaden med störst betydelse för resultatet är läkemedelskostnaden för Sunosi.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	TLV har identifierat ett flertal osäkerheter kopplade till företagets parametrar och antaganden i den hälsoekonomiska analysen. Osäkerheterna är framför allt kopplade till företagets modellering av den relativa effekten.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	Mot bakgrund av att TLV identifierat relativt stora osäkerheter i företagets hälsoekonomiska analys avseende modellering av den relativa redovisar TLV inget grundscenario utan enbart scenarioanalyser. I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 427 000 kronor och 722 000 kronor.
Sammanvägd bedömning	Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånsslagen är uppfyllda till det ansökta priset om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enighet med 11§ förmånsslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor: Subventioneras endast för behandling av dagsömnighet hos patienter med narkolepsi som fått otillräcklig effekt av modafinil och åtminstone ett annat centralstimulerande läkemedel, eller där detta inte är lämpligt. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Narkolepsi.....	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	1
3	Läkemedlet.....	2
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism	2
3.3	Dosering/administrering.....	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	3
4.1	Behandling av aktuell patientpopulation	5
5	Jämförelsealternativ	5
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet.....	6
6.1	Kliniska studier	6
6.1.1	TONES 2.....	7
6.1.2	TONES 5.....	9
6.1.3	Biverkningar.....	10
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	10
6.2.1	Patienter som tidigare behandlats med modafinil och ytterligare ett centralstimulerande läkemedel.....	10
6.2.2	Dosfördelning.....	10
7	Hälsoekonomi	13
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	13
7.2	Effektått	14
7.2.1	Klinisk effekt	14
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet	16
7.3	Kostnader	18
7.3.1	Kostnader för läkemedlet	18
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	18
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	20
8.1	Företagets grundscenario.....	20
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	20
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	20
8.1.3	Företagets känslighetsanalyser	21
8.2	TLV:s scenarioanalyser.....	21
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser.....	21
8.2.2	Resultat i TLV:s scenarioanalyser.....	21
8.2.3	Osäkerhet i resultaten	23
8.3	Samlad bedömning av resultaten	23
9	Regler och praxis.....	24
9.1	Den etiska plattformen	24
9.2	Författningstext m.m.	24

10 Referenser.....	25
Bilagor.....	26
Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	26
Bilaga 2 – Individdata avseende observerad effektskillnad i ESS vid vecka tolv hos patienter som behandlades med Sunosi i TONES 2.	27
Bilaga 3 – Livskvalitetsvikter i scenarioanalyser	28

1 Företagets ansökan

Sunosi är avsett att användas för att öka vakenheten och minska dagsömnigheten hos vuxna patienter med narkolepsi samt för att öka vakenheten och minska den uttalade dagsömnigheten hos vuxna patienter med obstruktiv sömnapné (OSA).

Företaget ansöker om en begränsad subvention för patienter med narkolepsi som inte svarat på behandling med modafinil och åtminstone ett annat centralstimulerande läkemedel eller där detta inte är lämpligt. Detta underlag för beslut innefattar denna del av subventionsansökan. Företaget ansöker även för subvention för patienter med dagsömnighet till följd av obstruktiv sömnapné. Denna del av subventionsansökan utreds i ett separat underlag för beslut.

2 Narkolepsi

Nedanstående medicinska sammanfattning bygger på uppgifter från Socialstyrelsen 2018 [1].

Narkolepsi är en neurologisk sjukdom som innebär att hjärnan inte kan styra över vakenhet och sömn. Personer med sjukdomen blir mycket trötta under dagen och får sömnattacker som inte går att förhindra. Till symtomen hör också kataplexi, vilket drabbar cirka 75 procent av patienterna med narkolepsi. Kataplexi innebär en plötslig kraftlöshet och en känsla av förlamning i samband med känslor som glädje och ilska och den visar sig i allt från att hakan faller ned och talet blir otydligt till att knäna viker sig eller att hela kroppen förlamas. Naturliga sömnstörningar med fragmenterad sömn är också vanligt. En del patienter får hallucinationer strax innan de somnar eller vaknar. Utöver dessa symtom har patienter med narkolepsi en uppsplittad nattsömn med många uppvaknanden och brist på djupsömn. Symtomen kan hos många leda till nedstämdhet och svårigheter att orka med social samvaro, studier och arbete.

Symtomen visar sig ofta i tonåren och för det mesta före 30 års ålder. Hos tio procent börjar sjukdomen före tio års ålder. Symtomen kan variera från mycket lindriga symtom som inte påverkar det dagliga livet till svåra symtom som gör det omöjligt att leva som vanligt. Dagsömnigheten gör det svårt att hålla sig vaken och kan innebära risker vid vardagliga aktiviteter som bilkörning och matlagning. Insjuknande före puberteten leder ofta till en allvarligare sjukdom.

Sjukdomen går inte att bota men symtomen kan lindras med läkemedel.

Den exakta förekomsten av narkolepsi är inte känd, men i internationell litteratur anges att upp till 50 personer per 100 000 invånare har narkolepsi i någon form. Det skulle motsvara ungefär 4 500 personer i Sverige. De närmaste åren efter vaccineringen med Pandemrix insjuknade minst 350 barn och unga vuxna i narkolepsi i Sverige.

Narkolepsi delas in i två typer. Narkolepsi typ 1 orsakas av en autoimmun reaktion och påverkar hjärnans förmåga att producera det sömnreglerande hormonet orexin (även kallat hypokretin). Personer som fick symtom efter att ha vaccinerats med vaccinet Pandemrix har narkolepsi typ 1. Vid narkolepsi typ 2 är orsaken okänd och produktionen av sömnreglerande hormon är normal. Vid narkolepsi typ 2 är symtomen oftast lindrigare.

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Narkolepsi med eller utan kataplexi är ett kroniskt tillstånd. Patienter med narkolepsi blir mycket trötta under dagen och får sömnattacker som inte går att förhindra. Många patienter har även en mycket dålig nattsömn med fragmenterad sömn och en kort total sömntid. TLV:s anlitade kliniska expert i ärendet anger att besvären är konstanta och att de flesta patienterna behöver vakenhetshöjande medicinering varje dag. Cirka 75 procent av alla patienter drabbas

även av kataplexier i olika grad. Kataplexi innebär plötslig kraftlöshet som påverkar patienternas livskvalitet mycket negativt då det har en betydande påverkan på vardagliga aktiviteter. Det finns även en hög förekomst av depressiva symtom och ångest hos patienter med narkolepsi. Sjukdomen är livslång men förkortar inte livslängden.

TLV:s diskussion

TLV har i tidigare ärenden för läkemedlet Wakix (dnr 826/2019 och 1156/2020) bedömt svårighetsgraden för patienter med narkolepsi som hög. Till skillnad från läkemedlet Wakix är Sunosi endast godkänt för att minska dagsömnigheten hos vuxna patienter med narkolepsi. Läkemedlet har ingen påvisad effekt på kataplexifrekvensen hos behandlade patienter i kliniska studier. Kataplexi är dock ett symtom som är mycket nära kopplat till den underliggande sjukdomen och har därför en stor påverkan på sjukdomsbilden för patienter på gruppnivå. I likhet med tidigare ärende för patienter med narkolepsi bedöms svårighetsgraden för tillståndet sammantaget vara hög.

TLV:s bedömning: TLV har i tidigare ärenden (dnr 826/2019 och 1156/2020) bedömt tillståndets svårighetsgrad som hög eftersom det är en kronisk sjukdom med stor påverkan på patienternas livskvalitet. TLV ser ingen anledning att göra en annan bedömning i aktuellt ärende.

3 Läkemedlet

Sunosi innehåller den aktiva substansen solriamfetol. Läkemedlet godkändes av den Europeiska kommissionen i januari 2020 genom den centraliserade proceduren.

3.1 Indikation

Sunosi är avsett att användas för att öka vakenheten och minska dagsömnigheten hos vuxna patienter med narkolepsi (med eller utan kataplexi).

Sunosi är avsett att användas för att öka vakenheten och minska den uttalade dagsömnigheten (excessive daytime sleepiness, EDS) hos vuxna patienter med obstruktiv sömnapné (OSA) vars EDS inte har kunnat behandlats tillfredsställande med primär OSA-behandling, såsom kontinuerligt luftvägsövertryck (CPAP).

3.2 Verkningsmekanism

Även om det inte är helt känt hur den aktiva substansen i Sunosi, solriamfetol, fungerar, antas den verka genom att öka nivåerna av dopamin och noradrenalin i hjärnan. Dopamin och noradrenalin är neurotransmittorer (kemiska signalsubstanser) som överför signaler mellan hjärncellerna, däribland dem som främjar vakenhet.

3.3 Dosering/administrering

Sunosi finns som tabletter i styrkorna 75 mg och 150 mg. Läkemedlet ska tas en gång om dagen vid uppvaknandet och den normala startdosen är 75 mg vid narkolepsi eller 37,5 mg vid obstruktiv sömnapné. Beroende på hur väl läkemedlet fungerar kan dosen ökas upp till högst 150 mg en gång om dagen.

Patienten bör inte ta Sunosi om det är mindre än 9 timmar kvar till sänggåendet eftersom läkemedlet kan påverka nattsömnen.

Långtidsanvändning

Behov av fortsatt behandling och lämplig dos ska utvärderas med jämna mellanrum vid längre tids behandling med solriamfetol.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Vid behandling av narkolepsi är fokus framför allt på de tre huvudsymtomen: daghypersomni (dagsömnighet), kataplexi och nattlig dyssomni med fragmenterad sömn. Dagsömnigheten kan bli mindre uttalad med centralstimulerande läkemedel (modafinil, metylfenidat, amfetamin). Antidepressiva mediciner (SSRI) används i behandlingen av kataplexi. Sunosi är avsett för behandling av vuxna patienter med narkolepsi i syfte att öka vakenheten och minska dagsömnigheten. Detta avsnitt fokuserar därför huvudsakligen på behandling av dagsömnighet. Delar av nedanstående text är hämtad i sin helhet från Riktlinje för behandling av narkolepsi hos barn och vuxna, NPO Nervsystemets sjukdomar, 2022 [2].

Det finns ingen behandling som botar narkolepsi men symtomen kan lindras med läkemedel och strategier för att förbättra sömnen och hantera dagsömnigheten. Graden av dagsömnighet varierar mycket mellan olika individer och kan förändras över tid. Doseringen av vakenhets-höjande läkemedel och antal dostillfällen behöver därför individanpassas. En del patienter med lindrig narkolepsi medicinerar bara vid behov medan andra kan behöva flera doser per dag eller en kombination av olika preparat. För alla preparat mot dagsömnighet gäller att kardiovaskulära riskfaktorer ska beaktas och om aktuellt behandlas.

