

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Sunosi (solriamfetol)

Utvärderad indikation

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).

För indikationen OSA ansöker företaget om subvention för hela patientpopulationen som omfattas av den godkända indikationen.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut gällande indikationen OSA

Avslag

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Sunosi (solriamfetol), filmdragerad tablett, N06BA14
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Företaget ansöker, för indikationen obstruktiv sömnapné, om generell subvention för vuxna patienter med obstruktiv sömnapné (OSA) vars EDS inte har kunnat behandlas tillfredsställande med primär OSA-behandling, såsom kontinuerligt luftvägsöverttryck (CPAP). Företaget uppskattar att omkring [-----] patienter kan bli aktuella för behandling med Sunosi för indikationen OSA i Sverige.
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: Åsa Kallas (medicinsk utredare), Egill Jonsson Bachmann (hälsoekonom), Corizandy Gonzalez (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.

Kliniska experter: Anna Nygren, leg sjuksköterska, Region Västmanland / Västmanlands Sjukhus, Västerås. Pontus Wasling, specialistläkare inom neurologi, Göteborg. Experterna har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivtetsanalysen 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 obstruktiv sömnapné är medelhög. Detta då OSA är en kronisk sjukdom som påverkar patienternas livskvalitet och leder till en ökad risk för komorbiditet i form av hjärt- och kärlsjukdomar.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Sunosi för behandling av dagsömnighet vid OSA är inget tillägg till standardbehandling. Detta då det saknas andra godkända läkemedel för den aktuella indikationen samt då de off label läkemedel som finns tillgängliga inte uppfyller TLV:s kriterier för att utgöra relevanta jämförelsealternativ.
Relativ effekt och säkerhet	TLV bedömer, baserat på det pivotala studieprogrammet, att behandling med solriamfetol leder till en minskad dagsömnighet i jämförelse mot placebo. I enlighet med EMA:s bedömning anser TLV att biverkansprofilen är acceptabel för de dosnivåer som har godkänts av EMA.
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 obstruktiv sömnapné (OSA) vars EDS inte har kunnat behandlats tillfredställande med primär OSA-behandling, såsom kontinuerligt luftvägsöverttryck (CPAP). 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 3. 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 osäkerheter kopplade till företagets parametrar i den hälsoekonomiska analysen. Osäkerheterna är framför allt kopplade till företagets modellering av den relativa effekten. Osäkerheterna är även kopplade till företagets fördelning av andel patienter som antas behandlas med 37,5 mg, 75 mg och 150 mg Sunosi. Eftersom högre styrkor är relativt dyrare än lägre styrkor har antagandet en relativt stor påverkan på de hälsoekonomiska resultaten.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	Mot bakgrund av att TLV identifierat osäkerheter i företagets hälsoekonomiska analys avseende modellering av den relativa effekten som företaget inte lyckats bemöta, redovisar TLV inget grundscenario utan enbart scenarioanalyser. I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 507 000 kronor och 909 000 kronor.
Sammanvägd bedömning	Sammanfattningsvis bedömer TLV att kostnaderna för användning av Sunosi för att öka vakenheten och minska den uttalade dagsömnigheten hos vuxna patienter med obstruktiv sömnapné inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmänslagen inte är uppfyllda.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Obstruktiv sömnapné (OSA).....	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
5	Jämförelsealternativ	3
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	4
6.1	Kliniska studier	4
6.1.1	TONES 3.....	5
6.1.2	TONES 4.....	7
6.1.3	TONES 5.....	8
6.1.4	Biverkningar.....	8
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	9
6.2.1	SHARP-studien	9
6.2.2	Dosfördelning.....	9
7	Hälsoekonomi	11
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	11
7.2	Effektmått	12
7.2.1	Klinisk effekt	12
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet	14
7.3	Kostnader	16
7.3.1	Kostnader för läkemedlet	16
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	16
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	18
8.1	Företagets grundscenario.....	18
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	18
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	18
8.1.3	Företagets känslighetsanalyser	19
8.2	TLV:s scenarioanalyser.....	19
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser	19
8.2.2	Resultat i TLV:s scenarioanalyser	19
8.2.3	Osäkerhet i resultaten	21
8.3	Samlad bedömning av resultaten	21
9	Regler och praxis.....	23
9.1	Den etiska plattformen	23
9.2	Författningstext m.m.	23
10	Referenser.....	24

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 3.	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 (med eller utan kataplexi).

Sunosi är även 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 (CPAP¹).

För indikationen OSA ansöker företaget om subvention för hela patientpopulationen som omfattas av den godkända indikationen. Detta underlag för beslut innefattar denna del av subventionsansökan. Företaget ansöker även för subvention för patienter med dagsömnighet till följd av narkolepsi. Denna del av subventionsansökan utreds i ett separat underlag för beslut.

2 Obstruktiv sömnapné (OSA)

Informationen nedan är, då inte annat anges, hämtad ur Nationellt vårdprogram för behandling av obstruktiv sömnapné hos vuxna utarbetat av Nationellt system för kunskapsstyrning hälso- och sjukvård [1].

Obstruktiv sömnapné (OSA) karakteriseras av repetitiva andningsstörningar orsakade av partiell eller komplett obstruktion av den övre andningsvägen under sömn. Andningsstörningarna leder i sin tur till korta sömnavbrott (arousals) med en fragmenterad nattsömn som följd. Övervikt innebär en vanlig riskfaktor för OSA hos vuxna. Stora tonsiller eller adenoider (körtlar bakom näsan) anses vara den vanligaste riskfaktorn för OSA hos barn men förekommer mer sällan hos vuxna. OSA anges vara dubbelt så vanligt hos män som hos kvinnor men efter menopaus ökar förekomsten av tillståndet hos kvinnor. I takt med viktökningen i befolkningen ökar förekomsten av OSA och flera studier indikerar att låg socioekonomisk status är associerad med ökad OSA-förekomst (även efter kontroll för kroppsvikt). OSA associeras med ökad förekomst av kardiovaskulär och metabol sjuklighet som högt blodtryck, kranskärllsjukdom, stroke, diabetes och hyperlipidemi. Dagtidsoversömnighet och ökad olycksfallsrisk medför betydelsefulla kliniska konsekvenser av OSA.

Nyligen genomförda undersökningar i Sverige visar att ungefär hälften av den vuxna befolkningen har \geq fem andningsuppehåll/timme under sömn. Om tröskeln för apnédiagnosen läggs på ≥ 15 andningsuppehåll/timme uppfyller, cirka tio procent av alla vuxna kvinnor och 20 procent av alla vuxna män, kriterierna för OSA. Detta skulle innebära att minst 300 000 – 400 000 svenskar kan anses ha klinisk relevant OSA med ≥ 15 andningsuppehåll/timme [2]. Företaget uppskattar att omkring 3 600 – 4 800 patienter kan bli aktuella för behandling med Sunosi för indikationen OSA i Sverige.

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Obstruktiv sömnapné är ett långvarigt och ofta livslångt tillstånd. Många patienter som inte blir tillräckligt hjälpta av livsstilsförändringar i kombination med behandling med primärterapi såsom positivt luftvägstryck (positive airway pressure, PAP), bettskena, eller kirurgi upplever en uttalad dagsömnighet vilket i sin tur kan leda till försämrad koncentrationsförmåga och nedsatt närminne. Det finns en väl dokumenterad koppling mellan OSA, kognitiv påverkan och depression [1]. Dagsömnigheten som följer av OSA ökar även risken för trafik – och arbetsplatsolyckor [3]. OSA är även förknippat med en ökad risk för hjärt- och kärlsjukdomar vilket medför att patienter med OSA löper en förhöjd risk för förtida död [4].

