

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Wakix (pitolisant)

Utvärderad indikation

Wakix är avsett för vuxna för behandling av narkolepsi, med eller utan kataplexi.

Förslag till beslut

Avslag

Produkten	
Varumärke	Wakix
Aktiv substans	Pitolisant
ATC-kod	N07XX11
Beredningsform	Tabletter
Företag	AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2020-09-24
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Narkolepsi med eller utan kataplexi
Sjukdomens svårighetsgrad	Hög
Relevant jämförelsealternativ	Vid kombinationsbehandling: modafinil och/eller metylfenidat och SSRI/SNRI och/eller natriumoxibat. Vid monoterapi: modafinil. För patienter som inte svarar på annan behandling är ingen behandling relevant jämförelsealternativ
Antal patienter i Sverige	Cirka 4 500 patienter baserat på prevalens i internationell litteratur. Den exakta förekomsten är inte känd.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning, AUP)	Baserat på antagande om [-----] -----] kronor år 2024

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Wakix	4,5 mg	30 tablett(er)	2599,75	2698,00
	18 mg	30 tablett(er)	2599,75	2698,00

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Johanna Lind (medicinsk utredare), Christoffer Knutsson (hälsoekonom) 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.

Diarienummer: 1156/2020

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

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

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

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Avslag**

- Narkolepsi är en neurologisk sjukdom som innebär att hjärnan inte kan styra över vakenhet och sömn. Exempel på vanliga symtom är dagsömnighet, sömnnattacker och kataplexi som innebär plötslig kraftlöshet och en känsla av förlamning i samband med starka känslor.
- Wakix är ett läkemedel som används för att behandla vuxna patienter med narkolepsi, med eller utan kataplexi. Den aktiva substansen i Wakix, pitolisant, påverkar histamin H₃-receptorer vilket ökar aktiviteten i neuron med direkt påverkan på vakenhet.
- Wakix ska användas vid lägsta effektiva dos, beroende på individuellt patientsvar och tolerans, enligt ett upptitreringsschema, utan att överskrida dosen 36 mg/dag.
- Tillståndets svårighetsgrad bedöms som hög eftersom det är en kronisk sjukdom med stor påverkan på patienternas livskvalitet.
- Patienterna som är aktuella för behandling med Wakix behandlas i första hand med kombinationsbehandlingar med effekt både på dagsömnighet och kataplexi, även om monoterapi kan förekomma. Vilken kombination av läkemedel som används beror på symtom, läkemedlets effekt och biverkningar.
- De olika läkemedel och kombinationer TLV bedömer som kliniskt relevanta jämförelsealternativ är följande: centralstimulerande medel (modafinil och/eller metylfenidat) i kombination med SSRI/SNRI-läkemedel och/eller natriumoxibat. Vid monoterapi är modafinil kliniskt relevant jämförelsealternativ. För patienter som inte svarar på annan behandling är ingen behandling relevant jämförelsealternativ.
- Av redovisade kliniska studier framgår att pitolisant har kliniskt relevant effekt på dagsömnighet och kataplexifrekvens jämfört mot placebo, samt att pitolisant har acceptabel säkerhetsprofil.
- TLV bedömer att det inte går att dra någon slutsats om att pitolisant har bättre effekt än jämförelsealternativet modafinil vid behandling av vuxna narkolepsipatienter med eller utan kataplexi. TLV bedömer dock att det är rimligt att anta jämförbar effekt på dagsömnighet.
- TLV presenterar en kostnadsjämförelse där kostnaden för Wakix jämförs med modafinil. Kostnaden för Wakix överstiger kostnaden för modafinil.
- Företaget har även inkommit med underlag för en begränsad patientpopulation: patienter som inte erhållit tillfredsställande respons av behandlingar i tidigare linjer. TLV anser att bedömningen avseende effekt av Wakix hos den begränsade patientpopulationen är förknippad med hög osäkerhet.
- TLV presenterar resultat utifrån den effekt företaget har redovisat, men exkluderar indirekta kostnader, kostnader för jämförelsealternativet samt ökar andelen patienter som antas stå på hög dos Wakix.
- TLV uppskattar kostnad per vunnet QALY till över 1 miljon kronor. Vid denna uppskattning kvarstår hög osäkerhet kring storleken på behandlingens effekt.
- Förslag till beslut är avslag.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	2
2.1	Narkolepsi	2
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet	5
3	Hälsoekonomi	11
3.1	Effektmått	11
3.2	Kostnader och resursutnyttjande	13
4	Resultat	16
4.1	Företagets grundscenario	16
4.2	TLV:s grundscenario.....	17
4.3	Budgetpåverkan	19
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	20
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder	20
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.....	21
6	Regler och praxis.....	22
6.1	Den etiska plattformen.....	22
6.2	Författningstext m.m.....	22
7	Sammanvägning.....	23
8	Referenser.....	25
	Bilagor	26
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	26

1 Bakgrund

TLV har tidigare utrett en ansökan om subvention för Wakix, vilket ledde till beslut om avslag (dnr 826/2019).

TLV bedömde, i likhet med företaget, att det finns flera läkemedelsbehandlingar som är kliniskt relevanta jämförelsealternativ; i första hand kombinationsbehandlingar, även om monoterapi kan förekomma. Vidare bedömde TLV, också i likhet med företaget, att Wakix i första hand kommer bli aktuellt som tilläggsbehandling men att monoterapi kan bli aktuellt för nydiagnostiserade patienter eller då annan behandling inte är lämplig.

Följande läkemedel och kombinationer bedömde TLV som kliniskt relevanta jämförelsealternativ: centralstimulerande medel (modafinil och/eller metylfenidat) i kombination med SSRI/SNRI-läkemedel och/eller natriumoxibat. Vid monoterapi bedömdes modafinil vara kliniskt relevant jämförelsealternativ.