Vid val av läkemedel och dosering tas hänsyn till:

- dagsömnighetens svårighetsgrad
- effekt och biverkningar av läkemedlet
- individuella sömnsvackor
- risk för beroende
- samsjuklighet
- livsstil och personliga preferenser

TLV:s kliniska expert i ärendet anger att de riktlinjer som följs vid behandling av dagsömnighet hos patienter med narkolepsi är ”Riktlinjer för behandling av narkolepsi hos barn och vuxna” [2] och då utgår man framför allt från den behandlingsalgoritm som presenteras i dokumentet, se figur 1 nedan. Vanligtvis inleds behandlingen för dagsömnighet med modafinil. Om denna behandling är otillräcklig, om det uppstår biverkningar eller om effekten avtar används vanligtvis metylfenidat som finns i olika beredningsformer, kort- och långverkande. Om detta är otillräckligt är nästa steg ofta lisdexamfetamin alternativt amfetamin för enstaka patienter. Samtidig behandling med natriumoxibat nattetid förekommer också för de patienter som har en uppsplittrad nattsömn. Pitolisant används mycket begränsat i Sverige¹. Experten uppger att olika kombinationer av olika centralstimulantia och av natriumoxibat är vanligt. Han anger även att valet mellan läkemedlen beror dels på om patienten föredrar kort- eller långverkande, dels på biverkan hos läkemedlet. Om snabbverkande metylfenidat ger hjärklappning och ångestpåslag kan långverkande lisdexamfetamin ge färre biverkningar. Läkemedelsvalen optimeras för varje individ.

Nedan presenteras kliniskt relevanta läkemedel närmare. Samtliga läkemedel omnämns i behandlingsrekommendationer och enligt TLV:s kliniska expert används dessa i klinisk praxis vid narkolepsi med eller utan kataplexi.

Modafinil

Modafinil (marknadsförs enbart som generika) är enligt indikation avsett för vuxna för behandling av uttalad sömnighet förenat med narkolepsi med eller utan kataplexi. Rekommenderad startdos är 200 mg dagligen. Doser upp till 400 mg i en dos eller två fördelade doser kan ges till patienter som svarar otillräckligt på den initiala 200 mg dosen. Modafinil klassas som

¹ 2-3% av de registrerade patienterna i Svenska Narkolepsiregistret (Neuroreg.se) använder pitolisant.

ett beroendeframkallande läkemedel och ska förskrivas på särskild receptblankett. Modafinil ingår i läkemedelsförmånerna för indikationen narkolepsi.

Metylfenidat

Metylfenidat saknar indikation för narkolepsi men används för att minska dagsömnighet. Både kapslar med modifierad frisättning såväl som vanliga tabletter finns och används. Dosspannet anges ofta till 10–60 mg dagligen, men hos en del patienter kan högre doser behövas. Metylfenidat klassas som ett beroendeframkallande läkemedel och ska förskrivas på särskild receptblankett.

Natriumoxibat

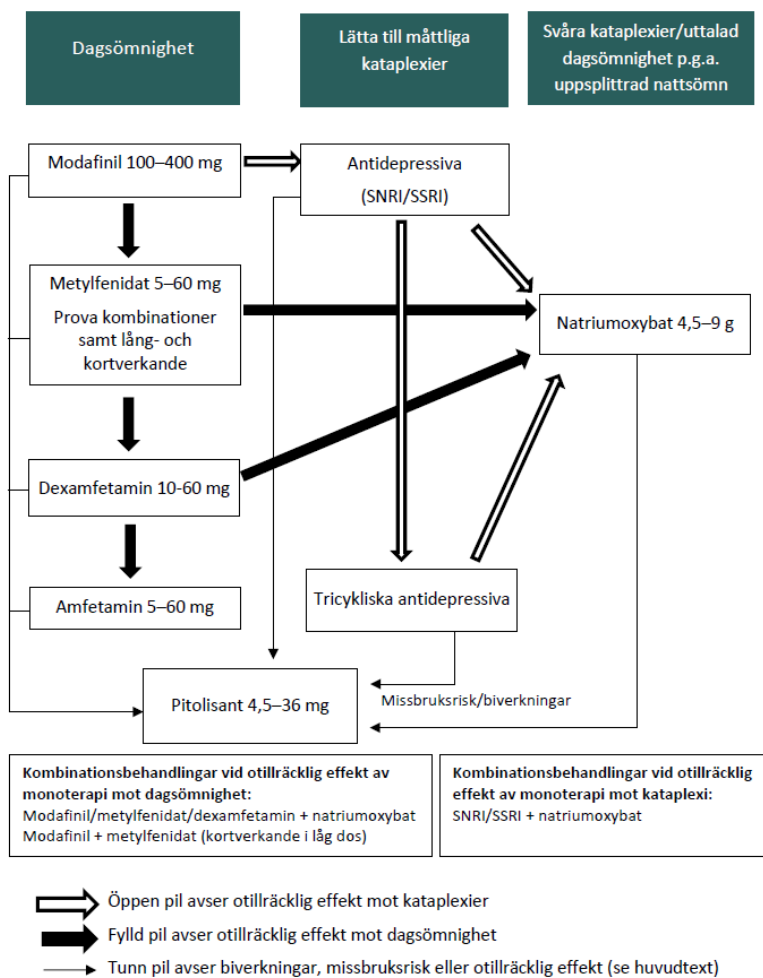
Natriumoxibat (Xyrem) är en oral lösning som är avsett för behandling av narkolepsi med kataplexi hos vuxna patienter. Rekommenderad startdos är 4,5 g/dag. Dosen bör titreras tills effekt uppnås baserat på effektivitet och tolerabilitet till maximalt 9 g/dag. Natriumoxibat, även känt som gamma-hydroxy-butyrat (GHB), är narkotikaklassat och en känd missbruks-substans och även känt för att lätt kunna överdoseras med andningsdepression, medvetlöshet och död som följd. Natriumoxibat klassas som ett beroendeframkallande läkemedel och ska förskrivas på särskild receptblankett. TLV har tidigare utrett produkten Xyrem (dnr 1327/2011) och bedömt att läkemedlet inte utgör en kostnadseffektiv behandling för patienter med narkolepsi, därav ingår natriumoxibat inte i läkemedelsförmånerna för indikationen narkolepsi.

Licensläkemedel

Det förekommer även viss off-labelförskrivning och förskrivning av licensläkemedel inom läkemedelsgruppen centralstimulantia så som dexamfetamin/lisdexamfetamin samt amfetamin. Dessa läkemedel har inte indikationen narkolepsi.

Pitolisant

Pitolisant (Wakix) är en oral tablett som enligt indikation är avsett för vuxna, ungdomar och barn för behandling av narkolepsi med eller utan kataplexi. Pitolisant visar ingen eller låg risk för missbruk enligt kliniska data. Enligt TLV:s kliniska expert används pitolisant mycket sällan i Sverige. TLV har tidigare utrett produkten Wakix (dnr 826/2019 och 1156/2020) och bedömt att läkemedlet inte utgör en kostnadseffektiv behandling för patienter med narkolepsi, därav ingår pitolisant inte i läkemedelsförmånerna för indikationen narkolepsi.



Figur 1. Algoritm för läkemedelsbehandling hos vuxna [2].

4.1 Behandling av aktuell patientpopulation

Företaget ansöker om subvention för en begränsad patientpopulation inom den godkända indikationen för Sunosi. Denna patientpopulation utgörs av patienter som inte svarat på behandling med modafinil och åtminstone ett annat centralstimulerande läkemedel eller där detta inte är lämpligt. För dessa patienter kan dexamfetamin/lisdexamfetamin och amfetaminpreparat som förskrivs på licens utgöra behandlingsalternativ. TLV:s kliniska expert anger att valet av preparat beror dels på om patienten föredrar kort- eller långverkande produkter, dels på biverkan hos läkemedlen. Detta medför att läkemedelsbehandlingen optimeras för varje enskild individ.

5 Jämförelsealternativ

Företaget menar att trots att den godkända indikationen för Sunosi inte kräver att andra behandlingar ska ha testats innan patienter kan behandlas med Sunosi så kommer Sunosi in som behandling efter det att modafinil och ytterligare minst ett centralstimulerande läkemedel inte gett tillräcklig effekt på dagsömnigheten. Företaget motiverar detta genom att hänvisa till uttalanden och bedömningar från ”Key Opinion Leaders (KOL)” i utvärderingen av Sunosi i England [3] samt studier som genomförts i England som visar att 93 procent av patienter med narkolepsi i England fick modafinil som förstalinjesbehandling av dagsömnighet. Eftersom modafinil och andra centralstimulantia är väletablerade förstalinjesbehandlingar även i Sverige bedömer företaget att Sunosi kommer komma in efter dessa även här. Företaget ansöker

därav om en begränsad subvention för den patientpopulationen som fått otillräcklig effekt av modafinil och åtminstone ett annat centralstimulerande läkemedel eller där detta inte är lämpligt. Företagets val av jämförelsealternativ till Sunosi för aktuell patientpopulation utgörs av inget tillägg till standardbehandling då de menar att standardbehandling är det enda som ges till patientpopulationen.