¹ Continuous positive airway pressure

Sunosi är även indicerat för behandling av vuxna patienter med narkolepsi (med eller utan kataplexi) och företaget ansöker utöver subvention för patienter med dagsömnighet till följd av OSA även för subvention för patienter med dagsömnighet till följd av narkolepsi. TLV har i tidigare ärende för läkemedlet Wakix (dnr 826/2019) bedömt svårighetsgraden för narkolepsi som hög och ser inga skäl att frångå denna bedömning i det aktuella ärendet. Enligt TLV:s anlitade experter är dagsömnigheten vid OSA på gruppnivå något mindre uttalad än dagsömnigheten vid narkolepsi. Dessa utlåtanden styrks av baslinjedata för de pivotala studierna som indikerar en mer uttalad trötthet för patienter med narkolepsi jämfört med patienter med OSA. TLV anser därför att svårighetsgraden för OSA är lägre än den för narkolepsi.

TLV:s bedömning: TLV bedömer med stöd av kliniska experter och publicerade studier att svårighetsgraden för obstruktiv sömnapné som inte kunnat behandlas tillfredsställande med primär OSA-behandling är medelhög. Detta då tillståndet ofta är livslångt och den uttalade dagsömnigheten har en betydande påverkan på patientens livskvalitet i form av kognitiv påverkan, depression och ökad risk för trafik- och arbetsplatsolyckor. Därtill medför tillståndet en ökad risk för hjärt- och kärlsjukdomar.

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 behandlas tillfredsställande med primär OSA-behandling, såsom kontinuerligt luftvägsövertryck (CPAP).

Av produktresumén framgår även att Sunosi inte är avsett för behandling av den underliggande luftvägsobstruktionen hos patienter med OSA utan att patienter ska fortsätta med sin primära OSA-behandling som tidigare.

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 och 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 nio timmar kvar till sänggåendet eftersom läkemedlet kan påverka nattsömn.

Långtidsanvändning

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

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Primärbehandling

Patienter med OSA rekommenderas enligt Nationella vårdprogrammet för behandling av obstruktiv sömnapné hos vuxna behandling med positivt luftvägstryck (PAP), apnébettskena eller övre luftvägskirurgi [1]. Positionsbehandling som syftar till att motverka att patienten sover på rygg kan användas vid dokumenterad positionsberoende OSA som behandlingsalternativ när PAP, apnébettskena eller luftvägskirurgi inte är aktuella.

Viktnedskning och sömnhygien

Övervikt innebär en vanlig riskfaktor för OSA hos vuxna och det är eftersträvarsvårt att uppnå en viktnedskning hos överviktiga patienter. En sådan viktnedskning anpassas till patientens BMI (body mass index) och kan utgöras av livsstilsförändringar, farmakologisk behandling och/eller överviktskirurgi.

Utöver ovan listade åtgärder är allmän sömnhygien betydelsefull eftersom såväl sömnbrist som ytlig sömn kan öka förekomsten av sömnapné. En viktig rekommendation är regelbundna sömnvanor, återhållsamhet med alkohol och kaffe samt regelbunden fysisk aktivitet.

Läkemedelsbehandling

Det finns idag inga godkända läkemedel för behandling av uttalad dagsömnighet vid OSA i Europa. Modafinil hade tidigare denna indikation men EMA drog tillbaka godkännandet 2010 då nyttan av behandlingen inte bedömdes överväga riskerna [5].

I Nationella vårdprogrammet för behandling av obstruktiv sömnapné hos vuxna anges att inga läkemedel för närvarande kan rekommenderas för behandling av sömnapné med undantaget för läkemedelsbaserad behandling av övervikt [1]. Det nämns även att opiater och bensodiazepiner kan ha negativa effekter vid sömnapné. I Socialstyrelsens vägledning kring obstruktiv sömnapné anges att vakenhetshöjande preparat kan användas i lämpliga fall [3]. Det specificeras dock inte vilka preparat som rekommenderas.

5 Jämförelsealternativ

Företaget har i sin ansökan uppgivit att inget tillägg till standardbehandling är det relevanta jämförelsealternativ till Sunosi för behandling av vuxna patienter med OSA vars EDS inte har kunnat behandlats tillfredsställande med primär OSA-behandling, såsom kontinuerligt luftvägsövertryck (CPAP). Företaget motiverar valet av jämförelsealternativ med att Sunosi är det enda godkända läkemedlet för denna indikation.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2) bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter för användning av det aktuella läkemedlet.

TLV konstaterar, liksom företaget, att det inte finns några andra läkemedel som är godkända för den aktuella indikationen i Sverige. TLV kan använda läkemedel som jämförelsealternativ även om de inte är godkända för den aktuella indikationen. För att detta ska vara aktuellt bör dock användningen i svensk klinisk praxis vara relativt omfattande samt vara förenlig med vetenskap och beprövad erfarenhet. Förskrivningsdata som tillförts ärendet visar på en viss förskrivning av modafinil och metylfenidat till patienter med diagnosen obstruktiv sömnapné. Modafinil har tidigare varit godkänt för behandling av dagsömnighet vid OSA i Europa men EMA har bedömt att riskerna inte överväger nyttan för patienter med OSA och därmed dragit tillbaka godkännandet. Därmed anser TLV att modafinil inte utgör ett relevant jämförelsealternativ. Metylfenidat har aldrig varit godkänt för att behandla dagsömnighet vid OSA och rekommenderas inte heller i några svenska riktlinjer. Enligt TLV:s kliniska expert inom

sömnapné rekommenderas inga specifika vakenhethöjande läkemedel vid den klinik där hon arbetar. Baserat på detta anser TLV att inte heller metylfenidat utgör ett relevant jämförelsealternativ.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Sunosi för behandling av dagsömnighet vid OSA är inget tillägg till standardbehandling. Detta då det saknas andra godkända läkemedel för den aktuella indikationen samt då de off label läkemedel som finns tillgängliga inte uppfyller TLV:s kriterier för att utgöra relevanta jämförelsealternativ.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Effekten av solriamfetol för patienter med dagsömnighet till följd av OSA har studerats i ett pivotalt studieprogram bestående av tre placebokontrollerade studier: TONES 3 [6], TONES 4 [7] och TONES 5 [8]. Studierna beskrivs var för sig nedan.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
TONES 3 NCT02348606 [6]	En 12 veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie I de aktiva armarna randomiserades patienterna till solriamfetol (37,5, 75 mg, 150 mg eller 300 mg per dag).	Placebo	Vuxna patienter med uttalad dagsömnighet till följd av OSA och som hade en pågående primärbehandling med avseende på OSA eller som prövat en sådan under minst en månad. n= 476 (357 fick solriamfetol och 119 fick placebo)	TONES 3 visade på en dosberoende förbättring i ESS ¹ på 1,7 till 4,5 poäng och 4,5 till 10,7 minuters förbättring i MWT ² med 37,5, 75 mg respektive 150 mg solriamfetol jämfört mot placebo.
TONES 4 NCT02348619 [7]	En 6 veckors dubbelblind, placebokontrollerad studie med randomiserad utsättning.	Placebo	Se TONES 3. n=174 varav 124 randomiserades till fortsatt behandling med solriamfetol (n=62) respektive placebo (n=62) efter 4 veckor	Förbättringen kvarstod hos patienterna som behandlades med solriamfetol, medan de placebobehandlade patienterna försämrades (skillnad i minsta kvadratmedelvärde 11,2 minuter uppmätt med MWT och -4,6 på ESS, båda p<0,0001) under den randomiserade utsättningsperioden.
TONES 5 NCT02348632 [8]	En upp till 52-veckors öppen, placebokontrollerad långtidsstudie med två veckors randomiserad utsättning efter sex månader.	Placebo	Vuxna patienter med narkolepsi eller OSA som tidigare deltagit i en fas 2 eller 3-prövning med solriamfetol.	TONES 5 visar på en kvarstående effekt av solriamfetol i upp till 52 veckor. Under utsättningsperioden försämrades de patienter

			n=643 varav 282 inkluderades i den randomiserade utsättningsfasen.	som fick placebo istället för aktiv behandling (skillnad i minst kvadrat-medelvärde 3,7 på ESS, p<0,0001).
--	--	--	--	--

¹Epworth Sleepiness Scale

²Maintenance of wakefulness test

Innehållet i nedanstående avsnitt är hämtat från europeiska läkemedelsmyndigheten, Utredningsrapport (EPAR) Sunosi, 2019 [9] och produktresumén för produkten Sunosi [10].