Utöver Wakix (pitolisant) är det endast Modiodal (modafinil) och Xyrem (natriumoxibat) som har godkänd indikation för narkolepsi. TLV har i ett tidigare ärende (dnr 1327/2011) beslutat avslå subventionsansökan för Xyrem då läkemedlet inte uppfyllde TLV:s krav på kostnadseffektivitet. TLV bedömde därför att Xyrem inte bör utgöra jämförelsealternativ i en subventionsutredning även om det är ett kliniskt relevant behandlingsalternativ.

Sammantaget bedömde TLV att företagets hälsoekonomiska analys var behäftad med så pass stora osäkerheter att den inte kunde beaktas. Framför allt avseende antaganden om läkemedlets effekt på livskvalitet och antaganden om skillnader i vårdresursutnyttjande. En kostnadsjämförelse visade att läkemedelskostnaden per dag för Wakix var mellan 10–20 gånger högre än läkemedelskostnaden per dag för behandling med modafinil i kombination med SNRI-preparatet venlafaxin. Mot denna bakgrund beslutade TLV i september 2019 att avslå företagets ansökan.

I den aktuella ansökan (dnr 1156/2020) har företaget sänkt ansökt pris med 25 procent samt uppdaterat sin hälsoekonomiska analys. Efter dialog med TLV har företaget kommit in med underlag för en begränsad patientpopulation som inte svarat tillfredställande på annan behandling, exempelvis med modafinil/venlafaxin. Denna analys beskrivs i avsnitt 3 Hälsoekonomi.

2 Medicinskt underlag

2.1 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 som innebär plötslig kraflöshet och en känsla av förlamning i samband med känslor som glädje och ilska. Natliga sömnstörningar med fragmenterad sömn är också vanligt. En del får hallucinationer strax innan de somnar eller vaknar. 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.

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.

2.2 Läkemedlet

Wakix innehåller den aktiva substansen pitolisant. Läkemedlet godkändes i mars 2016 i en central procedur. Läkemedlet är klassificerat som sär-läkemedel. [2]

2.2.1 Indikation

Wakix är avsett för vuxna för behandling av narkolepsi, med eller utan kataplexi [3].

2.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Wakix, pitolisant, verkar genom att fästa vid receptorer i hjärnan som kallas histamin H₃-receptorer. Detta ökar aktiviteten i vissa hjärnceller som kallas histamin-neuron som behövs för att hålla kroppen vaken. [2]

2.2.3 Dosering/administrering

Wakix ska användas vid lägsta effektiva dos, beroende på individuellt patientsvar och tolerans, enligt ett upptitreringsschema, utan att överskrida dosen 36 mg/dag:

- Vecka 1: initial dos på 9 mg (två 4,5 mg-tabletter) per dag
- Vecka 2: dosen kan ökas till 18 mg (en 18 mg-tablett) per dag eller minskas till 4,5 mg (en 4,5 mg-tablett) per dag
- Vecka 3: dosen kan ökas till 36 mg (två 18 mg-tabletter) per dag.

Dosen kan när som helst minskas (ned till 4,5 mg per dag) eller ökas (upp till 36 mg per dag) enligt läkarens bedömning och beroende på effekten hos patienten.

Då långsiktiga effektdata är begränsade bör den fortsatta effekten av behandlingen regelbundet utvärderas av läkare.

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i ytterligare minst 21 dagar efter avslutad behandling. Pitolisant ska inte användas under graviditet, såvida inte den potentiella nyttan överstiger den potentiella risken för fostret. Amning är kontraindicerat under behandling med pitolisant.

Varje tablett innehåller 5 mg pitolisanthydroklorid, motsvarande 4,45 mg pitolisant eller 20 mg pitolisanthydroklorid, motsvarande 17,8 mg pitolisant. [3]

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående sammanfattning bygger på underlag från Socialstyrelsen [1] och Läkemedelsverket [4]. Det finns även europeiska behandlingsrekommendationer från European Federation of Neurological Societies, från 2011 [5].

Det finns ingen behandling som botar narkolepsi men symtomen kan lindras med läkemedel och strategier för att förbättra sömnen och hantera dagsömnigheten. Behandlingen är individuell och beror på symtomen. Doserna av läkemedlen anpassas efter svårighetsgraden av symtom respektive patienternas individuella känslighet för biverkningar.

Centralstimulerande läkemedel som modafinil och metylfenidat kan användas för att lindra dagsömnighet. Klomipramin (tricykliskt antidepressiva, TCA) och serotoninförstärkande läkemedel (SSRI/SNRI läkemedel) används för att förebygga kataplexiattacker. Natriumoxibat dämpar aktiviteten i centrala nervsystemet vilket kan minska dagsömnighet och kataplexi. Läkemedlet antas även ha effekt på djupsömnen men den exakta mekanismen är okänd. Av nämnda läkemedel har endast modafinil och Xyrem (natriumoxibat) indikation för narkolepsi. Båda klassas som beroendeframkallande.

Läkemedelsverket har även publicerat en läkemedelsmonografi för Wakix, senast uppdaterad 2019 [6]. Här framgår bland annat att Wakix är ett nytt läkemedel med en ny verkningsmekanism, samt att relevanta symtomatiska effekter har visats på såväl abnorm dagsömnighet som kataplexi. Läkemedelsverket konstaterar också att Wakix har en bredare indikation, ingen förväntad missbrukspotential och bedöms ha ett klart kliniskt värde för behandling av narkolepsi med eller utan kataplexi.

Utöver medicinsk behandling är det viktigt med anpassad livsföring och förståelse från omgivningen (dessa delar utvecklas inte här då det inte är relevant i det aktuella sammanhanget).

Nedan presenteras kliniskt relevanta läkemedel närmare. Samtliga läkemedel omnämns i behandlingsrekommendationer och används 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 modafinildosen. Modafinil rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor såvida de inte använder effektiva preventivmedel. Läkemedlet ska inte användas under

anning. Modafinil klassas som ett beroendeframkallande läkemedel och ska förskrivas på särskild receptblankett.

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.