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert bekräftar att företagets föreslagna begränsning utgör en kliniskt relevant och ändamålsenlig begränsning. Experten menar att det finns patienter som inte tolererar centralstimulantia och att Sunosi skulle kunna utgöra ett behandlingsalternativ för dessa patienter. Experten anger att i svensk sjukvård används ofta preparat i kombinationer och att Sunosi kan vara ett preparat som också kommer att användas i kombination med till exempel centralstimulantia eller natriumoxibat. För patienter som inte svarat på behandling med modafinil och åtminstone ett annat centralstimulerande läkemedel finns därför inget givet behandlingsalternativ. Standardbehandlingen för dessa patienter består av individanpassade kombinationer av olika centralstimulantia (off label och licenspreparat, i olika beredningsformer) och av natriumoxibat. Sunosi kommer sannolikt inte ersätta denna behandling utan användas som ett tillägg till denna. Baserat på detta bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till Sunosi för indikationen narkolepsi utgörs av inget tillägg till standardbehandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med företaget, och baserat på behandlingsriktlinjer och med stöd av klinisk expert att relevant jämförelsealternativ till Sunosi för den begränsade patientpopulation inom den godkända indikationen som aktuell ansökan avser utgörs av inget tillägg till standardbehandling.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Effekten av solriamfetol för patienter med narkolepsi har studerats i två pivotala placebokontrollerade studier, TONES 2 [4] och TONES 5 [5]. Studierna beskrivs var för sig nedan.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
TONES 2 (14-002), NCT02348593 [4]	Fas III, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad. Solriamfetol 75 mg ^a , 150 mg ^a eller 300 mg ^b (aktiv behandling), en gång dagligen Placebo (kontroll), en gång dagligen 12 veckor lång	Placebo, en gång dagligen	Vuxna patienter med narkolepsi, (med eller utan kataplexi) med uttalad dagsömnhet. N= 236, 177 solriamfetol, 59 placebo	TONES 2 visade på en dosberoende förbättring i ESS på 2 till 4 poäng och 3 till 8 minuters förbättring i MWT med 75 mg respektive 150 mg solriamfetol jämfört mot placebo.
TONES 5 (14-005), NCT02348632 [5]	Fas III, öppen, placebokontrollerad långtidsstudie. Solriamfetol 75 mg – 300 mg (aktiv behandling), en gång dagligen. Doserna kunde justeras till högsta tolerabla dos under studiens gång.	Placebo, en gång dagligen	Vuxna patienter med narkolepsi eller obstruktiv sömnapné (OSA) som tidigare genomfört en prövning. Öppen fas: 643 solriamfetol	TONES 5 visar på en kvarstående effekt av solriamfetol på upp till 52 veckor. Utsättningsperioden visade att patienterna försämrades (skillnad i minst kvadratmedelvärde 3,7 på ESS, p<0,0001) under de 2 veckor som patienterna

	Totalt 52 veckor med en 2 veckor randomiserad, dubbelblindad utsättningsperiod (withdrawal phase) efter 6 månaders behandling.		Utsättningsperiod: 142 placebo, 140 solriamfetol	behandlades med placebo istället för aktiv behandling.
--	--	--	--	--

^aDen godkända dosen. Dosen 300 mg ingår inte i marknadsgodkännandet för Sunosi.

Innehållet i nedanstående avsnitt är hämtat från europeiska läkemedelsmyndigheten, Utredningsrapport (EPAR) Sunosi, 2019 [6] och produktresumén för produkten Sunosi [7].

6.1.1 TONES 2

Metod

TONES 2 var en tolv veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie, där effekten av solriamfetol hos vuxna patienter med narkolepsi (med eller utan kataplexi) undersöktes. För att delta i denna studie var patienterna tvungna att vid baslinjen lida av uttalad dagsömnighet (minst 10 poäng på Epworth sömnhetskala; ESS²) samt ha problem med att hålla sig vakna, vilket innebär en genomsnittlig sömnlätens på mindre än 25 minuter dokumenterat som medelvärde på 40-minuters maintenance of wakefulness test (MWT)³ i de första fyra provningarna.

Primära effektmått var förändring i numerisk poäng på ESS och tiden patienten kunde hålla sig vaken under ett standardiserat MWT utvärderat från baslinjen till vecka 12. Även förbättring av patientens allmänna kliniska tillstånd bedömt med hjälp av skalan Patient Global Impression of Change (PGIc)⁴ utvärderades i studien. Effekten utvärderades i den modifierade intention-to-treat (mITT) populationen vilken utgjordes av alla randomiserade patienter som fick minst en dos av studieläkemedlet, hade baslinjedata och minst en mätning efter den första baslinjemätningen för MWT och ESS.

Resultat

I TONES 2 randomiserades 239 vuxna patienter med narkolepsi till solriamfetol 75 mg, 150 mg eller 300 mg (två gånger maximal rekommenderad daglig dos) eller placebo en gång dagligen. Patienter som inkluderades i studien hade nedsatt vakenhet och uttalad dagsömnighet mätt med hjälp av genomsnittligt MWT-poäng för sömnlätens och ESS-poäng vid baslinjen (tabell 2). De flesta patienterna hade tidigare använt psykostimulantia. Nästan hälften av patienterna (49 procent) hade tidigare behandlats med modafinil [8]. Ungefär hälften av patienterna hade kataplexi (kataplexi användes som en stratifieringsparameter vid randomisering). Demografi och baslinjekarakteristika var likartade mellan patienter med och utan kataplexi. 65 procent av patienterna i studien var kvinnor.

Vecka tolv uppvisade de patienter som randomiserats till 150 mg-dosen statistiskt signifikanta förbättringar på MWT och ESS (co-primära effektmått), liksom på PGIc (sekundärt effektmått), jämfört med placebo. De patienter som randomiserats till att få 75 mg uppvisade statistiskt signifikanta förbättringar på ESS men inte på MWT eller PGIc, se tabell 2 nedan. Dessa effekter var dosberoende, observerades vecka 1 och kvarstod under hela studien (figur 2). Generellt sågs, vid samma doser, en mindre effekt hos patienter med svårare symtom vid baslinjen än hos dem med lindrigare symtom. Vecka tolv uppvisade de patienter som randomiserats till 150 mg solriamfetol kvarstående förbättringar av vakenheten under dagen som var statistiskt signifikanta jämfört med placebo för var och en av de fem MWT-prövningarna, under cirka nio timmar efter doseringen. Inga statistiska skillnader i förändring av MWT, ESS och PGIc observerades mellan patienter med och utan kataplexi. Behandlingen visade heller ingen effekt

² ESS; ett vanligt test för att mäta sömnhetsgrad under dagen, validerad hos sömnapnépatienter. ESS är en 8-punktsskala där patienten själv rapporterar sannolikheten för att somna under vanliga dagliga aktiviteter.

³ MWT; test för mätning av vakenhetsgrad. Vid undersökningen följer man vakenhetsgraden genom att registrera den elektriska hjärnaktiviteten samt bl.a. ögonrörelser, muskeltonus och andning. Under dagen görs fyra registreringar à ca 40 minuter.

⁴ PGIc; en 7-punktsskala som sträcker sig från "mycket stor förbättring" till "mycket stor försämring" där patienten bedömer hur denne upplever förändringen av sitt kliniska tillstånd.

på kataplexifrekvensen hos de patienter med kataplexi som behandlades med solriamfetol i studien. Dosberoende förbättringar av förmågan att utföra dagliga aktiviteter observerades, mätt med hjälp av frågeformuläret Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version (FOSQ-10). Doser överstigande 150 mg dagligen gav inte tillräcklig effektökning för att överväga de dosrelaterade biverkningarna. Därav ingår inte dosen 300 mg i marknadsgodkännandet för Sunosi. Behandling med solriamfetol hade en begränsad effekt på skattning av hälsorelaterad livskvalitet mätt skattningsskalorna EQ-5D eller SF-36. Ingen signifikant skillnad från behandling med placebo uppmättes i studien.

Den vanligaste anledningen till avbrott från studien var avsaknad av effekt och biverkningar (AE). Avbrott på grund av avsaknad av effekt i patientgrupperna behandlade med placebo, 75 mg och 150 mg var 1,7 procent, 6,8 procent och 1,7 procent för respektive grupp. Avbrott på grund av biverkningar var 1,7 procent, 3,4 procent och 6,8 procent för respektive grupp.

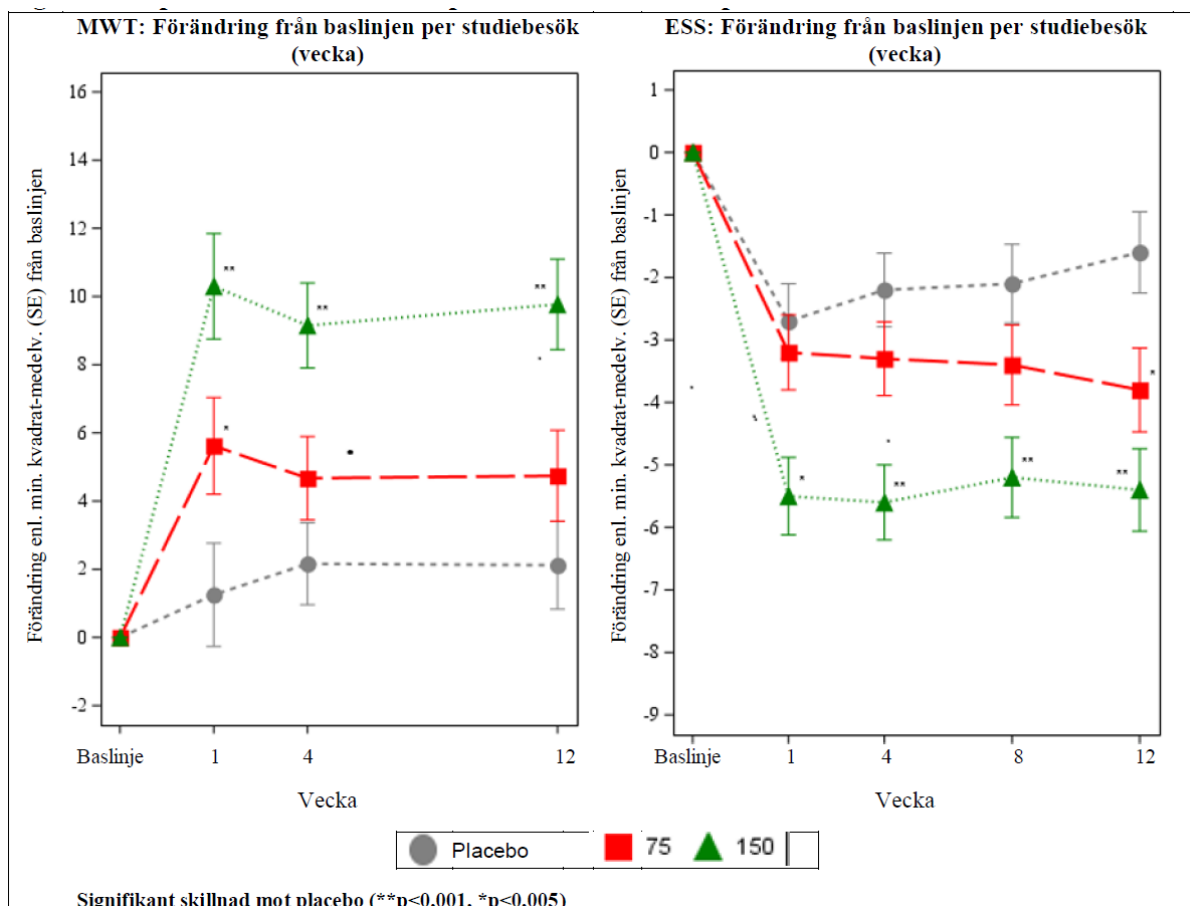
Tabell 2 Översikt över effektresultat vecka 12 hos patienter med narkolepsi i TONES 2