6.1.1 TONES 3

Metod

I TONES 3, en tolv veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie, undersöktes effekten av solriamfetol hos vuxna patienter med dagsömnighet till följd av OSA. Co-primära effektmått var förändring från baslinjen till vecka tolv vad gällde förmågan att hålla sig vaken mätt som genomsnittlig sömnlätens på Maintenance of Wakefulness Test (MWT)² och uttalad dagsömnighet mätt med Epworth Sleeping Scale (ESS)³. Sekundärt huvudeffektmått var förbättring av patientens allmänna kliniska tillstånd bedömt med hjälp av skalan Patient Global Impression of Change (PGIC)⁴.

För att kunna delta i TONES 3 skulle patienterna ha en uttalad dagsömnighet (ESS-poäng ≥ 10) och ha svårt att hålla sig vakna (genomsnittlig sömnlätens >30 minuter dokumenterat genom medelvärdet från de första 4 prövningarna av MWT) vid baslinjen. Patienterna inkluderades i studien om de: 1) vid inskrivning använde en primärbehandling mot OSA (oavsett följsamhet); 2) tidigare hade använt en primärbehandling i minst en månad med minst en dokumenterad justering av behandlingen; eller 3) hade opererats i ett försök att behandla den underliggande obstruktionen. Patienterna uppmanades att fortsätta ta sin nuvarande primärbehandling mot OSA med samma dosering under hela studien. Patienter uteslöts endast baserat på sin primärbehandling om de hade nekat till att prova en primärbehandling som CPAP, bettskena eller ett kirurgiskt ingrepp för att behandla den underliggande obstruktionen.

Patienterna randomiserades till solriamfetol (37,5 mg, 75 mg, 150 mg eller 300 mg) eller placebo en gång dagligen. Randomiseringen stratifierades baserat på följsamhet till primär OSA-behandling där följsamhet definierades som att primärbehandlingen användes fyra timmar eller mer per natt under 70 procent eller mer av nätterna. 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 post-baslinjemätning för MWT och ESS (Schweitzer et al 2019). Effekten i den patientgrupp som fick den högsta dosen (300 mg per dag) redovisas inte då denna dos inte är godkänd av EMA.

Resultat

I TONES 3 hade patienter med OSA nedsatt vakenhet och uttalad dagsömnighet baserat på genomsnittlig MWT-poäng för sömnlätens respektive ESS-poäng vid baslinjen (tabell 2). Omkring 70 procent av patienterna klassades som följsamma till sin primärbehandling. Följsamheten till primärbehandlingen förändrades mycket lite under studiens gång. Demografi och baslinjekaraktäristika var likartade mellan patienterna oavsett följsamhet till primärbehandlingen av OSA. De icke-följsamma patienterna hade dock överlag lägre MWT än de följsamma patienterna.

² MWT (Maintenance of wakefulness test) är ett 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 fem registreringar à ca 40 minuter (varav de första fyra används som effektmått).

³ ESS (Epworth Sleepiness Scale) är en 8-punktsskala där patienten själv rapporterar sannolikheten för att somna under vanliga dagliga aktiviteter.

⁴ PGIC är 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.

Tabell 2. Översikt över effektresultat vecka 12 hos patienter med OSA i TONES 3

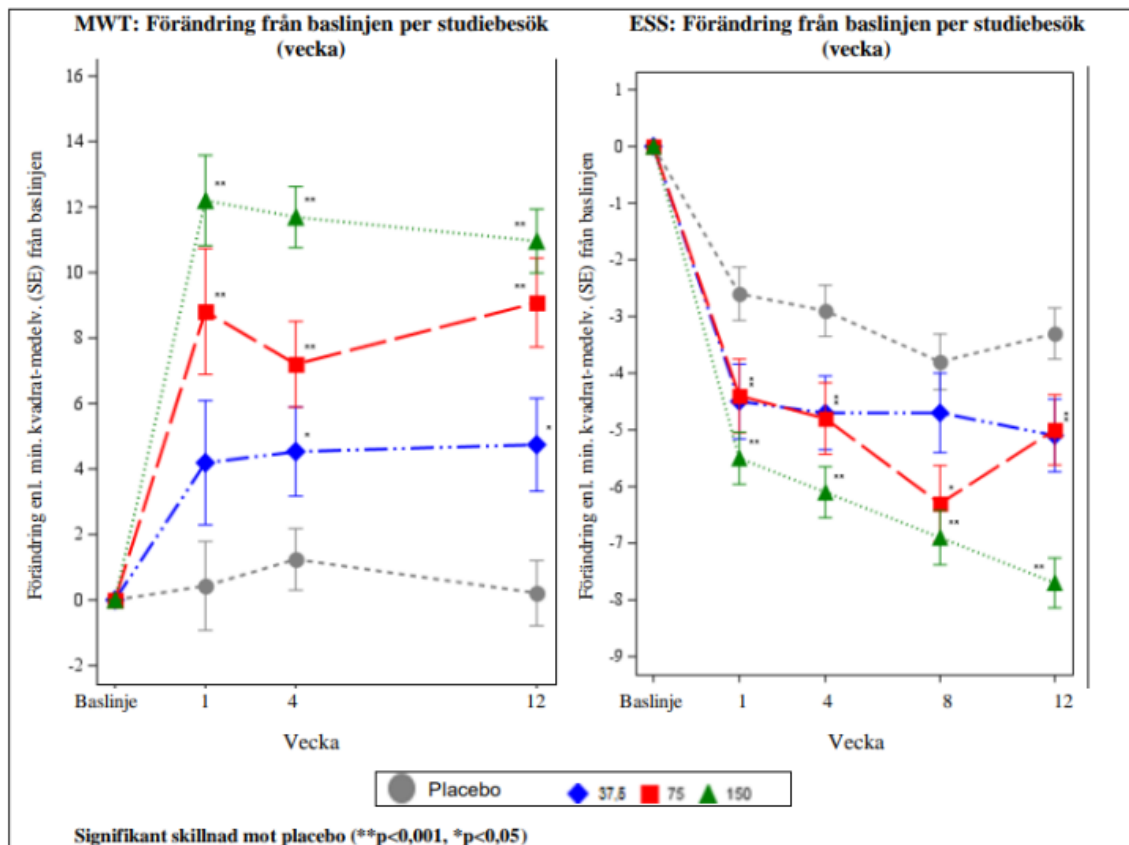
	Behandlingsgrupp (N)	Medelpoäng vid baslinjen (SD)	Medelförändring från baslinjen	Skillnad mot placebo (95 % CI)	P-värde
MWT (min)	Placebo (114)	12,58 (7,14)	<u>Min. kvadrat-medelv. (SE)</u> 0,21 (1,0)	-	-
	Sunosi 37,5 mg (56)	13,6 (8,15)	4,74 (1,42)	4,53 (1,16; 7,90)	0,0086
	Sunosi 75 mg (58)	12,44 (6,91)	9,08 (1,36)	8,87 (5,59; 12,14)	<0,0001
	Sunosi 150 mg (116)	12,54 (7,18)	10,96 (0,97)	10,74 (8,05; 13,44)	<0,0001
ESS	Placebo (114)	15,6 (3,32)	<u>Min. kvadrat-medelv. (SE)</u> -3,3 (0,45)	-	-
	Sunosi 37,5 mg (56)	15,1 (3,53)	-5,1 (0,64)	-1,9 (-3,4; -0,3)	0,0161
	Sunosi 75 mg (58)	15,0 (3,51)	-5,0 (0,62)	-1,7 (-3,2; -0,2)	0,0233
	Sunosi 150 mg (116)	15,1 (3,37)	-7,7 (0,44)	-4,5 (-5,7; -3,2)	<0,0001
	Behandlingsgrupp (N)	Medelpoäng vid baslinjen (SD)	Medelförändring från baslinjen	Skillnad mot placebo (95 % CI)	P-värde
		Procent patienter med förbättring*		Procentuell skillnad jämfört med placebo (95 % CI)	P-värde
PGIc	Placebo (114)	49,1 %		-	
	Sunosi 37,5 mg (56)	55,4 %		6,2 (-9,69; 22,16)	0,4447
	Sunosi 75 mg (58)	72,4 %		23,3 (8,58; 38,01)	0,0035
	Sunosi 150 mg (116)	89,7 %		40,5 (29,81; 51,25)	<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 provningarna av MWT och en positiv förändring från baslinjen innebär en förbättring av sömnlansen. 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.