SSRI/SNRI/TCA

För att minska risken för kataplexiattacker används i Sverige exempelvis citalopram som tillhör gruppen serotoninåterupptagshämmare, SSRI, och venlafaxin som tillhör gruppen serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare, SNRI. De saknar indikation för narkolepsi men omnämns i behandlingsrekommendationer som behandlingsalternativ. Klomipramin ingår i läkemedelsgruppen tricykliskt antidepressiva, TCA, och har bland annat indikationen associerade symtom vid narkolepsi, speciellt kataplexi, sömnparalys och hallucinationer i samband med insomnandet eller precis vid uppvaknandet.

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, mera känt som gamma-hydroxy-butyrat (GHB) är narkotikaklassat och en känd missbrukssubstans och känt för att ha små marginaler och för att lätt kunna överdoseras med andningsdepression, medvetlöshet och död som följd. Natriumoxibat klassas som ett beroendeframkallande läkemedel och ska förskrivas på särskild receptblankett.

Licensläkemedel

Det förekommer även viss förskrivning av licensläkemedel inom läkemedelsgruppen centralstimulantia (amfetaminpreparat).

2.3.2 Jämförelsealternativ

Liksom i tidigare ansökan (dnr 826/2019) anger företaget att en kombination av kliniskt relevanta läkemedelsbehandlingar med effekt både på dagsömnighet och kataplexi är det mest relevanta jämförelsealternativet. Företaget anger också att Wakix sannolikt kommer att användas som tilläggsbehandling, vilket motiverar att patienterna i jämförande studier tillåts ha olika typer av bakgrundsbehandling.

Efter dialog med TLV (se avsnitt 3 Hälsoekonomi) har den aktuella ansökan kompletterats med en hälsoekonomisk analys begränsad till ”narkolepsipatienter som inte erhållit tillfredställande svar (respons) av behandlingar i tidigare linjer (ex. modafinil, venlafaxin)”. Här jämförs behandling med pitolisant mot ingen behandling. Företaget motiverar detta med att patienter som behandlas med pitolisant kan anses vara ”i sista linjen”. Även i detta fall utgår företaget från att patienterna kommer att stå kvar på olika typer av bakgrundsbehandling.

TLV:s diskussion

Majoriteten av patienterna med narkolepsi har även kataplexi och behandlas i klinisk praxis främst med olika kombinationer av centralstimulantia och antikataplektika. Vilken kombination av läkemedel som används beror på symtom, läkemedlets effekt och biverkningar. Modafinil och metylfenidat är centralstimulantia som kan ges var för sig eller kombineras vid dagsömnighet. Av dessa två har endast modafinil indikation för narkolepsi. Tillägg av SSRI/SNRI och/eller Xyrem är vanligt då dessa läkemedel har effekt på kataplexi. SNRI/SSRI saknar dock denna indikation och kliniska studier inom detta användningsområde är mycket begränsat.

Wakix godkändes för marknadsföring 2016 och har idag viss användning. TLV bedömer i likhet med företaget att Wakix främst kommer att användas i kombination med andra läkemedel. Centralstimulantia och antikataleptika kan ge besvärande biverkningar och vid tillägg av Wakix kan doserna av befintlig behandling sänkas. Tillägg av Wakix kan också bli aktuellt då befintlig behandling inte ger tillräcklig effekt.

I enlighet med TLV:s allmänna råd [7] konstaterar TLV att när andra behandlingsalternativ saknas bör jämförelsealternativet vara ingen behandling.

TLV:s bedömning: Sammantaget bedömer TLV att det finns flera läkemedelsbehandlingar som är kliniskt relevanta jämförelsealternativ; i första hand kombinationsbehandlingar även om monoterapi kan förekomma. De olika läkemedel och kombinationer TLV bedömer som kliniskt relevanta jämförelsealternativ är följande: centralstimulerande medel (modafinil och/eller metylfenidat) i kombination med SSRI/SNRI-läkemedel och/eller natriumoxibat.

Vid monoterapi är modafinil kliniskt relevant jämförelsealternativ. När behandlingsalternativ saknas bör jämförelsealternativet vara ingen behandling.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: Svårighetsgraden för narkolepsi utreddes i ärende dnr 826/2019 och bedömdes då till hög eftersom det är en kronisk sjukdom med stor påverkan på patienternas livskvalitet. TLV finner inget skäl att göra annan bedömning i detta ärende.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Effekten av pitolisant, med dosering upp till 36 mg en gång per dag för behandling av narkolepsi med eller utan kataplexi, har utvärderats i två 8-veckors multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade pivotala studier med parallella grupper: HARMONY I [8] och HARMONY Ibis [2]. Ytterligare effektdata har rapporterats i två stödjande studier: HARMONY CTP [9], som är en dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade patienter med hög kataplexifrekvens, samt HARMONY III [10] som är en okontrollerad långtidsstudie. I de pivotala studierna ingick förutom placebo en tredje behandlingsarm med modafinil.

De kliniska studierna beskrivs närmare i TLV:s underlag för beslut dnr 826/2019. Nedan ges endast en kort sammanfattning (se även tabell 1).

Tabell 1. Sammanfattning av kliniska studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Utfall
HARMONY I (pivotal) 8 veckor	<ul style="list-style-type: none"> Randomiserad, dubbelblind Bakgrundsbehandling med antikataleptika tillåten 	Pitolisant N=31 Modafinil N=33 Placebo N=30	<ul style="list-style-type: none"> Superioritet för pitolisant vs placebo statistiskt signifikant avseende dagsömnighet och kataplexier Non-inferioritet för pitolisant vs modafinil ej statistiskt signifikant, även om resultaten var relativt jämförbara avseende dagsömnighet
HARMONY Ibis (pivotal) 8 veckor	<ul style="list-style-type: none"> Randomiserad, dubbelblind Studiedos av pitolisant begränsad till max 18 mg/dygn Bakgrundsbehandling med antikataleptika tillåten 	Pitolisant N=66 Modafinil N=65 Placebo N=32	<ul style="list-style-type: none"> Superioritet för pitolisant vs placebo ej statistiskt signifikant Non-inferioritet för pitolisant vs modafinil ej statistiskt signifikant