	Behandlingsgrupp (N)	Medelpoäng vid baslinjen (SD)	Medelförändring från baslinjen	Skillnad mot placebo (95 % CI)	P-värde
MWT (min)	<i>Studie 1</i>		<u>Minsta kvadrat-medelv. (SE)</u>		
	Placebo (58)	6,15 (5,68)	2,12 (1,29)	-	-
	Sunosi 75 mg (59)	7,50 (5,39)	4,74 (1,34)	2,62 (-1,04; 6,28)	0,1595
	Sunosi 150 mg (55)	7,85 (5,74)	9,77 (1,33)	7,65 (3,99; 11,31)	<0,0001
ESS	<i>Studie 1</i>		<u>Min. kvadrat-medelv. (SE)</u>		
	Placebo (58)	17,3 (2,86)	-1,6 (0,65)	-	-
	Sunosi 75 mg (59)	17,3 (3,53)	-3,8 (0,67)	-2,2 (-4,0; -0,3)	0,0211
	Sunosi 150 mg (55)	17,0 (3,55)	-5,4 (0,66)	-3,8 (-5,6; -2,0)	<0,0001
		Procent patienter med förbättring*		Procentuell skillnad jämfört med placebo (95 % CI)	P-värde
PGIc	<i>Studie 1</i>				
	Placebo (58)		39,7 %	-	-
	Sunosi 75 mg (59)		67,8 %	28,1 (10,8; 45,5)	0,0023 [†]
	Sunosi 150 mg (55)		78,2 %	38,5 (21,9; 55,2)	<0,0001

SD = standardavvikelse; SE = standardfel; min. kvadrat-medelv. = minsta kvadrat-medelvärde; skillnad mot placebo = skillnad i minsta kvadrat-medelvärde för förändringen från baslinjen mellan aktivt läkemedel och placebo. MWT-resultat har hämtats från de första 4 prövningarna av MWT och en positiv förändring från baslinjen innebär en förbättring av sömnlåten. På ESS innebär en negativ förändring från baslinjen en förbättring av dagsömnighet. *Procent patienter med förbättring på PGIc omfattar patienter som rapporterade mycket stora, stora och minimala förbättringar.

[†]Nominellt p-värde.

[7]



Figur 2 Co-primära effektmått för patienter med narkolepsi i TONES 2 [7].

6.1.2 TONES 5

Metod

I TONES 5 undersöktes långsiktig säkerhet och kvarstående effekt vid upp till ett års behandling med solriamfetol. Deltagare var vuxna patienter med narkolepsi eller OSA som tidigare deltagit i en klinisk prövning med solriamfetol. Nästan hälften av patienterna med narkolepsi i TONES 5 (45 procent) hade tidigare behandlats med modafinil [9]. Behandlingen inleddes med 75 mg en gång dagligen och kunde titreras upp en dosnivå i intervall om minst tre dagar, beroende på effekt och tolerabilitet, till 150 mg eller 300 mg. Dosen kunde även titreras ner till 75 mg eller 150 mg. I studien ingick en två-veckorsperiod med randomiserad utsättning samt en placebokontrollerad period efter minst sex månaders behandling med solriamfetol. Därefter återupptogs behandlingen med solriamfetol.

Effektmåtten i den randomiserade utsättningsperioden var förändring av ESS från den randomiserade utsättningsperiodens början till dess slut, samt försämring av allmänt kliniskt tillstånd bedömt med PGIC.

Resultat

Den förbättring med avseende på minskad dagsömnighet som uppnåts fram till utsättningsperioden kvarstod hos de patienter som randomiserades till fortsatt behandling med solriamfetol, medan de placebobehandlade patienterna försämrades under den randomiserade utsättningsperioden (skillnad i minst kvadrat-medelvärde 3,7 på ESS, $p < 0,0001$). Färre patienter som behandlades med solriamfetol rapporterade försämring på PGIC (skillnad -36,2 %, $p < 0,0001$). Dessa resultat visar på långvarig effekt vid fortsatt behandling med solriamfetol, och en minskad behandlingsnytta när behandlingen avbryts.

6.1.3 Biverkningar

I TONES 2 studien rapporterades biverkningar av 46 procent (27/59), 58 procent (34/59) och 80 procent (47/59) för patienter som behandlades med placebo, 75 mg respektive 150 mg solriamfetol. Endast en patient, som behandlades med 150 mg solriamfetol, upplevde en allvarlig biverkning. Biverkningarna ledde till behandlingsavbrott i 1,7 procent, 1,7 procent och 5,1 procent av patienterna för patienter som behandlades med placebo, 75 mg respektive 150 mg solriamfetol.

I TONES 5-studien rapporterade 75 procent av studiedeltagarna minst en biverkan varav huvudvärk (11,0%), illamående (8,9%) och nasofaryngit (inflammation i de övre luftvägarna, 8,4%) var de tre vanligast förekommande. 27 patienter (4,2%) hade en allvarlig biverkan och 9,2 procent avbröt sitt deltagande i studien på grund av biverkningar.

I det kliniska studieprogrammet för Sunosi exponerades totalt 1 605 patienter för solriamfetol. Narkolepsi- och sömnapnépatienterna fick möjlighet att fortsätta i öppna långtidssäkerhetsstudier, vilket gav en säkerhetsdatabas på 935 patienter. De vanligaste biverkningarna var gastrointestinala (32,4 procent), neurologiska (29,8 procent) och psykiatriska (29,1 procent), och symtom förekom oftare än hos de patienter som fick placebo i de pivotala studierna (gastrointestinala 13,3 procent, neurologiska 15,0 procent, och psykiatriska 8,0 procent). De vanligaste symtomen var huvudvärk (14,0 procent vs. 8,0 procent), illamående (9,2 procent vs. 4,9 procent), nedsatt aptit (9,1 procent vs. 0,9 procent), och ångest (6,8 procent vs. 0,4 procent). Även diarré (5,2 procent vs. 2,2 procent), muntorrhet (5,1 procent vs. 1,8 procent) och sömnlöshet (4,5 procent vs. 1,3 procent) förekom oftare än hos patienter som fick placebo. De flesta biverkningarna var lindriga till måttliga och förekom under de första två behandlingsveckorna.

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

6.2.1 Patienter som tidigare behandlats med modafinil och ytterligare ett centralstimulerande läkemedel

Företaget ansöker om en begränsad subvention för patienter som behandlats med modafinil och ytterligare minst ett centralstimulerande läkemedel eller för vilka detta inte är lämpligt. Företaget har inte inkommit med några studier som specifikt har undersökt effekten av solriamfetol hos patienter som tidigare fått denna typ av behandling. Företagets underlag till TLV innehåller inte heller några specifika subgruppsanalyser för denna patientpopulation. Företaget hänvisar i stället till TONES 2 och TONES 5 som enligt företaget väl inkluderar och speglar den patientgrupp som subventionsansökan avser. I TONES 2 och TONES 5 inkluderades patienter som tidigare behandlats med modafinil, 49 procent i TONES 2 och 45 procent i TONES 5. Företaget hänvisar även till NICE:s utvärderingsrapport av läkemedlet Sunosi för subgruppsanalyser och även till studien SURWEY [10]. SURWEY är en pågående RWD studie där förskrivningen av solriamfetol i Tyskland, Frankrike och Italien studeras. Denna studie visar att patienterna i studien förbättrade sina ESS poäng vid solriamfetolbehandling oavsett om de använde solriamfetol som en ny behandling, tilläggsbehandling eller om de tidigare hade haft behandling för dagsömnighet.

6.2.2 Dosfördelning

Sunosi kommer i två styrkor 75 mg och 150 mg. TLV har tillfört en klinisk studie till utredningen som visar dosfördelningen i klinisk praxis som skiljer sig åt från den som företaget anger i sin hälsoekonomiska analys [11]. Thorpy et al är en deskriptiv studie där behandlande läkare utifrån journaldata rapporterat dosering av solriamfetol hos 70 patienter med narkolepsi. I denna studie startade flertalet patienter behandling med solriamfetol med 75 mg/dag (86 procent) för att, efter en eventuell dosjustering, nå en stabil dos på 75 mg/dag (24 procent)

eller 150 mg/dag (76 procent). Under ärendets gång har företaget getts möjlighet att kommentera på dosfördelningen i klinisk praxis samt på resultaten i den studie som TLV tillfört. Företaget har kompletterat sitt underlag med resonemang angående dosfördelningen. [-----

-----]. [-----]
-----]. SURWEY-studien genomfördes i Tyskland.

TLV:s diskussion

Behandling med Sunosi har i kliniska studier visat på en förbättring i dagsömnigheten såväl i subjektiva skattningsskalor (ESS) som i objektiva mått (MWT). Båda måtten är standardiserade och validerade metoder för att bedöma dagsömnighet hos patienter med narkolepsi och bedöms därför av Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) som adekvata metoder för att utvärdera effekten av läkemedlet. TONES 2 visade på en dosberoende förbättring i ESS på två till fyra poäng och tre till åtta minuters förbättring i MWT med 75 mg respektive 150 mg solriamfetol jämfört mot placebo. Effekten kvarstod under de 52 veckor som patienterna behandlades i TONES 5. EMA drar slutsatsen att solriamfetol har en klinisk fördelaktig och robust effekt på förbättring av dagsömnighet för patienter med narkolepsi med och utan kataplexi.

Patienterna som inkluderades i företagets pivotala kliniska studier hade ett medelvärde för ESS vid baslinjen på 17,2, ett medelvärde för MWT på 7,5 minuter och en medelålder på 36 år. Enligt TLV:s kliniska expert återspeglar dessa patientkaraktäristika de patienter som i svensk klinisk praxis skulle vara aktuella för behandling med Sunosi. TLV noterar att nästan två tredjedelar av patienterna i TONES 2 var kvinnor, detta trots att andelen kvinnor och män som diagnostiseras med narkolepsi inte skiljer sig åt enligt litteraturen. Det finns även andra skillnader mellan studiepopulationen från den förväntade svenska patientpopulationen som antas få behandling med Sunosi. De kliniska studierna var i huvudsak utförda i USA och Kanada och endast tio procent av studiepopulationen utgjordes av europeiska patienter. EMA:s bedömning, baserad på subgruppsanalyser, är dock att behandlingsresultaten inte skiljer sig åt mellan patienter från olika geografiska regioner. Baserat på detta bedömer TLV att studiepopulationen i de kliniska studierna speglar de patienter som förväntas behandlas med Sunosi i svensk klinisk praxis.