Efter tolv veckors behandling uppvisade de patienter som randomiserats till 75 respektive 150 mg per dag statistiskt signifikanta förbättringar på MWT och ESS (co-primära effektmått), liksom på PGIc (sekundärt huvudeffektmått) jämfört med placebo (tabell 2). De patienter som randomiserats till 37,5 mg solriamfetol per dag uppvisade statistiskt signifikanta förbättringar på MWT och ESS och numerisk förbättring av PGIc. Dessa effekter observerades vecka ett, kvarstod under hela studien och var dosberoende (figur 1). Vid vecka tolv uppvisade de patienter som randomiserats till 75 mg och 150 mg solriamfetol per dag 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. Dosberoende förbättringar av förmågan att utföra dagliga aktiviteter observerades, mätt med hjälp av FOSQ-10⁵. Behandling med solriamfetol hade en begränsad effekt på hälsorelaterad livskvalitet uppmätt med skattningsskalorna EQ-5D eller SF-36 [11].

Patienternas nattsömn följdes med hjälp av polysomnografi och påverkades inte av solriamfetol i TONES 3. Följsamhet/icke-följsamhet till primärbehandlingen för OSA hade ingen betydande påverkan på effekten av solriamfetol i TONES 3 [12]. Inom TONES 3 studien hade behandling med solriamfetol inte heller någon betydande påverkan på patienternas följsamhet till sin primära OSA-behandling [12].

⁵ FOSQ-10: Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version



Figur 1: Resultat för co-primära effektmått för patienter med OSA i TONES 3.

6.1.2 TONES 4

Metod

TONES 4 var en sex veckor lång, dubbelblind, placebokontrollerad studie med randomiserad utsättning, där man undersökte effekten av solriamfetol hos vuxna patienter med OSA. Studien inleddes med att samtliga patienter fick 75 mg solriamfetol en gång dagligen, en dos som kunde titreras upp 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 per dag. Den två veckor långa titreringsfasen följdes av två veckors behandling med en och samma dos. Därefter randomiserades 124 patienter som efter de första fyra veckorna rapporterat en hög eller mycket hög förbättring på PGIC-skalan samt en numerisk förbättring med avseende på ESS och MWT till fortsatt behandling med solriamfetol eller övergång till placebo (utsättning av solriamfetol). Effektmåtten i den randomiserade utsättningsperioden var förändring av MWT och ESS från den randomiserade utsättningsperiodens början till dess slut, samt försämring av allmänt kliniskt tillstånd bedömt med PGIC. Inklusions- och exklusionskriterierna i TONES 4 var desamma som för TONES 3.

Resultat

Den förbättring med avseende på minskad dagsömnighet som uppnåtts under de fyra första veckorna kvarstod hos de patienter som randomiserades till fortsatt behandling med solriamfetol, medan de placebobehandlade patienterna försämrades (skillnad i minsta kvadrat-medelvärde 11,2 minuter på MWT och -4,6 på ESS, båda $p < 0,0001$) under den två veckor långa utsättningsperioden. Färre patienter som behandlades med solriamfetol rapporterade försämring på PGIC jämfört med de placebobehandlade patienterna (procentuell skillnad -30%, $p = 0,0005$). Subgruppsanalyser visade på statistiskt signifikanta skillnader mellan solriamfetolgrupperna och placebogrupperna både för de patienter som var följsamma respektive icke-följsamma till sin primära OSA-behandling [7] men skillnaderna var något större i den icke-

följsamma patientgruppen. Patienterna i placebogruppen återgick inte fullt ut till de värden som uppmätts vid baslinjen [7].

6.1.3 TONES 5

Metod

I TONES 5 undersöktes långsiktig säkerhet och kvarstående effekt vid upp till 52 veckors behandling med solriamfetol. Deltagare var vuxna patienter med narkolepsi eller OSA som tidigare deltagit i en klinisk prövning med solriamfetol. Behandlingen inleddes med 75 mg solriamfetol en gång dagligen och kunde sedan 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 per dag. I studien ingick en två-veckorsperiod med randomiserad utsättning efter minst sex månaders behandling med solriamfetol. Därefter återupptogs behandlingen med solriamfetol. Det primära effektmåttet i den randomiserade utsättningsperioden var förändring på ESS-skalan från den randomiserade utsättningsperiodens början till dess slut. Därtill bedömdes försämring av allmänt kliniskt tillstånd bedömt med PGIC samt CGIC⁶.

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 dessutom en försämring avseende PGIC (28,2% jämfört med 64,5%, $p < 0,0001$) och CGIC (28,7% jämfört med 63,8%, $p < 0,0001$). Dessa resultat visar på långvarig effekt vid fortsatt behandling med solriamfetol, och en minskad behandlingsnytta när behandlingen avbryts. Liksom i TONES 4 återgick inte patienterna i placebogruppen fullt ut till de värden som uppmätts vid baslinjen [8]. Följsamhet/icke-följsamhet till primärbehandlingen för OSA hade ingen betydande påverkan på effekten av solriamfetol. Hos de patienter som var följsamma till sin primära OSA-behandling i början av studien förändrades inte heller följsamheten till denna primärbehandling under studiens gång [12].

6.1.4 Biverkningar

I TONES 3-studien rapporterades biverkningar av 48 procent (57/119), 64 procent (37/58), 48 procent (30/62), 71 procent (83/117) och 77 procent (91/118) för patienter som behandlades med placebo eller solriamfetol (37,5 mg, 75 mg, 150 mg respektive 300 mg per dag). Sju allvarliga biverkningar rapporterades hos fem patienter (varav två i placebo-gruppen och tre i någon av solriamfetolgrupperna). Ingen av dessa allvarliga biverkningar bedömdes vara relaterad till studieläkemedlet. Biverkningarna ledde till avbrutet studiedeltagande för 3,4 procent, 5,2 procent, 3,2 procent, 4,3 procent och 13,6 procent av patienterna för patienter som behandlades med placebo eller solriamfetol (37,5 mg, 75 mg, 150 mg respektive 300 mg per dag).

I TONES 4-studien noterades inga allvarliga biverkningar under titreringsperioden. 48,9 procent av patienterna i studien rapporterade minst en biverkan varav huvudvärk (9,8%), mun-torrhet (6,9%) och illamående (6,9%) var de tre vanligast förekommande. 3,4 procent av patienterna avbröt sitt deltagande i studien på grund av biverkningar.