HARMONY CTP 8 veckor	<ul style="list-style-type: none"> • Randomiserad, dubbelblind • Inkluderade endast patienter med hög kataplexifrekvens • Bakgrundsbehandling med antikataleptika tillåten 	Pitolisant N=54 Placebo N=51	<ul style="list-style-type: none"> • Superioritet för pitolisant vs placebo statistiskt signifikant avseende dagsömnighet och kataplexier
HARMONY III 12 månader	<ul style="list-style-type: none"> • Öppen, okontrollerad • Bakgrundsbehandling med centralstimulantia och antikataleptika tillåten 	Pitolisant N=102	<ul style="list-style-type: none"> • Förbättring i ESS-poäng jämfört mot baslinje motsvarade resultaten i de pivotala studierna • En majoritet av patienterna uppnådde tröskelvärde för respons efter 12 månader • Stort bortfall (1/3 av patienterna)
[-----] -----] [---]	<ul style="list-style-type: none"> • [-----] -----] • [-----] • [-----] -----] -----] 	[-----] -----] -----]	<ul style="list-style-type: none"> • [-----] -----] • [-----] -----] -----] • [-----] -----]

Effektmaß

Primært effektmaß i de pivotala studierna samt i HARMONY III var Epworth Sleepiness scale (ESS) som är ett subjektivt mått på dagsömnighet där patienterna skattar risken för att de ska slumra till eller somna i åtta vardagliga situationer. Bland sekundära effektmaß ingick andelen individer som svarade på behandlingen ("respons") definierat som ESS ≤10 (HARMONY I) respektive ESS ≤10 eller minskad ESS >3 mellan första och sista skattning (HARMONY Ibis, HARMONY III), samt en objektiv skala av patientens förmåga att hålla sig vaken (Maintenance of Wakefulness Test, MWT) som mäter tiden till insomnande under fyra tysta, stillsamma 40-minutersperioder under en dag. Bland sekundära effektmaß ingick också mått på livskvalitet (European quality of life questionnaire, EQ-5D).

I HARMONY CTP var primært effektmaß kataplexifrekvens per vecka (Weekly Rate of Cataplexi episodes, WRC) följt av ESS och andelen med respons som sekundära effektmaß.

Resultat

Resultaten från HARMONY I och HARMONY CTP visar att pitolisant (upp till maxdos 36 mg/dag) har statistiskt signifikant bättre effekt jämfört mot placebo avseende dagsömnighet och kataplexifrekvens. Motsvarande resultat från HARMONY Ibis (upp till maxdos 18 mg/dag) nådde inte statistisk signifikans.

Resultaten från HARMONY I visade också att pitolisant inte har statistiskt signifikant bättre effekt än modafinil avseende dagsömnighet. Det formella ekvivalenskravet för att uppfylla non-inferiority (± 2 poäng på ESS-skalan) uppfylldes inte heller, även om resultaten var numeriskt jämförbara för pitolisant och modafinil. (Se figur 1)

Biverkningar

Vid tidpunkten för ansökan om marknadsgodkännande hade 291 friska försökspersoner och 1 094 patienter exponerats för pitolisant, varav 342 i narkolepsistudierna och 752 med andra indikationer (Parkinson, obstruktiv sömnapné, epilepsi, demens och adhd). I säkerhetsdatabasen ingick även 354 placebo- och 98 modafinilpatienter i HARMONY-studierna. [6]

I narkolepsistudierna rapporterades minst en biverkan för ett likvärdigt antal pitolisant- och modafinilpatienter (52,3 procent respektive 55,1 procent) och något lägre för placebopatienter (41,1 procent). För de andra indikationerna med längre studieduration var rapporteringen högre (68,6 procent). De vanligaste biverkningarna i narkolepsistudierna var huvudvärk (pitolisant 16 procent, modafinil 12 procent, placebo 13 procent), sömnsvårigheter (8 procent, 0 procent, 2 procent), ångest/irritabilitet (7 procent, 6 procent, 1 procent) och illamående (6 procent, 2 procent, 3 procent). Pitolisants effekt på kroppsvikt är oklar. Förutom en viktökning för tio patienter (2,9 procent) observerades även ett mindre antal patienter (<1 procent) med viktnedgång. De högre incidenserna för pitolisant kan delvis förklaras av längre behandlingsduration och vid justering för antalet behandlingsmånader ses inga uttalade skillnader. Vidare är den högre doseringen 36 mg/dag är förknippad med högre frekvens av biverkningar jämfört med doseringen 18 mg/dag. [6]

De flesta biverkningar var av mild till måttlig intensitet och kunde oftast behandlas med individuell dosjustering. Incidensen behandlingsavbrott på grund av biverkan var 5 procent för pitolisant och modafinil och 3,2 procent för placebo. [2]

Läkemedelsverket skriver i sin läkemedelsmonografi för Wakix [6] att allvarliga händelser rapporterades för totalt 17 narkolepsipatienter, något fler för pitolisantbehandlade (3,8 procent) jämfört med modafinil- och placebobehandlade patienter (2,0 respektive 1,3 procent). En händelse (ett missfall) bedömdes möjligen vara relaterad till pitolisant medan övriga händelser bedömdes ej relaterade till pitolisant. Inga dödsfall rapporterades.

Pitolisant ska administreras med försiktighet till patienter med psykiska sjukdomar i anamnesen som exempelvis svår ångest eller allvarlig depression med risk för självmordstankar.

Försiktighet ska även vidtas om patienter har nedsatt njurfunktion eller måttligt nedsatt leverfunktion, till patienter med syrelaterade sjukdomar i magtarmkanalen eller vid samtidig administrering med läkemedel som irriterar magtarmkanalen, patienter med svår fetma eller svår anorexi. [3]

TLV:s diskussion

Majoriteten av patienterna med narkolepsi har även kataplexi och behandlas i klinisk praxis oftast med olika kombinationer av centralstimulantia och antikataleptika. I linje med detta kommer Wakix främst att användas som tilläggsbehandling. För vissa patienter kan det dock bli aktuellt med monoterapi.