Patienterna i TONES 2 randomiserades till förutbestämda doser av solriamfetol (75 mg, 150 mg eller 300 mg per dag). Denna studie visar på en dos-responseeffekt av solriamfetol. Detta innebär att patienterna i studien inte nödvändigtvis hade optimala doser. När patienter från TONES 2 inkluderades i TONES 5 fanns en möjlighet för patienterna att titrera upp doserna av solriamfetol till högsta tolererbara dos. I TONES 5 var det en hög andel (58 procent) som erhöll den högsta dosen 300 mg. Detta visar att patienterna i TONES 2 snarare var underdoserade än överdoserade. Även studien SURWEY som bygger på RWD visar att patienterna börjar på startdosen 75 mg men att dosen titreras upp i en stor andel av patienterna (43 procent). I klinisk praxis ska doserna titreras beroende på respons med start på 75 mg till optimal dos. Detta innebär att effektresultaten i de pivotala studierna kan skilja sig något från de resultat man kommer att se i klinisk praxis. Det är dock svårt att avgöra hur stor denna skillnad skulle vara i praktiken. Det är även svårt att bedöma hur stor andel patienter som i klinisk praxis kommer använda den lägre respektive den högre dosen Sunosi.

Företaget ansöker om begränsad subvention för patienter som tidigare behandlats med modafinil och ytterligare minst ett centralstimulerande läkemedel eller där detta inte är lämpligt. Studiepopulationen i TONES 2 var dock bredare än den föreslagna begränsningen då endast hälften av patienterna tidigare behandlats med modafinil. Från studien framgår det inte varför patienterna avslutade behandling med modafinil, om det berodde på att det inte fick effekt, om de var intoleranta mot modafinil eller om det enbart berodde på att de skulle delta i studien. Detta kan påverka tolkningen av resultaten och överförbarheten av effektresultaten för den

patientpopulation som förväntas behandlas med Sunosi i svensk klinisk praxis. Subgruppsanalyser som NICE har tittat på visar dock att solriamfetol är effektivt när det gäller att förbättra dagsömnigheten oavsett tidigare behandlingar och studien SURWEY som företaget hänvisar bekräftar även detta. NICE påpekar dock att subgruppsanalysen baseras på få patienter och att de kliniska studierna inte var designade för att kunna upptäcka skillnader i subgrupper med en tillräckligt hög statistisk styrka (power). NICE bedömer dock att subgruppsanalysen var informativ då den visar på effekt i den population patienter som tidigare behandlats med modafinil.

TLV noterar att ingen av patienterna i vare sig solriamfetol- eller placebogruppen i TONES 2 och TONES 5 har behandlats med något annat vakenhetshöjande läkemedel eller läkemedel som påverkar kataplexifrekvensen. Detta medför en viss osäkerhet i behandlingseffekten av Sunosi då dessa preparat enligt TLV:s kliniska expert kan komma att användas samtidigt som Sunosi i klinisk praxis.

I TONES 2 studien visades ingen effekt på livskvalitet mätt med skattningsskalorna EQ-5D och SF-36. Detta är dock generiska skattningsskalor som inte är helt lämpade för att utvärdera sömn och vakenhet. Att inga skillnader i livskvalitet mellan behandlade patienter och placebo-behandlade patienter uppmättes i studierna kan bero på att studierna var korta och inte hade möjlighet att fånga upp en effektskillnad i livskvalitet på den tiden studierna pågick.

Det kliniska underlaget som företaget inkommit med bygger på vetenskapliga studier med lämplig studiedesign och god kvalitet. Överförbarheten till den avsedda patientgruppen som företaget ansöker om subvention för är god. TLV:s kliniska expert verifierar att patientkaraktäristika för patienterna i studien överensstämmer väl med de karaktäristika man kan förvänta sig för patienter i svensk klinisk praxis. Det finns dock vissa osäkerheter när det gäller hur stor den kliniska effekten är i den patientgrupp som antas få behandling i klinisk praxis då inga robusta och statistiskt säkerställda effektdata finns för exakt den patientpopulationen. Det finns också osäkerheter i hur dosfördelningen mellan de två doserna 75 mg och 150 mg kommer att se ut i klinisk praxis.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget visat en klinisk relevant effekt av solriamfetol i den patientpopulation som motsvarar de patienter som skulle vara aktuella för behandling med Sunosi i svensk klinisk praxis. Detta då kliniska studier visat att behandling med solriamfetol leder till en minskning av dagsömnighet uppmätt med såväl subjektiva skattningsskalor (ESS) som i objektiva mått (MWT) i jämförelse mot placebo. Motsvarande resultat har visats i subgrupper med patienter som tidigare behandlats med modafinil samt i studien SURWEY där effekten av solriamfetol efter behandling med andra vakenhetshöjande läkemedel utvärderats.

TLV bedömer vidare att det kliniska underlaget som företaget inkommit med bygger på vetenskapliga studier med lämplig studiedesign och god kvalitet. Det finns dock vissa osäkerheter när det gäller hur stor den kliniska effekten är i den patientgrupp som antas få behandling i klinisk praxis då utvärderingen i den aktuella patientpopulationen bygger på subgruppsanalyser. Analyserna utgör därmed inte robusta och statistiskt säkerställda effektdata. TLV bedömer graden av osäkerheter i företagets kliniska underlag som medelhög. TLV bedömer även, baserat på avsaknad av användning av solriamfetol i svensk sjukvård, att det finns en osäkerhet kring hur dosfördelningen kommer att se ut i klinisk praxis.

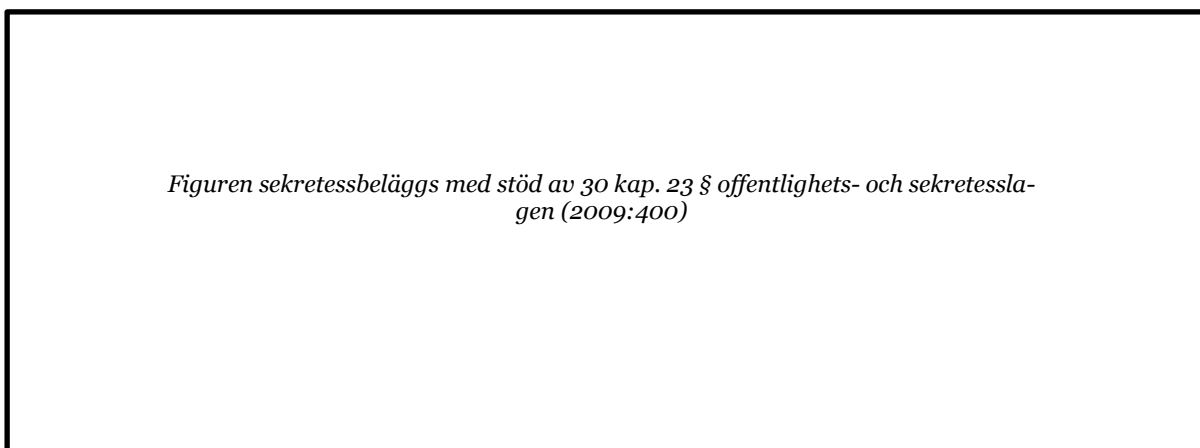
7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där kostnader och effekter (kvalitetsjusterade levnadsår, QALYs) utvärderas för Sunosi som tillägg till standardbehandling jämfört med inget tillägg till standardbehandling. Den utvärderade patientpopulationen är patienter med narkolepsi, med eller utan kataplexi, som fått otillräcklig effekt av modafinil och åtminstone ett annat centralstimulerande läkemedel, eller där detta inte är lämpligt.

Analysen bygger på en hälsoekonomisk modell i två steg, dels ett beslutsträd som motsvarar de tolv första veckorna av behandlingsförloppet (figur 3), dels en markovmodell som motsvarar behandlingsförloppet efter tolv veckor (figur 4).

Samtliga patienter startar analysen i beslutsträdet (se figur 3) där de antingen behandlas med Sunosi och standardbehandling eller med enbart standardbehandling. Efter tolv veckor utvärderas huruvida patienter har uppnått tillräcklig respons, vilket företaget definierar som en minskning om ≥ 3 poäng på ESS⁵. Patienter som uppnår respons av Sunosi [-----] standardbehandling.



Figur 3. Schematisk figur av företagets beslutsträd. Behandlingsstart (tolv veckor).

Vid vecka tolv övergår patienterna till den långsiktiga markovmodellen (se figur 4) där patienter kan befinna sig i följande tre hälsostadier:

- [-----].
- [-----].
- *Död*: Absorberande hälsotillstånd

⁵ESS; ett vanligt test för att mäta sömnhet under dagen, validerad hos sömnapnépatienter. ESS är en 8-punktsskala där patienten själv rapporterar sannolikheten för att somna under vanliga dagliga aktiviteter.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 4. Schematisk figur av företagets Markovmodell.

Baslinjedata och effektdata i analysen är i huvudsak hämtade från studien TONES 2. Företaget inkluderar enbart patienter som hade [---] poäng på ESS vid baslinjen i analysen (genomsnitt som tillämpas i företagets analys är [---] ESS-poäng). Företaget konstaterar att narkolepsi är ett kroniskt tillstånd utan botemedel och därför tillämpas en livstidshorisont i analysen. En cykellängd motsvarar ett år. Kostnader och effekter diskonteras med tre procent årligen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur innefattar relevanta hälsotillstånd associerade med den utvärderade behandlingen. Samtidigt anser TLV att företagets modellstruktur är relativt enkel, och det är därför osäkert i vilken utsträckning resultaten skulle påverkas om flera hälsostadier, effektmått eller kostnadsparametrar hade inkluderats i modellen.

7.2 Effektmått

Det viktigaste kliniska effektmåttet som inkluderas i modellen är sömnhet mätt med ESS. Företaget inkluderar även mortalitetsrisk från den allmänna befolkningen anpassad efter ålder och kön. Företaget antar att narkolepsi [-----]
-----]
-----] Mot bakgrund av detta beskrivs enbart företagets modellering av behandlingseffekt genom det kliniska effektmåttet ESS i detta avsnitt.

7.2.1 Klinisk effekt

Företaget antar att patienter som uppnår ≥ 3 poäng på ESS vid vecka tolv fortsätter behandling med Sunosi. Modelleringen av klinisk effekt inkluderar två estimat av betydelse för resultatet:

- Dels är det [-----] som antas uppnå relevant behandlingssvar, det vill säga en minskning om ≥ 3 på ESS från baslinjen vid vecka tolv,
- Dels är det [-----] hos den andel patienter som antas uppnå relevant behandlingssvar.