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.

⁶ CGIC är en 7-punktsskala som sträcker sig från ”mycket stor förbättring” till ”mycket stor försämring” där provaren bedömer förändringen av patientens kliniska tillstånd.

I det kliniska studieprogrammet för Sunosi exponerades totalt 1605 patienter för solriamfetol. Av dessa ingick 935 patienter i narkolepsi- och sömnapnéstudierna inom vilka 531 patienter behandlades i minst sex månader och 281 i minst tolv månader. De vanligaste biverkningarna vid behandling med solriamfetol var gastrointestinala (32,4 %), neurologiska (29,8 %) och psykiatriska (29,1 %), och dessa biverkningar förekom oftare än hos de patienter som fick placebo i de pivotala studierna (gastrointestinala 13,3 %, neurologiska 15,0 %, och psykiatriska 8,0 %). De vanligaste symtomen var huvudvärk (14,0 % vs. 8,0 %), illamående (9,2 % vs. 4,9 %), nedsatt aptit (9,1 % vs. 0,9 %), och ångest (6,8 % vs. 0,4 %). Även diarré (5,2 % vs. 2,2 %), muntorrhet (5,1 % vs. 1,8 %) och sömnlöshet (4,5 % vs. 1,3 %) förekom oftare hos patienter som behandlades med solriamfetol 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 SHARP-studien

Företaget har inkluderat en sammanfattning av SHARP-studien i sin ansökan. SHARP-studien var en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad, crossover, multicenterstudie som inkluderade 59 vuxna patienter med dagsömnighet till följd av OSA samt nedsatt kognitiv förmåga. Studien visade att solriamfetol hade en signifikant bättre effekt än placebo på det primära effektmåttet som var ett RBANS⁷ subtest. Studien visade även på bättre effekt av solriamfetol jämfört med placebo med avseende på minskad dagsömnighet [13].

6.2.2 Dosfördelning

Patienter med OSA rekommenderas behandling med solriamfetol i en daglig dos om 37,5 till 150 mg. TLV har tillfört en studie till utredningen som visar på en dosfördelning i klinisk praxis som skiljer sig åt från den som företaget anger i sin hälsoekonomiska analys [14]. Singh et al är en deskriptiv studie där behandlande läkare utifrån journaldata rapporterat dosering av solriamfetol hos 50 patienter med OSA. I denna studie uppgavs att flertalet patienter startade behandlingen med solriamfetol med 37,5 mg/dag (48%) eller 75 mg/dag (48%) för att, efter en dosjustering, nå en stabil dos på 75 mg/dag (56%) eller 150 mg/dag (40%). Även i de kliniska studierna TONES 4 och TONES 5 fanns en tendens mot att titrera upp mot de högre dosnivåerna (i TONES 4 titrerades 54% av patienterna upp till den högsta dosen (300 mg/dag), motsvarande siffra i TONES 5 var 58%). EMA har dock påtalat att de instruktioner som gavs i TONES 4 och TONES 5 kunde indikera att doserna skulle titreras upp till högsta tolererbara dos snarare än till den dos som gav en tillräcklig behandlingseffekt. På så sätt fanns det en risk att patienterna generellt använde högre doser än vad som kan komma att bli aktuellt i klinisk praxis. Under utredningens gång har företaget givits 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. [-----

TLV:s diskussion

För indikationen OSA ansöker företaget om generell subvention. EMA bedömer att studiepopulationerna i det pivotala studieprogrammet är representativa för den generella OSA-populationen med avseende på kön, BMI, ålder och komorbiditet (hypertension, hyperlipidemi och diabetes). EMA påtalar att inklusionskriterierna med avseende på dagsömnighet (ESS>10 samt MWT <30 min) är i lägsta laget (det vill säga att patienterna tilläts ha en dagsömnighet

⁷ RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. Testet mäter exekutiv förmåga, bearbetningsförmåga och koncentrationsförmåga.

som angränsade till den normala/icke-sjukliga) men att de patienter som inkluderades i studien hade baslinjevärden som med god marginal låg över (för ESS) respektive under (för MWT) gränsen för inklusion. Patienterna bedömdes därmed ha haft en uttalad dagsömnighet. EMA noterar att mindre än tio procent av patienterna som inkluderades i TONES 3 kom från Europa (majoriteten av patienterna kom ifrån Nordamerika). Med reservation för ett relativt litet antal patienter i vissa grupper så indikerade subgruppsanalyser utifrån geografisk region ingen skillnad mellan grupperna. Randomiseringen stratifierades utifrån följsamhet till primär OSA-behandling. I både TONES 3 och 4 var effektskillnaden mellan solriamfetolgrupperna och placebogrupperna signifikant både för de patienter som var följsamma respektive icke följsamma till sin primära OSA-behandling.

TLV konstaterar, liksom EMA, att de koprimary och sekundära effektmått som utvärderats i studierna är relevanta och omfattar såväl subjektivt (med ESS) som objektivt (med MWT) registrerad dagsömnighet. Både ESS och MWT är standardiserade och validerade metoder för att bedöma dagsömnighet respektive förmåga att hålla sig vaken och bedöms därför av EMA som adekvata metoder för att utvärdera effekten av läkemedlet. Vidare konstaterar EMA att den effekt som uppmätts vid behandling med solriamfetol kan anses kliniskt relevant. Effekten var dosberoende med signifikant bättre effekt än placebo på både ESS och MWT i samtliga dosgrupper. Effekten sågs efter en veckas behandling och bibehölls under hela studieperioden (tolv veckor i TONES 3 och 52 veckor i TONES 5). I utsättningsstudien TONES 4 och långtidsstudien TONES 5 observerades en ökad dagsömnighet hos de patienter som under de två veckor långa utsättningsperioderna randomiserades till placebo. I varken TONES 4 eller TONES 5 var dock dagsömnigheten efter två veckors behandling med placebo fullt ut tillbaka till de värden som uppmätts vid baslinjen vilket kan förklaras med en viss kvarstående effekt av solriamfetol under dessa två veckor.

TLV konstaterar att det är oklart hur solriamfetol kommer att doseras i klinisk praxis. I TONES 3 var doseringen förutbestämd och resultaten visade att högre doser gav bättre effekt. I TONES 4 och TONES 5 fanns möjligheten att titrera dosen både uppåt och nedåt. Doseringen som användes i TONES 4 och TONES 5 var generellt högre än den dosering som företaget har använt i sin hälsoekonomiska analys (se avsnitt 6.2.2 och 7.3.1). [-----]. Skulle dessa lägre doser användas i klinisk praxis finns det en risk att effekten baserad på resultaten från det pivotala studieprogrammet är något överskattad.

I TONES 3 var andelen patienter som avslutade sitt deltagande i studien på grund av biverkningar störst i den patientgrupp som fick den högsta dosen (300 mg) solriamfetol. Även frekvensen av biverkningar var högst i denna dosgrupp. EMA bedömde att doser överstigande 150 mg dagligen inte gav tillräcklig effektökning för att överväga de dosrelaterade biverkningarna. TLV noterar även att två länder (Letland och Nederländerna) reserverade sig mot EMA:s beslut att godkänna Sunosi för behandling av OSA då nyttan med solriamfetol inte ansågs överväga riskerna.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med EMA och baserat på det pivotala studieprogrammet, att samtliga godkända doser av solriamfetol (37,5 mg, 75 mg och 150 mg per dag) har signifikant bättre effekt än placebo med avseende på både subjektivt och objektivt registrerad dagsömnighet hos patienter vars dagsömnighet inte har kunnat behandlas tillfredsställande med primär OSA-behandling. TLV bedömer att det vetenskapliga underlaget baseras på studier med lämplig design, god kvalitet och god överförbarhet till den avsedda patientgruppen. EMA bedömde att biverkningarna som observerades i de kliniska studierna för de tre lägre doserna av solriamfetol var acceptabla i förhållande till den kliniska effekten. Däremot bedömde EMA att nyttan inte övervägde riskerna för den högsta dosen (300 mg) varför den inte godkändes. TLV bedömer graden av osäkerheter i företagets kliniska underlag som låg. TLV bedömer dock, 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.