Det saknas data för Wakix (pitolisant) i monoterapi. I redovisade kliniska studier fick patienterna behålla sin behandling med antikataleptika (natriumoxibat och/eller antidepressiva läkemedel som exempelvis venlafaxin).

De två registreringsstudierna HARMONY I och HARMONY Ibis samt den stödjande studien HARMONY CTP är korta (8 veckor) och inkluderar ett relativt litet antal patienter. Studierna var främst avsedda för att utvärdera effekt och säkerhet för pitolisant jämfört mot placebo. Resultaten från HARMONY I och HARMONY CTP visar att pitolisant har statistiskt signifikant bättre effekt jämfört mot placebo avseende dagsömnighet samt kataplexifrekvens, medan resultaten från HARMONY Ibis ser delvis annorlunda ut. Enligt EMA:s bedömningsrapport [2] kan en möjlig orsak till detta vara att HARMONY Ibis inte hade tillräcklig statistisk styrka (eng. *power*) för att påvisa skillnader. Maxdosen i denna studie var dessutom 18 mg/dag till

skillnad från i övriga studier där maxdosen var 36 mg/dag. TLV noterar att majoriteten av patienterna som ingick i övriga kliniska studier nådde den högre doseringen av pitolisant.

I direkt jämförelse mot modafinil (HARMONY I och HARMONY Ibis) observerades ingen statistiskt signifikant skillnad avseende dagsömnighet och kataplexi. TLV noterar att även om det formella ekvivalenskravet för att uppfylla non-inferiority (± 2 poäng på ESS-skalan) inte uppfylldes, så var resultaten numeriskt jämförbara för pitolisant och modafinil avseende dagsömnighet.

Patienter som behandlades med pitolisant i HARMONY III uppvisade en genomsnittlig förbättring avseende dagsömnighet enligt uppmätta ESS-poäng (jämfört mot baslinjen), samtidigt som en majoritet av patienterna uppnådde tröskelvärdet för respons ($ESS \leq 10$ eller minskad $ESS > 3$) efter 12 månaders behandling. TLV konstaterar dock att studien var öppen och okontrollerad utan jämförelsearm, att antalet studiedeltagare var lågt samt att bakgrundsbehandling med både centralstimulerande läkemedel och antikataleptika var tillåtet. Mot denna bakgrund bedömer TLV, i likhet med EMA¹, att studiedesignen ej medger säkra slutsatser avseende den kliniska effekten av pitolisant. I [-----]

Centralstimulantia och antikataleptika kan ge besvärande biverkningar och flera av dessa läkemedel är beroendeframkallande. Wakix har en annan verkningsmekanism som inte påverkar accumbenskärnan² i hjärnan, och saknar därmed beroendeframkallande effekt. Pitolisant ska dock, av andra skäl, administreras med försiktighet till vissa grupper av patienter (se avsnitt Biverkningar ovan). Av läkemedelsverkets monografi avseende Wakix [6] framgår att säkerhetsprofilen för pitolisant sammantaget har bedömts vara acceptabel. Läkemedelsverket påpekar också att som vanligt för särläkemedel är säkerheten ofullständigt belyst, särskilt vid längre tids användning.

TLV:s bedömning: I de pivotala studierna redovisades, sammantaget i de primära och sekundära analyserna, kliniskt relevanta effekter av pitolisant jämfört mot placebo avseende dagsömnighet och kataplexifrekvens.

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

TLV bedömer att pitolisant har acceptabel säkerhetsprofil.

2.4.2 [-----]

Utöver de studier som redovisas ovan har företaget som en del av den aktuella ansökan inkommit med två studier som utvärderat effekten av modafinil: Mitler et al [12] samt Moldofsky et al [13]. Dessa studier används, tillsammans med [-----], som underlag för företagets hälsoekonomiska analys avseende hela patientpopulationen (se avsnitt 3 Hälsoekonomi). Se tabell 2 för en kort sammanfattning av respektive studie.

Tabell 2. Kompletterande studier avseende modafinil

Studie	Metod	Utfall
Mitler et al (2000)	Öppen, okontrollerad; pågick i 40 veckor. Bakgrundsbehandling med antikataleptika	Signifikant förbättring jämfört mot baseline enligt redovisade effektmått. Effekten var stabil över tid.

¹ "The design of the long-term trial (Harmony III) was suitable to assess the long-term safety of pitolisant in narcolepsy but efficacy data from this study could only be considered as supportive, due to methodological limitations." [EMA Assessment report/828546/2015; p 67]

² Accumbenskärnan (latin: *nucleus accumbens*) ingår i hjärnans belöningssystem och anses spela en avgörande roll för uppkomsten av ett drogberoende.

	tillåten. N=478 Effektmått: ESS, Clinical Global Impression of Change (CGI-C) samt 36-item Medical Outcomes Study health survey (SF-36)	
Moldofsky et al (2000)	Efter en 6-veckors dubbelblind överkorsningsstudie övergick 69 patienter som behandlats med modafinil till en 16-veckors öppen, okontrollerad studie följt av 2-veckors randomiserad dubbelblind placebostudie. 30 patienter behandlades med modafinil under hela studieperioden på 24 veckor. Bakgrundsbehandling med amfetaminpreparat ej tillåten. Effektmått: dagsömnighet mättes med tre olika effektmått, bland annat ESS.	Signifikant effekt på dagsömnighet enligt redovisade effektmått. Effekten var stabil över tid.

TLV:s diskussion

Företaget hänvisar till dessa två studier [12] [13] samt [-----] [11] som underlag för sitt antagande att pitolisant har bättre effekt än modafinil, sett till andelen individer som svarar på behandling (respons) enligt ett, av företaget, definierat tröskelvärde för dagsömnighet (ESS <10).