Företaget utgår från den kliniska studien TONES 2 för att estimerar behandlingens påverkan på dessa mått. Andelen som uppnår respons [-----] har dock inte estimerats genom analyser som inkluderar [-----]. I stället utgår företaget från en [-----]
-----]. Dessutom har genomsnittlig förändring i ESS-poäng uppskattas genom en subgruppsanalys som enbart inkluderar den andel patienter som uppnådde relevant behandlingssvar enligt företaget (det vill säga ≥ 3 ESS-poäng).

Slutligen har företaget tillämpat en [-----] av studiedata genom en så kallad [-----]. Företagets [-----] innebär en [-----] från varje individ som behandlas med Sunosi (motsvarande[---]ESS-poäng). Med hänsyn tagen till [-----] konstaterar företaget att det är rimligt att utgå från att [-----] i analysen. Enligt företaget innebär [-----], samt att behovet av ytterligare antaganden om påverkan av standardbehandlingen på ESS efter de första tolv behandlingsveckor inte krävs.

En sammanfattning av de estimat som inkluderas i företaget grundscenario avseende [-----] samt [-----] redovisas i tabell 3 nedan.

Tabell 3. Klinisk effekt i företagets analys [-----]

Behandlingsarm	[-----] [-----]	[-----] [-----]
Sunosi 75 mg	[-----]	[-----]
Sunosi 150 mg	[-----]	[-----]
Standardbehandling	[-----]	[-----]

Behandlingsavbrott

Företaget inkluderar behandlingsavbrott i modellen enligt tabell 4 nedan. Patienter kan avbryta behandling på grund av att patienten har förlorat effekt av läkemedlet eller på grund av biverkningar. Behandlingsavbrottsfrekvensen har företaget uppskattat med stöd av den kliniska studien TONES 2 samt den öppna förlängningsstudien TONES 5.

Tabell 4. Behandlingsavbrott

Behandlingsarm	Behandlingsavbrott			
	Biverkningar		Förlorad effekt	
	År 1	År 2+	År 1	År 2+
Sunosi 75 mg	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Sunosi 150 mg	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Standardbehandling	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

TLV:s diskussion

TLV bedömer att den inkomna analysen inkluderar ett flertal osäkerheter avseende modellering av relativ effekt mellan Sunosi och jämförelsealternativet. Osäkerheterna är i huvudsak kopplade till följande aspekter:

- [-----]: Företagets antagande [-----], vilket motsvarar ≥ 3 poäng på ESS.
- *Subgruppsanalyser och* [-----]: Företagets uppskattning av [-----] av data från den kliniska studien TONES 2.

[-----]
TLV bedömer att det är osäkert i vilken utsträckning den hälsoekonomiska analysen återspeglar den förväntade användningen av Sunosi i klinisk praxis med avseende på behandlingens längd och behandlingsavbrott vid otillräcklig effekt. Företaget antar att [-----]. TLV bedömer, med stöd av klinisk expert, att även en minskning om två poäng på ESS kan anses vara en kliniskt relevant förbättring. Mot bakgrund av detta utgår TLV från att patienter som uppnår ≥ 2 på ESS fortsätter behandling med Sunosi vid vecka tolv.

TLV anser dessutom att företagets uppskattning [-----] är osäker. Den uppskattade avbrottsfrekvensen som tillämpas utgår från en post-hoc analys baserat på studierna TONES 2 och TONES 5, och extrapoleras över en livstidshorisont. TLV undersöker i känslighetsanalyser i vilken utsträckning andra antaganden avseende behandlingsavbrott över tid påverkar resultaten.

Subgruppsanalyser och [-----] för att modellera relativ effekt

Företagets uppskattning av genomsnittlig förbättring i ESS-poäng inkluderar enbart data från patienter som uppnådde ≥ 3 -poängs förbättring på ESS i den kliniska studien TONES 2. Genom att utgå från denna subgruppsanalys inkluderas ett relativt lågt antal patienter i företagets subgruppsanalys. Resultatet visar att den [-----] i den kliniska studien. Företagets uppskattning resulterar även i [-----] (se tabell 3 ovan), vilket går emot dos-respons förhållandet som observerades i den kliniska studien. TLV bedömer att resultaten kan bero på det låga antalet patienter som inkluderas i subgruppsanalysen, snarare än den faktiska behandlingseffekten av Sunosi.

Företaget har dessutom tillämpat en [-----]. TLV konstaterar att det finns ett antal osäkerheter kopplade [-----] som riskerar att överskatta den modellerade relativa effekten över tid. Visad behandlingseffekt i en placeboarm kan exempelvis vara resultat av en regression mot medelvärdet, vilket innebär att effekten är verklighetsbaserad och bör därför inkluderas i den hälsoekonomiska analysen. TLV anser att företaget inte i tillräcklig utsträckning motiverat att placeboeffekten som uppmättes i den kliniska studien inte baseras på en regression mot medelvärdet.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att företagets tillvägagångssätt avseende subgruppsanalyser och [-----] kan innebära att resultaten i företagets grundscenario inte är tillräckligt tillförlitliga. Eftersom [-----] kopplas till företagets uppskattning av livskvalitet, se avsnitt 7.2.2 nedan, har företagets tillvägagångssätt en relativt stor påverkan på resultaten. TLV har gett företaget möjlighet att komplettera sin modell med analyser som utgår från den observerade, icke-placebojusterade skillnaden mellan Sunosi och jämförelsealternativet. TLV har dock inte fått tillgång till en sådan analys. Mot bakgrund av osäkerheterna tar TLV inte fram ett grundscenario, utan undersöker i scenarioanalyser i vilken utsträckning olika antaganden avseende modellering av relativ effekt påverkar de hälsoekonomiska resultaten.

I bilaga 2 presenterar TLV även en figur som visar data avseende [-----].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är osäkert i vilken utsträckning den hälsoekonomiska analysen återspeglar den förväntade användningen av Sunosi i klinisk praxis med avseende på behandlingslängd och behandlingsavbrott vid otillräcklig effekt. Till skillnad från företaget bedömer TLV, med stöd av klinisk expert, att en minskning om två poäng på ESS anses vara en kliniskt relevant förbättring.

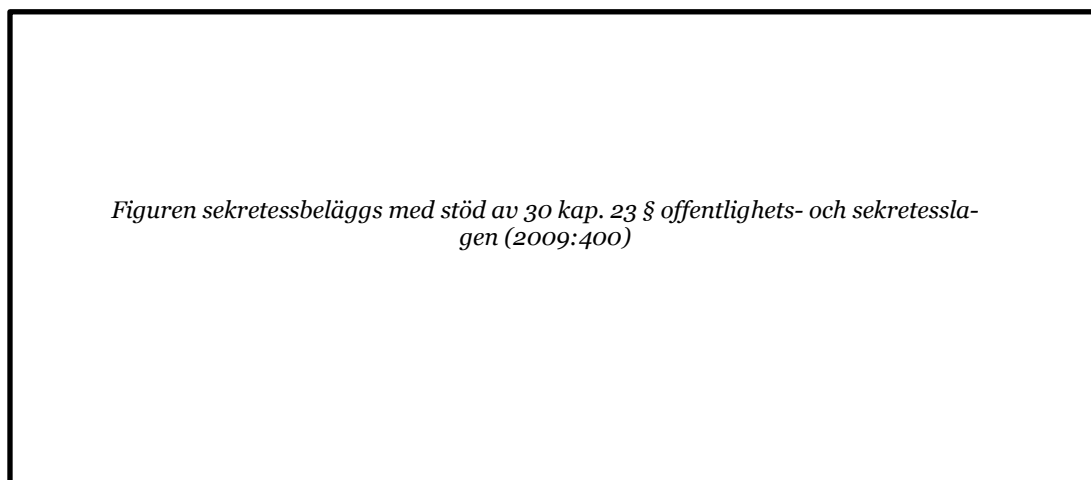
TLV bedömer att företagets modellering av relativ effekt genom att tillämpa subgruppsanalyser och [-----] kan innebära att resultaten i företagets grundscenario inte är tillräckligt tillförlitliga. Mot bakgrund av detta tar TLV inte fram ett grundscenario, utan undersöker i scenarioanalyser i vilken utsträckning olika antaganden avseende modellering av relativ effekt påverkar de hälsoekonomiska resultaten.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsvikterna som tillämpas i företagets analys utgår inte från vikter hämtade från den kliniska studien TONES 2. Detta motiverar företaget genom att hävda att livskvalitetsvikterna

som mättes med EQ-5D vid baslinjen i den kliniska studien var orimligt höga och att dessa inte överensstämmer med livskvalitetsvikter som har observerats i den vetenskapliga litteraturen.

För att uppskatta livskvalitetsvikter i analysen utgår företaget i stället från en regressionsanalys från en internationell undersökning (NHWS⁶) som estimerade EQ-5D livskvalitetsvikter baserat på ett flertal förklarande variabler. Regressionen har även publicerats i en studie av Cambron-Mellott et al. [12]. Den mest drivande variabeln i regressionsanalysen i förhållande till företagets inkomna analys är poäng på ESS. Livskvalitetsvikterna i företagets analys i förhållande till ESS redovisas i figur 5 nedan. Enligt regressionsanalysen har förbättringar hos patienter som ligger över [-----] ESS-poäng en relativt större påverkan på livskvalitet jämfört med förbättringar hos patienter som ligger under [-----] ESS-poäng. Baslinjen som tillämpas i företagets analys är [-----] ESS-poäng, vilket motsvarar en livskvalitetsvikt på cirka [-----].



Figur 5. Livskvalitetsvikter som tillämpas i företagets grundscenario (NHWS).

TLV:s diskussion

TLV bedömer att det finns osäkerheter kopplade till företagets uppskattning av livskvalitetsvikter. Detta bland annat eftersom företaget inte på ett direkt sätt utgår från livskvalitetsvikter uppmätta i den kliniska studien TONES 2. I sin uppskattning utgår företaget i stället från en regressionsanalys som i stor utsträckning baseras på patienters ESS-poäng. TLV bedömer att det är rimligt att anta att narkolepsi påverkar patienters livskvalitet, samt att kliniskt relevanta förbättringar i ESS-poäng torde förbättra livskvalitet. Därför anser TLV att det är rimligt att utgå från vikterna från NHWS undersökningen. Samtidigt bedömer TLV att eftersom företagets uppskattning av [-----] förknippas med osäkerheter (se avsnitt 7.2.1) påverkar detta även osäkerheter avseende företagets uppskattning av QALY-vinsterna i analysen. Mot bakgrund av detta anses TLV:s scenarioanalyser som undersöker den eventuella storleken av den kliniska effekten även vara analyser som undersöker behandlingens eventuella påverkan på hälsorelaterad livskvalitet.