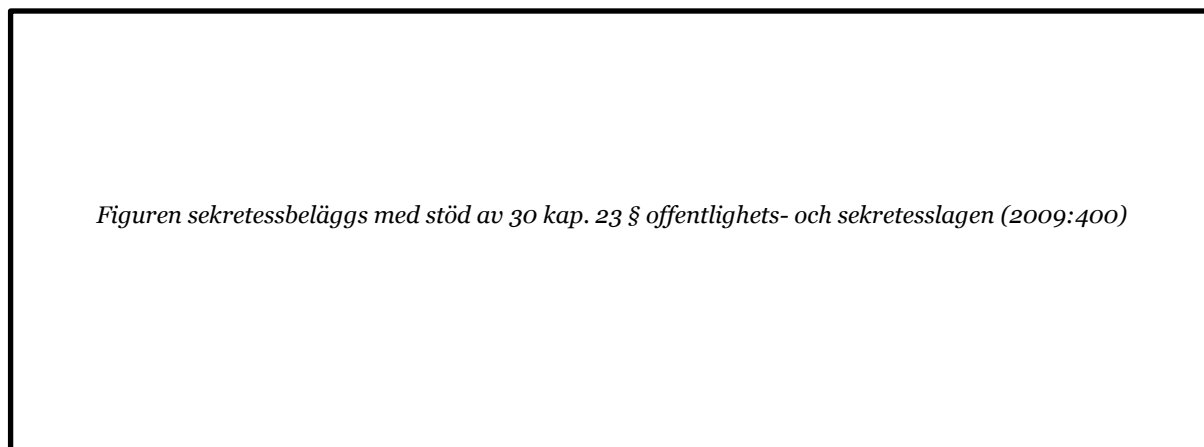
7 Hälsoekonomi

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 obstruktiv sömnapné (OSA) vars EDS inte har kunnat behandlats tillfredställande med primär OSA-behandling, såsom kontinuerligt luftvägsövertryck (CPAP).

Analysen bygger på en hälsoekonomisk modell i två steg, dels ett beslutsträd som motsvarar de tolv första veckorna av behandlingsförloppet (figur 2), dels en markovmodell som motsvarar behandlingsförloppet efter tolv veckor (figur 3).

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 ESS-skalan⁸. Patienter som uppnår respons av Sunosi [-----] standardbehandling.



Figur 2. Schematisk figur av företags beslutsträd. Behandlingsstart (tolv veckor).

Vid vecka tolv övergår patienterna till den långsiktiga markovmodellen (se figur 3) där patienter kan befinna sig i följande tre hälsostadier:

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

⁸ESS; 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 3. Schematisk figur av företagets Markovmodell.

Baslinjedata och effektdata i analysen är i huvudsak hämtade från studien TONES 3. Företaget inkluderar enbart patienter som hade [----] poäng på ESS vid baslinjen i analysen (genomsnitt på [----] ESS-poäng). Företaget konstaterar att OSA 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 [-----]. 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-skalan från baslinjen vid vecka tolv,
- Dels är det [-----] hos den andel patienter som antas uppnå relevant behandlingssvar.

Företaget utgår från den kliniska studien TONES 3 för att estimerar behandlingens påverkan på dessa mått. Andelen som uppnår respons och [-----] har dock inte estimerats genom analyser som inkluderar samtliga patienter från studien. I stället utgår företaget från 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 37,5 mg	[-----]	[-----]
Sunosi 75mg	[-----]	[-----]
Sunosi 150 mg	[-----]	[-----]
Standardbehandling	[-----]	[-----]

Behandlingsavbrott

Företaget inkluderar behandlingsavbrott i modellen enligt tabell 4. Patienter kan avbryta behandling på grund av att patienten har förlorat effekt av läkemedlet eller på grund av biverkningar. Behandlingsavbrott har företaget uppskattat med stöd av den kliniska studien TONES 3 samt den öppna förlängningsstudien TONES 5.

Tabell 4. Behandlingsavbrott

Behandlingsarm	Behandlingsavbrott			
	Förlorad effekt		Biverkningar	
	År 1	År 2+	År 1	År 2+
Sunosi 37,5 mg	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
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 3.

[-----]

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 av [-----] är osäker. Den uppskattade avbrottsfrekvensen som tillämpas utgår från en post-hoc analys baserat på

studierna TONES 3 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 3. 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 effekten av Sunosi.

Företaget har dessutom tillämpat en [-----]. TLV konstaterar att det finns ett antal osäkerheter kopplade till [-----] 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 metod 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 [-----] med Sunosi i TONES 3.

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 behandlingens längd 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 dessutom att företagets tillvägagångssätt avseende 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 3. 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 (NHWS⁹) som estimerade EQ-5D livskvalitetsvikter baserat på ett flertal förklarande variabler. Regressionen har även publicerats i en studie av Cambron-Mellott et al. [16]. 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 4 nedan. Enligt regressionsanalysen har förbättringar hos patienter som ligger över elva ESS-poäng en relativt större påverkan på livskvalitet jämfört med förbättringar hos patienter som ligger under 11 ESS-poäng. Baslinjen som tillämpas i företagets analys är 15,5 ESS-poäng, vilket motsvarar livskvalitetsvikt på cirka 0,63.

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

Figur 4. 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 3. 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 OSA 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. [16], och utgår från tre olika sjukdomsbilder baserat på ESS-gränsvärden. Enbart två av dessa sjukdomsbilder är relevanta i analysen av patienter med OSA. Livskvalitetsvikterna som tillämpas i dessa scenarioanalyser presenteras i bilaga 3.

Slutligen noterar TLV att företaget även har inkommit med en annan regressionsanalys av McDaid et al. [17] som utvecklades för NICE utredning av Sunosi. TLV undersöker påverkan

⁹NHWS: National Health and Wellness Survey

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 OSA påverkar patienters livskvalitet, samt att kliniskt relevanta förbättringar i ESS-poäng torde förbättra livskvalitet. 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 3, dels eftersom företagets [-----] bedöms vara förknippad med stor 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 37,5 mg en gång dagligen (en 75 mg tablett halveras). Efter tre dagars behandling kan den dagliga dosen titreras till den dos som anses vara mest lämplig. Behandlingskostnader per patient och år uppgår därför till mellan cirka [-----] kr och [-----] kronor, beroende på om patienten behandlas med Sunosi 37,5 mg, 75 mg, eller 150 mg. I företagets hälsoekonomiska analys antas [----] procent av patienterna behandlas med Sunosi 37,5, [----] procent med Sunosi 75 mg och [----] procent med Sunosi 150 mg.

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar enbart kostnad vid induktionsbehandling samt vid behandlingsavbrott i sin analys. Företaget antar att under induktionsfasen samt vid behandlingsavbrott på grund av biverkningar behöver [-----]. Enhetskostnaden som tillämpas för varje besök har hämtats från Södra sjukvårdsregionens prislista 2023 och motsvarar [-----] kronor.

Företaget inkluderar inga vårdkostnader eller resursutnyttjande för jämförelsearmen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns stora osäkerheter kopplade till företagets antagande om att [----] procent behandlas med Sunosi 37,5 mg, [----] procent med Sunosi 75 mg och [----] procent med Sunosi 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 37,5 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 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 tillvägagångssätt skulle kunna ha en obetydlig påverkan på resultaten.