Båda studierna avseende modafinil har, [-----], metodologiska begränsningar, exempelvis är Mitler et al öppen och okontrollerad medan Moldofsky har ett lågt antal studiedeltagare. Effektmåttet som företaget hänvisar till (andelen individer som uppvisar respons enligt ett definierat tröskelvärde) utgör inte ett effektmått i studierna utan bygger på företagens egna beräkningar. Vidare har företaget inte inkommit med något statistiskt underlag där data från de olika studierna jämförs mot varandra.

TLV:s bedömning: Sammantaget bedömer TLV att underlaget är behäftat med mycket stor osäkerhet. TLV konstaterar också att företaget inte har inkommit med något statistiskt underlag som ger stöd för att effekten av pitolisant är bättre än effekten av modafinil vid behandling av vuxna narkolepsipatienter med eller utan kataplexi.

3 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys i form av en uppdaterad version av den som utvärderades inom ramen för den förra utredningen av ärendet (dnr 826/2019). Den uppdaterade versionen innehåller långtidsdata från [-----] för effekt av Wakix och från Mitler et al för modafinil, se avsnitt 2.4 *Klinisk effekt och säkerhet* för mer information. Analysen består av hälsotillstånden "respons" och "ej respons" som baseras på andelen patienter som uppnår tröskelvärden enligt en sömnskala. Den hälsoekonomiska analysen drivs av att patienterna som behandlas med Wakix i högre grad estimeras befinna sig i hälsotillståndet "respons" än patienter som behandlas med modafinil. Patienternas livskvalitet skiljer sig i de två hälsotillstånden. Den uppdaterade analysen innehåller också indirekta kostnader baserat på svensk sjukfrånvarodata [14] och skiljer sig också mellan hälsotillstånden [14]. [-----] I denna analys uppgår företagets kostnad per vunnet QALY till cirka 380 000 kronor.

TLV:s diskussion

TLV anser att antagandet att behandling med Wakix ger upphov till en större andel respons än behandling med modafinil är behäftat med mycket hög osäkerhet. Företaget har inte inkommit med något statistiskt underlag som ger stöd för att effekten av Wakix är bättre än modafinil. Utan denna skillnad i effekt är företagets hälsoekonomiska analys irrelevant. TLV genomför därför en kostnadsjämförelse. Kostnaden för Wakix överstiger den för modafinil/venflaxin, se avsnitt 3.2.1 *Kostnader för läkemedlet* nedan.

TLV finner att företaget inte visat att kostnaden för Wakix är rimlig för hela den godkända indikationen. Företaget har därför inkommit med underlag för en begränsad patientpopulation. Wakix jämförs där mot ingen tilläggsbehandling för narkolepsipatienter som inte fått tillfredställande svar (respons) av behandlingar i tidigare linjer, till exempel modafinil. Den uppdaterade analysen presenteras nedan.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Den hälsoekonomiska analysen drivs av att patienter som behandlas med Wakix estimeras uppnå respons i högre grad än patienter som får ingen tilläggsbehandling. Detta mäts av tröskelvärde på ESS-skalan för att mäta graden av sömnhet över tid för patienter på respektive behandling. Företaget utgår från att patienter i hälsotillståndet respons har ett ESS-värde <10 medan patienter som inte får respons har ett ESS-värde >=10.

Företaget använder [-----]³, i [-----] som utgångspunkt för behandling med Wakix. För att estimeras andelen i respons och andelen ej i respons [-----]. Företaget motiverar användandet av [-----] I modellen finns möjlighet att låta andelen i respons baseras på [-----]

³ [-----]

Figur 2. Företagets estimerade andel patienter i hälsotillståndet respons med Wakix.

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

I företagets analys står alla patienter som behandlas med Wakix på behandling i [-----], därefter antas de patienter som inte får respons [-----] Företaget inkluderar även alternativa scenarion där patienter utan respons avbryter behandling efter [-----]

Patientgruppen i jämförelsearmen, det vill säga patienter som inte fått tillfredställande resultat på tidigare behandling, är baserad på [-----]

Tabell 3 Andel patienter i hälsotillståndet respons i jämförelsearmen

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

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets estimering av andelen patienter som befinner sig i "respons"/"ej i respons" i de två armarna är behäftad med hög osäkerhet. Anledning till detta är bland annat att [-----] Vidare är det osäkert i vilken grad [-----] är representativ för patienter som inte svarat tillfredsställande på tidigare behandling.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsvikterna är korrelerade till hälsotillstånden ("respons"/"ej i respons") och har beräknats utifrån den genomsnittliga skillnaden i EQ-5D från behandlingsstart till studiens slut för patienter behandlade med Wakix i HARMONY I respektive modafinil i Dauvilliers et al. 2013. Patienter som behandlades med Wakix eller modafinil upplevde en förbättrad livskvalitet under den åtta veckor långa studien. I studien återfanns däremot ingen behandlingsspecifik livskvalitetsskillnad. Företaget använder av den anledningen en genomsnittlig behandlingsnytta (0,112) för de två behandlingarna. Företaget estimerar sedan behandlingsnyttan baserat på om patienter befinner sig i respons ([-----]) eller "ej i respons" ([-----]).

Tabell 4. Genomsnittlig skillnad i EQ-5D vid vecka 8 jämfört med vid behandlingsstart

	Vid studiens start	Vid studiens slut	Skillnad i EQ-5D från start
Wakix	0,653	0,738	0,085
Modafinil	0,587	0,726	0,139
Genomsnittlig skillnad från start			0,112
Estimerad genomsnittlig livskvalitet			
Respons			[-----]
Ej i respons			[-----]

TLV:s diskussion

TLV finner det rimligt att patienter som befinner sig i hälsotillståndet "respons" har en högre livskvalitet än de patienter som inte svarar på behandling. Hur stor en sådan skillnad kan vara är dock svårt att uppskatta utifrån nuvarande underlag. Företaget använder den genomsnittliga skillnaden i livskvalitet för patienter som behandlats med Wakix eller modafinil för att estimerar effekten på patienters livskvalitet baserat på om de befinner sig i respons eller inte. Den genomsnittliga skillnaden i EQ-5D är baserat på data från vecka 8, vilket används för att uppskatta patienters livskvalitet i hela analysen. Om/hur patienters livskvalitet förändras över tid, efter behandling med Wakix, fångas inte i den nuvarande ansökan. Vidare ska företagets uppdaterade analys spegla en patientgrupp som inte svarat på behandling med modafinil varför det råder osäkerhet i om denna skattning går att använda för denna patientgrupp.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns flera faktorer som bidrar till hög osäkerhet i företagets uppskattade livskvalitetsvinkter.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Wakix är 2 599,75 kronor AIP vilket motsvarar 2 698,00 kronor AUP för en förpackning om 30 tabletter oavsett styrka (4,5 mg eller 18 mg).