TLV har även tagit fram scenarioanalyser där modellens hälsostadier tilldelas en kategorisk livskvalitetsvikt. Detta för att försöka hantera osäkerheter avseende storleken av genomsnittliga förbättringar i ESS hos patienter som uppnår behandlingssvar med Sunosi. Vikterna som TLV har tagit fram baseras på studien av Cambron-Mellott et al. [12], och utgår från tre olika sjukdomsbilder baserat på ESS-gränsvärden. Livskvalitetsvikterna som tillämpas i dessa scenarioanalyser presenteras i bilaga 3.

⁶NHWS: National Health and Wellness Survey

Slutligen noterar TLV att företaget även har inkommit med en annan regressionsanalys av McDaid et al. [13] som utvecklades för NICE utredning av Sunosi. TLV undersöker påverkan av att tillämpa denna regressionsanalys i sina scenarioanalyser. En figur av regressionsanalysen från McDaid et al. presenteras i bilaga 3.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att anta att narkolepsi påverkar patienters livskvalitet, samt att kliniskt relevanta förbättringar i ESS-poäng torde förbättra livskvaliteten. TLV anser därför att det är rimligt att utgå från regressionsanalysen från NHWS undersökningen, som i stor utsträckning uppskattar livskvalitet baserat på patienters ESS-poäng. Samtidigt bedömer TLV att det finns osäkerheter kopplade till företagets uppskattning av livskvalitetsvikter. Detta dels eftersom företaget inte på ett direkt sätt utgår från livskvalitetsvikter uppmätta i den kliniska studien TONES 2, dels eftersom företagets [-----] bedöms vara förknippad med stora osäkerhet. Mot bakgrund av osäkerheterna undersöker TLV olika scenarier kopplade till uppskattningar av livskvalitet i scenarioanalyser.

7.3 Kostnader

I företagets grundscenario inkluderas enbart kostnader i Sunosi-armen. Kostnaderna som inkluderas är kostnader för läkemedlet samt kostnader vid behandlingsavbrott på grund av biverkningar.

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Sunosi är 2 568 kronor (AUP) för 28 tabletter à 75 mg och 3 576 kronor (AUP) för 28 tabletter à 150 mg. Enligt produktresumén börjar behandling normalt med 75 mg en gång dagligen. En del patienter kan dock börja behandling med en startdos på 150 mg. Efter tre dagars behandling kan den dagliga dosen titreras till den dos som anses vara mest lämplig. Behandlingskostnaden per patient och år uppgår därför till mellan cirka 33 500 och 46 600 kronor, beroende på om patienter behandlas med Sunosi 75 eller 150 mg. I företagets hälsoekonomiska analys antas [-----]

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Den enda vårdkostnaden som inkluderas i företagets analys är [-----]. Enhetskostnaden som tillämpas för [-----] hämtats från Södra sjukvårdsregionens prislista 2023 och motsvarar [-----] kronor.

Företaget inkluderar inga vårdkostnader eller resursutnyttjande i jämförelsearmen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns osäkerheter kopplade till företagets antagande om att [-----] med Sunosi 75 mg [-----] 150 mg. I produktresumén anges att dosen ska titreras upp till den som anses vara mest lämplig. Den mest lämpliga dosen kan enligt produktresumén variera mellan 75 mg och 150 mg. TLV bedömer dock med stöd av klinisk expert och ett antal studier som företaget kommit in med att antagandet inte uppenbarligen är orimligt. TLV varierar fördelningen av styrkor i scenarioanalyser för att undersöka påverkan på de hälsoekonomiska resultaten.

Företaget har inte inkluderat kostnader i jämförelsearmen. Företaget inkluderar därför inga antaganden avseende att behandling med Sunosi eventuellt reducerar patienters behov av resursutnyttjande i övrigt. I stället inkluderas enbart kostnader i Sunosi-armen i analysen. TLV anser att exkludering av resursutnyttjande i jämförelsearmen eventuellt skulle kunna innebära en överskattning av den totala kostnadsskillnaden i analysen, och därför även en underskattning av kostnaden per vunnet QALY. Samtidigt konstaterar TLV att företagets exkludering av resursutnyttjande skulle kunna ha en obetydlig påverkan på resultaten.

Företaget har inte inkluderat kostnad för vårdbesök vid induktionsbehandling. TLV bedömer att det är rimligt att inkludera denna kostnad i analysen. TLV bedömer även att det är mer rimligt att utgå från Södra sjukvårdsregionens prislista från 2024 än den för 2023 för uppskattning av vårdkostnad vid induktionsbehandling samt vid behandlingsavbrott med Sunosi.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

Företagets hälsoekonomiska analys är en kostnadsnyttoanalys där behandlingens effekt på kostnader och livskvalitet fångas upp. I analyserna jämförs behandling med Sunosi som tillägg till standardbehandling mot inget tillägg till standardbehandling hos patienter med narkolepsi.

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor. Företagets grundscenario redovisas i avsnitt 8.1.1 och företagets känslighetsanalyser redovisas i avsnitt 8.1.2.

Mot bakgrund av att TLV identifierat osäkerheter i företagets hälsoekonomiska analys redovisar TLV inget grundscenario utan enbart scenarioanalyser. I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 427 000 kronor och 722 000 kronor. Resultaten i TLV:s scenarioanalyser redovisas i avsnitt 8.2.2.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företaget utgår från följande antaganden i sin analys som är viktiga för utfallet:

- Behandlingssvar definieras som en förändring på ≥ 3 ESS-poäng.
- För att estimeras [-----] samt andel patienter som uppnår behandlingssvar utgår företaget från en subgruppsanalys som enbart inkluderar patienter som [-----] och som uppnår ≥ 3 ESS-poäng.
- Företaget tillämpar en [-----] av studiedata genom en så kallad [-----].
- Responders antas behålla behandlingssvar under hela modellens tidshorisont eller tills de avbryter behandling.
- Vid behandlingsavbrott återgår patienters ESS till baslinjenivån.
- Icke-responders förblir i samma hälsotillstånd under hela modellens tidshorisont.
- För att uppskatta livskvalitetsvikter utgår företaget från en regressionsanalys (NHWS).
- Inga vårdkostnader förknippas med hälsotillstånden i modellen förutom kostnad för behandlingsavbrott med Sunosi till följd av biverkningar.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Resultatet i företagets grundscenario redovisas i Tabell 5 nedan. I företagets grundscenario vinner patienter som behandlas med Sunosi i genomsnitt [-----] QALYs jämfört med patienter som behandlas med jämförelsealternativet. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY för Sunosi till cirka 486 000 kronor, jämfört med inget tillägg till standardbehandling.

Tabell 5. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Sunosi	Inget tillägg till standardbehandling	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad [-----]	[-----] kr	[---] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[---] kr	[-----] kr
Levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	[---]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	[---]
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			485 640 kr

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Resultat i några av företagets känslighetsanalyser redovisas i Tabell 6 nedan. Företaget har enbart kommit in med känslighetsanalyser avseende Sunosi 150 mg. I företagets känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka [-----] kronor och [-----] kronor.

Tabell 6. Företagets känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Kostnad/QALY
Grundscenario för Sunosi (150 mg)		[-----] kr
Tindshorisont [---]	10 år	[-----] kr
	30 år	[-----] kr
	50 år	[-----] kr
Diskontering ([--]% för kostnader och effekt)	[--]% för kostnader och effekt	[-----] kr
	[--]% för kostnader och effekt	[-----] kr
	[--]% för kostnader och 0% effekt	[-----] kr
Behandlingsvar (ΔESS ≥[–] poäng)	ΔESS ≥[–] poäng	[-----] kr
	ΔESS ≥[–] poäng	[-----] kr
Dosering ([-----]%)	[-----]%	[-----] kr
	[-----]%	[-----] kr
Livskvalitetsvikter (NHWS)	McDaid et al.[13]	[-----] kr

8.2 TLV:s scenarionalyser

Mot bakgrund av att TLV identifierat relativt stora osäkerheter i företagets hälsoekonomiska analys redovisar TLV inget grundscenario, utan enbart scenarionalyser. I TLV:s scenarionalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 427 000 kronor och 722 000 kronor.

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarionalyser

TLV har tagit fram ett flertal scenarionalyser. I samtliga scenarionalyser utgår TLV från följande antaganden om inte annat nämns:

- Behandlingsvar definieras som en förändring på ≥ 2 ESS-poäng.
- Mot bakgrund av osäkerheter förknippade med [-----] utgår TLV inte från en subgruppsanalys av patienter som [-----]. I stället utgår TLV från samtliga patienter oavsett om de [-----].
- [-----] inkluderas.
- [-----] hämtas från Södra sjukvårdsregionens prislista 2024.

I övriga scenarionalyser varierar antaganden avseende [-----], modellering av relativ effekt, val av livskvalitetsvikter, dosfördelning mellan styrkor, samt avbrottsfrekvens.

8.2.2 Resultat i TLV:s scenarionalyser

Resultat från TLV:s scenarionalyser redovisas i Tabell 7 nedan. I TLV:s scenarionalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 427 000 kronor och 722 000 kronor. Ingen scenarionalyse som presenteras anses vara mer överlägsen. Den parameter som har störst påverkan på resultaten är [-----].

Tabell 7. TLV:s scenarionalyser.