Slutligen bedömer TLV 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 behandlingen med Sunosi mot inget tillägg till standardbehandling (BSC) hos patienter med OSA.

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 502 000 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 avseende modellering av den relative effekten som företaget inte lyckats bemöta, redovisar TLV inget grundscenario utan enbart scenarioanalyser. I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 507 000 kronor och 909 000 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 uppnår ≥ 3 ESS-poäng.
- Företaget tillämnar 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 [-----] med Sunosi [-----].

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 502 000 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			502 043 kr

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Resultat i några av företagets känslighetsanalyser redovisas i tabell 6 nedan. I företagets känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka [-----] kronor och [-----] kronor.

Tabell 6 Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Kostnad/QALY
Grundscenario		[-----] kr
Tidshorisont ([---] år)	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
Behandlings svar (Δ ESS \geq 3 poäng)	Δ ESS [---] poäng	[-----] kr
	Δ ESS [---] poäng	[-----] kr
Dosering ([-----]%)	[-----]%	[-----] kr
	[-----]%	[-----] kr
	[-----]%	[-----] kr
Livskvalitetsvikter (NHWS)	McDaid et al.	[-----] kr

8.2 TLV:s scenarioanalyser

Mot bakgrund av att TLV identifierat osäkerheter i företagets hälsoekonomiska analys som företaget inte kunnat bemöta redovisar TLV inget grundscenario, utan enbart scenarioanalyser. I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 507 000 kronor och 909 000 kronor.

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser

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

- Behandlings svar definieras som en förändring på \geq 2 ESS-poäng.
- Uppskattning av förändring i ESS inkluderar patienter som har $ESS \geq 10$ vid baslinjen.
- Kostnad under induktionsfas samt vid behandlingsavbrott hämtas från Södra sjukvårdsregionens prislista 2024.

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

8.2.2 Resultat i TLV:s scenarioanalyser

Resultat från TLV:s scenarioanalyser redovisas i tabell 7 nedan. I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 507 000 kronor och 909 000 kronor. Ingen scenarioanalys som presenteras anses vara mer överlägsen. De parametrar som har störst påverkan på resultaten är [-----]
-----]
-----] av Sunosi.

Tabell 7 Resultat i TLV:s scenarioanalyser

Scenarioanalyser	Skillnad kostnader	Skillnad QALYs	Kostnad/QALY
TLV scenario 1 TLV utgår från följande antaganden i samtliga scenarioanalyser där inte annat nämns: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlingsvar definieras som en förändring på >2 ESS-poäng. • Uppskattning av förändring i ESS inkluderar patienter som har ESS [----]vid baslinjen. • Kostnad under induktionsfas och vid behandlingsavbrott hämtas från Södra sjukvårdsregionens prislista 2024. 	130 335 kr	0,25	521 972 kr
TLV scenario 2 <ul style="list-style-type: none"> • [-----] från TONES 3. 	130 335 kr	0,24	536 919 kr
TLV scenario 3 <ul style="list-style-type: none"> • [-----]. 	130 335 kr	0,24	544 115 kr
TLV scenario 4 <ul style="list-style-type: none"> • [-----]. 	143 208 kr	0,24	601 965 kr
TLV scenario 5 <ul style="list-style-type: none"> • [-----]. 	116 139 kr	0,23	507 282 kr
TLV scenario 6 <ul style="list-style-type: none"> • [-----] från McDaid et al. 	130 335 kr	0,24	533 445 kr
TLV scenario 7 <ul style="list-style-type: none"> • [-----] från Cambron-Mellott et al., se vikter i bilaga 3. 	130 335 kr	0,14	908 515 kr
TLV scenario 8 <ul style="list-style-type: none"> • Fördelning mellan styrkor: [----] procent (37,5 mg), [----] procent (75 mg), [----] procent (150 mg). 	176 328 kr	0,29	611 625 kr
TLV scenario 9 <ul style="list-style-type: none"> • Fördelning mellan styrkor: [----] procent (37,5 mg), [----] procent (75 mg), [----] procent (150 mg). 	188 172 kr	0,30	624 980 kr
TLV scenario 10 <ul style="list-style-type: none"> • [-----]. • Fördelning mellan styrkor: [----] procent (37,5 mg), [----] procent (75 mg), [----] procent (150 mg). 	176 328 kr	0,28	621 605 kr
TLV scenario 11 Avbrottsfrekvens [----]%.	116 648 kr	0,22	525 460 kr
TLV scenario 12 Avbrottsfrekvens [----]%.	147 258 kr	0,28	518 589 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 behandlingsvar	<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>Mycket hög</i>	Företagets antagande om doseringen är kopplat till stora osäkerheter. Företaget antar att enbart [---] procent av patienter kommer att behandlas med Sunosi 150 mg. Eftersom behandling med 150 mg är dyrare än behandling med de andra styrkorna skulle antagandet om [---] procent kunna innebära att företaget underskattar de totala läkemedelskostnaderna i analysen. Samtidigt anser TLV att företagets antagande 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 507 000 kronor och 909 000 kronor. Kostnaden per vunnet QALY i samtliga scenarioanalyser såväl som i företagets grundscenario överstiger det som TLV vanligtvis accepterar för sjukdomar med medelhög svårighetsgrad.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att kostnaderna för användning av Sunosi för att öka vakenheten och minska den uttalade dagsömnigheten hos vuxna patienter med obstruktiv sömnapné inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte är uppfyllda.

Företaget har även ansökt om indikationen dagsömnighet hos patienter med narkolepsi som fått otillräcklig effekt av modafinil och åtminstone ett annat centralstimulerande läkemedel, eller där detta inte är lämpligt. TLV bedömer att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda

till det ansökta priset för den indikationen endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen:

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] "Nationellt vårdprogram för behandling av obstruktiv sömnapné hos vuxna - Nationellt programområde för lung- och allergisjukdomar, Sveriges Regioner i Samverkan, Godkänt: 2021-12-06, available: <https://d2flujgsl7escs.cloudfront.net/external/nationellt-varldprogram-for-behandling-av-obstruktiv-somnapne-hos-vuxna.pdf>."
- [2] "Obstruktiv sömnapné, Internetmedicin, Reviderad 2022-06-15. Available: <https://www.internetmedicin.se/kardiologi/obstruktiv-somnapne>."
- [3] "Beslutsstöd för diagnoser, Obstruktiv sömnapné (OSA), Socialstyrelsen, Senast uppdaterad: 2010-06-01, available: <https://forsakringsmedicin.socialstyrelsen.se/beslutsstod-for-diagnoser/diagnoser/nervsystemets-sjukdomar/obstruktiv-somnapne-osa/>."
- [4] "Sömnapné, Hjärt-Lungfonden, available: <https://www.hjart-lungfonden.se/sjukdomar/lungsjukdomar/somnapne/>."
- [5] "European Medicines Agency recommends restricting the use of modafinil, European Medicines Agency (EMA), 2010-07-22, available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-restricting-use-modafinil_en.pdf."
- [6] P. K. Schweitzer *et al.*, "Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 199, no. 11, pp. 1421-1431, Jun 1 2019, doi: 10.1164/rccm.201806-1100OC.
- [7] P. J. Strollo, Jr. *et al.*, "Solriamfetol for the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA: A Placebo-Controlled Randomized Withdrawal Study," *Chest*, vol. 155, no. 2, pp. 364-374, Feb 2019, doi: 10.1016/j.chest.2018.11.005.
- [8] 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.
- [9] "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."
- [10] "FASS, 2020-01-20, Sunosi, SmPC. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20181109000048&userType=0&docType=6&scrollPosition=0>."
- [11] T. E. Weaver *et al.*, "Effects of Solriamfetol on Quality-of-Life Measures from a 12-Week Phase 3 Randomized Controlled Trial," *Ann Am Thorac Soc*, vol. 17, no. 8, pp. 998-1007, Aug 2020, doi: 10.1513/AnnalsATS.202002-136OC.
- [12] P. K. Schweitzer *et al.*, "Effects of solriamfetol in a long-term trial of participants with obstructive sleep apnea who are adherent or nonadherent to airway therapy," *J Clin Sleep Med*, vol. 17, no. 4, pp. 659-668, Apr 1 2021, doi: 10.5664/jcsm.8992.
- [13] H. Van Dongen *et al.*, "Effects of Solriamfetol on Cognitive Function in Participants with Cognitive Impairment Associated with Excessive Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea: Results of the SHARP Study," *Neurology*, vol. 100, no. 17, 2023.
- [14] H. Singh *et al.*, "Solriamfetol Titration and Administration (START) in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Retrospective Chart Review and Hypothetical Patient Scenario," *Adv Ther*, vol. 39, no. 9, pp. 4359-4373, Sep 2022, doi: 10.1007/s12325-022-02249-4.
- [15] "Jazz Pharmaceuticals. (2023). (rep.). SUNosi Real World Experience study (SURWEY) Study. A non-interventional observation of the real-world use of solriamfetol (SUNOSI) for the treatment of Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in Narcolepsy and Obstructive Sleep Apnoea (OSA). Clinnex Research Private Limited.."
- [16] 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.
- [17] 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.