Wakix ska enligt produktresumén användas vid lägsta effektiva dos enligt ett upptitreringsschema, beroende på individuellt patientsvar och tolerans utan att överskrida dosen 36 mg/dag:

- Vecka 1: initial dos på 9 mg (två 4,5 mg-tabletter) per dag.
- Vecka 2: dosen kan ökas till 18 mg (en 18 mg-tablett) per dag eller minskas till 4,5 mg (en 4,5 mg-tablett) per dag.
- Vecka 3: dosen kan ökas till 36 mg (två 18 mg-tabletter) per dag.

Läkemedelskostnaden per dag är således beroende av om patienten använder en eller två tabletter av Wakix och uppgår till mellan 90 kronor och 180 kronor (AUP).

I företagets uppdaterade hälsoekonomiska analys där Wakix jämförs mot ingen tilläggsbehandling antar företaget en dosfördelning där [--] procent står på dosen 18 mg per dag och [--] procent står på dosen 36 mg per dag.

Substanserna modafinil och venlafaxin ingår i periodens vara och kan därför variera något över tid. Rekommenderad dos med modafinil vid behandling av narkolepsi är 200 mg dagligen. Läkemedelskostnaden baserat på den doseringen uppgår till mellan 10 och 20 kronor per dag vid ett genomsnitt av priset för periodens vara för juli, augusti och september⁴. Läkemedelskostnaden per dag för venlafaxin uppgår till cirka 3,50 kronor vid ett genomsnitt under samma tidsperiod.

⁴ 2 x 100 mg - 10 kronor vid enbart förpackningar om 90 tabletter, 20 kronor vid enbart förpackningar om 30 tabletter.

I företagets analys över den begränsade patientpopulationen antas jämförelsearmen behandlas med venlafaxin till en kostnad om fyra kronor per dag, detta då det är den enda tillgängliga behandlingen för patienter som fallerat på annan behandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att utgå från att andelen patienter som står på hög dos (36 mg) Wakix är runt 60 - 80 procent. Detta antagande baseras på doseringen som observerats i HARMONY I och III-studierna.

Då patienter i jämförelsearmen inte antas få någon effekt väljer TLV att exkludera läkemedelskostnaden för dessa patienter.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget antar att de patienter som befinner sig i hälsotillståndet ”ej i respons” har ett vårdutnyttjande som motsvarar en patient med narkolepsidiagnos.

Företaget har kommit in med ett uttag från Socialstyrelsens patientregister, både över antal patienter och sjukhusinläggningar samt antal patienter och specialistläkarbesök i öppenvård för patienter med narkolepsidiagnos (ICD-10 kod G47.4) äldre än 15 år mellan år 2015 och 2018. Det totala antalet patienter äldre än 15 år som under den angivna tidsperioden fått diagnos G47.4 registrerad (narkolepsi) som huvud- eller bidiagnos, inom slutenvård- eller specialiserad öppenvård (oavsett behandling) används som ett mått på prevalensen för respektive år. Dessa patienter används även för att beräkna sannolikheten att bli inlagd på sjukhus och erhålla specialiserad öppenvård. Vidare har företaget använt det totala antalet inläggningar tillsammans med antalet patienter för att beräkna antal inläggningar per patient. På samma sätt har specialistbesök inom öppenvården beräknats för att erhålla antal genomsnittliga besök per patient, se Tabell 5.

Tabell 5. Resursutnyttjande per patient och år av slutenvård och specialiserad öppenvård för patienter som registrerats för narkolepsi

	2015	2016	2017	2018	Genomsnitt
<i>Slutenvård</i>					
Årlig sannolikhet	0,15	0,14	0,13	0,14	0,14 (0,01)
Genomsnittligt antal inläggningar per patient	2,00	1,87	1,87	1,89	1,90 (0,06)
Medelvårdtid (dagar) per patient	5,58	4,75	5,47	5,25	5,26 (0,36)
<i>Öppenvård</i>					
Årlig sannolikhet	0,78	0,76	0,77	0,75	0,76 (0,01)
Genomsnittligt antal besök	4,24	4,19	4,14	4,16	4,18 (0,04)

Företaget gör ett antagande att patienter som befinner sig i hälsotillståndet ”respons” har ett vårdutnyttjande som motsvarar normalbefolkningen. Företaget har använt samma metodik som för beräkning av vårdutnyttjande för narkolepsipatienter. Alla diagnoser i patientregistret har valts för att representera normalpopulationen, sjukhusinläggningar och specialistbesök. Dessa relateras sedan till den totala populationen äldre än 15 år på nationell nivå för att få fram ett genomsnittligt resursutnyttjande, se Tabell 6.

Tabell 6. Resursutnyttjande per patient och år av slutenvård och specialiserad öppenvård för normalpopulationen

	2015	2016	2017	2018	Genomsnitt
<i>Slutenvård</i>					
Årlig sannolikhet	0,10	0,10	0,10	0,09	0,10 (0,003)
Genomsnittligt antal	1,67	1,65	1,65	1,64	1,65 (0,01)

inläggningar per patient					
Medelvårdtid (dagar) per patient	6,45	6,40	6,34	6,21	6,35 (0,11)
Öppenvård					
Årlig sannolikhet	0,10	0,09	0,09	0,09	0,09 (0,003)
Genomsnittligt antal besök	5,53	5,52	5,58	5,54	5,54 (0,02)

Företaget använder Södra sjukvårdsregionens prislista för kostnader för omvårdnadsdag i slutenvården (genomsnittskostnad: 6 638 kronor) och för specialistläkarbesök i öppenvård (genomsnittskostnad: 4 021 kronor). Företaget har sedan beräknat vårdkostnad per cykel och per hälsotillstånd baserat på Tabell 5 och Tabell 6 samt kostnaderna från prislistan, se Tabell 7.