Scenarionalyser	Skillnad kostnader	Skillnad QALYs	Kostnad/QALY
<p>TLV scenario 1 TLV utgår från följande antaganden i samtliga scenarionalyser där inte annat nämns:</p> <ul style="list-style-type: none"> Behandlingsvar definieras som en förändring på >2 ESS-poäng. TLV utgår från samtliga patienter [-----]. [-----] inkluderas. Kostnad [-----] från Södra sjukvårdsregionens prislista 2024. 	102 677 kr	0,20	508 815 kr
<p>TLV scenario 2</p> <ul style="list-style-type: none"> [-----] TONES 2. 	102 677 kr	0,15	706 714 kr
<p>TLV scenario 3</p> <ul style="list-style-type: none"> [-----]. 	102 677 kr	0,14	721 508 kr
<p>TLV scenario 4</p> <ul style="list-style-type: none"> [-----]. 	100 217 kr	0,20	503 824 kr
<p>TLV scenario 5</p> <ul style="list-style-type: none"> [-----]. 	112 687 kr	0,19	579 062 kr
<p>TLV scenario 6</p> <ul style="list-style-type: none"> [-----]. 	91 063 kr	0,18	491 420 kr
<p>TLV scenario 7</p> <ul style="list-style-type: none"> [-----] McDaid et al. 	102 677 kr	0,18	564 759 kr
<p>TLV scenario 8</p> <ul style="list-style-type: none"> [-----] Cambron-Mellott et al., se vikter i bilaga 3. 	102 677 kr	0,24	427 410 kr
<p>TLV scenario 9</p> <ul style="list-style-type: none"> [-----] Cambron-Mellott et al., se vikter i bilaga 3. Mot bakgrund av osäkerheter i företagets [-----]. 	102 677 kr	0,15	680 312 kr
<p>TLV scenario 10</p> <ul style="list-style-type: none"> Fördelning mellan styrkor: [-----] (75 mg), [-----] (150 mg). 	113 528 kr	0,20	541 982 kr
<p>TLV scenario 11</p> <ul style="list-style-type: none"> Fördelning mellan styrkor: [-----] (75 mg), [-----] (150 mg). 	91 826 kr	0,19	473 027 kr
<p>TLV scenario 12</p> <ul style="list-style-type: none"> [-----]. Fördelning mellan styrkor: [-----] (75 mg), [-----] (150 mg). 	113 528 kr	0,16	710 353 kr
<p>TLV scenario 13</p> <ul style="list-style-type: none"> Avbrottsfrekvens [-----]. 	87 571 kr	0,17	514 599 kr
<p>TLV scenario 14</p> <ul style="list-style-type: none"> Avbrottsfrekvens [-----]. 	123 671 kr	0,25	503 246 kr

*IPD: Individual patient data

8.2.3 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	<i>Medelhög</i>	Företagets modellstruktur är relativt enkel och det är osäkert i vilken utsträckning resultaten skulle påverkas om flera hälsostadier, effektmått eller kostnadsparametrar hade inkluderats i modellen. Det är även osäkert i vilken utsträckning den hälsoekonomiska analysen återspeglar den förväntade användningen av Sunosi i klinisk praxis med avseende på behandlingens längd och behandlingsavbrott vid otillräcklig effekt.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Relativ effekt	<i>Mycket hög</i>	Företagets tillvägagångssätt avseende subgruppsanalyser och [-----] kan innebära att resultaten i företagets grundscenario inte är tillräckligt tillförlitliga.
ii) Lägsta behandlingssvar	<i>Medelhög</i>	Företaget antar att samtliga patienter som inte uppnår åtminstone ≥ 3 på ESS vid vecka tolv avbryter behandling med Sunosi. TLV bedömer, med stöd av klinisk expert, att även en minskning om två poäng på ESS kan anses vara en kliniskt relevant förbättring.
iii) Dosering	<i>Medelhög</i>	Företagets antagande om doseringen är kopplat till osäkerheter. Samtidigt anser TLV att företagets inte uppenbarligen är orimligt. TLV varierar fördelningen av styrkor i scenarioanalyser för att undersöka påverkan på de hälsoekonomiska resultaten.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	<i>Mycket hög</i>	Mot bakgrund av att TLV identifierat osäkerheter i företagets hälsoekonomiska analys avseende modellering av den relativa effekten som företaget inte kunnat bemöta, redovisar TLV inget grundscenario utan enbart scenarioanalyser. Detta för att försöka hantera osäkerheterna kring precisionen i den skattade kostnaden per vunnet QALY.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV har identifierat ett flertal osäkerheter kopplade till företagets parametrar i den hälsoekonomiska analysen. Osäkerheterna är framför allt kopplade till företagets modellering av den relativa effekten i analysen.

Mot bakgrund av de identifierade osäkerheterna har TLV inte tagit fram ett grundscenario, utan redovisar enbart scenarioanalyser. I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 427 000 kronor och 722 000 kronor. I samtliga scenarioanalyser understiger kostnaden per vunnet QALY det som TLV vanligtvis accepterar för sjukdomar med hög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor:

Subventioneras endast för behandling av dagsömnighet hos patienter med narkolepsi som fått otillräcklig effekt av modafinil och åtminstone ett annat centralstimulerande läkemedel, eller där detta inte är lämpligt

9 Regler och praxis

9.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

9.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

10 Referenser

- [1] "Socialstyrelsen, "Sällsynta hälsotillstånd - Narkolepsi", 2018. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/narkolepsi/>."
- [2] "Riktlinje för behandling av narkolepsi hos barn och vuxna, NPO Nervsystemets sjukdomar, Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård, Beslutsdatum 2022-02-16, Available: <https://www.nationelltklinisktkunskapsstod.se/globalassets/nkk/nationell/media/dokument/kunskapsstod/varriktlinjer/riktlinje-for-behandling-av-narkolepsi-hos-barn-och-vuxna.pdf>."
- [3] "Solriamfetol for treating excessive daytime sleepiness caused by narcolepsy, National Institute for Health and Care Excellence, Published: 05 January 2022, Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta758>."
- [4] M. J. Thorpy *et al.*, "A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy," *Ann Neurol*, vol. 85, no. 3, pp. 359-370, Mar 2019, doi: 10.1002/ana.25423.
- [5] A. Malhotra *et al.*, "Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea," *Sleep*, vol. 43, no. 2, Feb 13 2020, doi: 10.1093/sleep/zsz220.
- [6] "Assessment report - Sunosi (EPAR), European Medicines Agency (EMA), 2019-11-14, Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sunosi-epar-public-assessment-report_en.pdf."
- [7] "FASS, 2020-01-20, Sunosi, SmPC. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20181109000048&userType=0&docType=6&scrollPosition=0>."
- [8] "TONES 2 CSR, Jazz Pharmaceuticals, 2017, Pharmanovia Data on File."
- [9] "TONES 5 CSR, Jazz Pharmaceuticals, 2018, Pharmanovia Data on File."
- [10] Y. Winter *et al.*, "Solriamfetol real world experience study (SURWEY): Initiation, titration, safety, effectiveness, and experience during follow-up for patients with narcolepsy from Germany," *Sleep Med*, vol. 103, pp. 138-143, Mar 2023, doi: 10.1016/j.sleep.2023.01.022.
- [11] M. J. Thorpy *et al.*, "Solriamfetol Titration & AdministRaTion (START) in Patients With Narcolepsy," *Clin Ther*, vol. 44, no. 10, pp. 1356-1369, Oct 2022, doi: 10.1016/j.clinthera.2022.08.012.
- [12] M. J. Cambron-Mellott, S. Mettam, V. W. Li, J. C. Rowland, and J. C. Castro, "Examining the impact of excessive daytime sleepiness on utility scores in patients with obstructive sleep apnoea and/or narcolepsy in five European countries," *BMC Neurol*, vol. 22, no. 1, p. 317, Aug 25 2022, doi: 10.1186/s12883-022-02827-7.
- [13] C. McDaid *et al.*, "Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a systematic review and economic analysis," *Health Technol Assess*, vol. 13, no. 4, pp. iii-iv, xi-xiv, 1-119, 143-274, Jan 2009, doi: 10.3310/hta13040.

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.

Bilaga 2 – Individdata avseende observerad effektskillnad i ESS vid vecka tolv hos patienter som behandlades med Sunosi i TONES 2.



Figur B1. Individdata avseende observerad effektskillnad i ESS-poäng vid vecka 12.

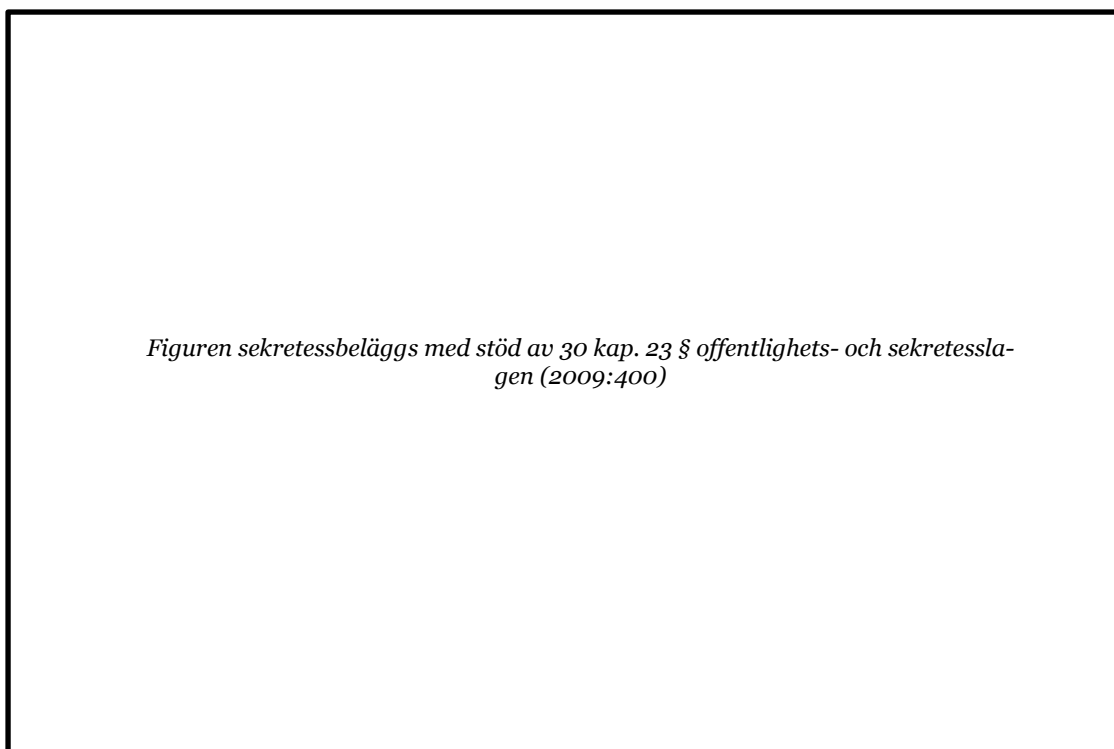
Bilaga 3 – Livskvalitetsvikter i scenarioanalyser

I tabell B1 nedan redovisas livskvalitetsvikter som TLV tillämpar i scenarioanalyser.

Tabell B1. Livskvalitetsvikter anpassade från en regression (GLM cutoff RoW) som publicerades i studien av Cambron Mellott et al. [12]. Vikterna i regressionen utgår från tre sjukdomsbilder och baseras på parameteruppskattningar i företagens inkomna modell.

	Svår sjukdomsbild (baslinjevärde)	Medelhög sjukdomsbild	Lindrigare sjukdomsbild
ESS	[-----]	[-----]	[-----]
Livskvalitetsvikt	[-----]	[-----]	[-----]

I figur B2 nedan visas livskvalitetsvikter från regressionen av McDaid et al.



Figur B2. Livskvalitetsvikter från regressionen av McDaid et al. [13]