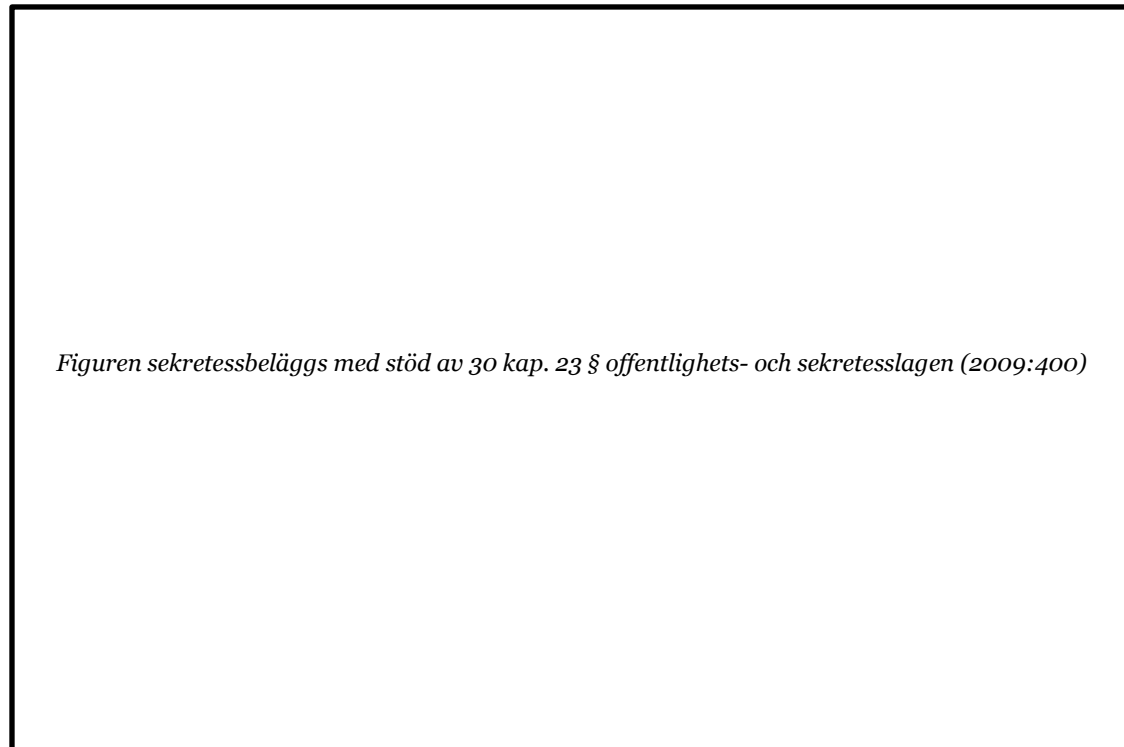
10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

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 3.



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

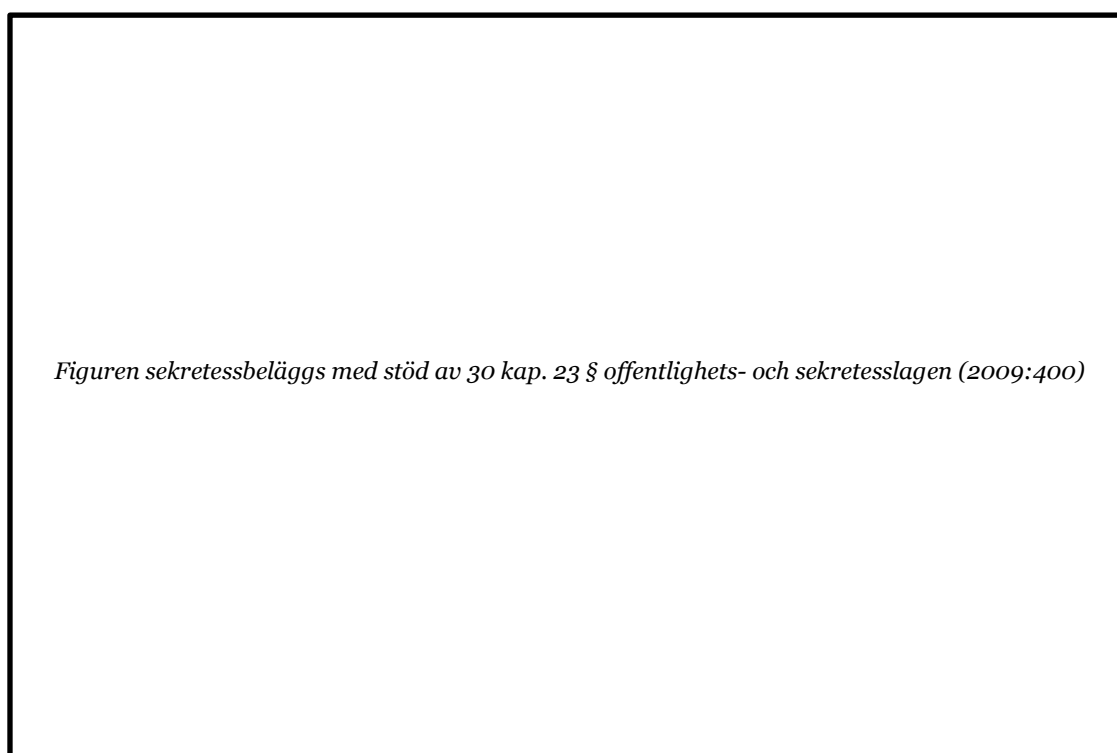
Bilaga 3 – Livskvalitetsvikter i scenarioanalyser

I tabell B1 nedan redovisas livskvalitetsvikter som TLV tillämpar i scenarioanalyser. I figur B2 nedan visas livskvalitetsvikter från regressionen av McDaid et al.

Tabell B1. Livskvalitetsvikter anpassade från en regression (GLM cutoff RoW) som publicerades i studien av Cambron Mellott et al. [16]. Vikterna i regressionen utgår från tre sjukdomsbilder och baseras på parameteruppskattningar i företagets inkomna modell.

	Medelhög sjukdomsbild (baslinjevärde)	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. [17]