Tabell 7. Vårdkostnad per cykel och hälsotillstånd

Hälsotillstånd	Vårdkostnad per cykel	
	Omvårdnadsdag slutenvård	Specialistbesök öppenvård
Respons	565 kr	172 kr
Ej respons	768 kr	1 071 kr

3.2.3 Indirekta kostnader

Företaget inkluderar indirekta kostnader i form av sjukfrånvaro, baserat på svensk sjukfrånvarodata [15], vilket skiljer sig beroende av vilket hälsotillstånd patienten befinner sig i (respons/ej respons). I brist på svenska data använder företaget en amerikansk studie där kvoten av sjukfrånvaro mellan narkolepsipatienter och den generella befolkningen skattades till 2,40 [14]. Vidare antar företaget att ett år består av 250 arbetsdagar.

Företaget utgår från den genomsnittliga månadslönen i Sverige år 2018 [16], vilket inklusive arbetsgivaravgifter resulterar i $34\,600 \times 1,4 = 48\,440$ kronor. Kostnaden per förlorad arbetsdag uppgår då till $(48\,400 \times 12)/250 = 2\,325$ kronor. Antalet uppskattade sjukfrånvarodagar presenteras i Tabell 8.

Tabell 8. Antal sjukfrånvarodagar per år

Respons	3,9 % sjukfrånvaro av total arbetstid $0,039 \times 250 = \mathbf{9,8 \text{ dagar}}$
Ej respons	Kvoten av sjukfrånvarodagar mellan narkolepsipopulationen och generell befolkning = 2,4 $9,8 \times 2,4 = \mathbf{23,4 \text{ dagar}}$

TLV:s diskussion

När man i en kostnadseffektivitetsanalys utgår från det breda samhällsperspektivet och därmed tar hänsyn till om patientgruppen förväntas förvärvsarbeta eller inte efter behandling, kommer patientgruppens sammansättning vad gäller till exempel förvärvsgrad och ålder att spela roll. TLV bedömer att nyttan av att behandlingen kan förbättra arbetsförmågan och att patienterna kan leva ett normalt liv inkluderas i den skillnad i hälsorelaterad livskvalitet som företaget har angett mellan hälsotillstånden.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i enlighet med myndighetens praxis, att det finns en risk att patienter som står utanför arbetsmarknaden diskrimineras om denna typ av indirekta kostnader inkluderas. Indirekta kostnader inkluderas därför inte i TLV:s grundscenari, utan presenteras enbart i känslighetsanalyser.

4 Resultat

TLV anser att bedömningen avseende effekt av Wakix hos den begränsade patientpopulationen (patienter som inte erhållit tillfredsställande respons av behandlingar i tidigare linjer) är förknippad med hög osäkerhet. När TLV antar samma effektskillnad som företaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till över 1 miljon kronor.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Långtidsdata för jämförelsearmen baseras på [-----] från [-----]
- Långtidsdata för Wakix-armen baseras på [-----] från [-----]
- Patienter i jämförelsearmen behandlas med venlafaxin
- Andelen patienter på hög/låg dos Wakix antas vara [--] respektive [--] procent
- Patienter ej i respons behandlade med Wakix går över till behandling med venlafaxin efter [----].

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget redovisar två grundscenarion, ett inklusive indirekta kostnader och ett utan. När indirekta kostnader inkluderas uppskattar företaget att kostnaden per vunnet QALY är cirka 140 000 kronor. När indirekta kostnader exkluderas ökar kostnaden per vunnet QALY till cirka 630 000 kronor.

Tabell 9. Resultat i företagets grundscenario (inklusive indirekta kostnader)

	Wakix	Ingen behandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	367 179 kr	22 064 kr	345 115 kr
Övriga sjukvårdskostnader	245 905 kr	333 511 kr	-87 606 kr
Indirekta kostnader	621 433 kr	821 479 kr	-200 046 kr
Kostnader totalt	1 234 517 kr	1 177 054 kr	57 463 kr
QALY:s	1,68	1,27	0,41
Kostnad per vunnet QALY			140 299 kr

Tabell 10. Resultat i företagets grundscenario (exklusive indirekta kostnader)

	Wakix	Ingen behandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	367 179 kr	22 064 kr	354 115 kr
Övriga sjukvårdskostnader	245 905 kr	333 511 kr	-87 606 kr
Indirekta kostnader	0	0	0
Kostnader totalt	613 084 kr	355 575 kr	257 509 kr
QALY:s	1,68	1,27	0,41
Kostnad per vunnet QALY			628 724 kr

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företagets känslighetsanalyser visar att resultatet är känsligt för hur länge patienter ej i respons antas stå på Wakix innan de övergår till behandling med venlafaxin. Enligt företagets analys leder en kortare behandlingstid för patienter som inte uppnår respons till att behandlingskosten blir lägre än jämförelsealternativet samtidigt som effekten är bättre.

Tabell 11. Företagets känslighetsanalyser (inklusive indirekta kostnader)

Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Långtidsdata för pitolisant baserad på [-----]	21 273 kr	0,45	47 230 kr
Patienter ej i respons på pitolisant övergår till behandling med venlafaxin efter [-----]	-22 225kr	0,17	Dominant (lägre kostnad, bättre effekt)
Patienter ej i respons på pitolisant övergår till behandling med venlafaxin efter [-----]	-18 184 kr	0,25	Dominant (lägre kostnad, bättre effekt)
Behandlingskostnad i jämförelsearm [-----]	72 005 kr	0,41	175 805 kr

Tabell 12. Resultat i företagets grundscenari (exklusive indirekta kostnader)

Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Långtidsdata för pitolisant baserad på [-----]	248 775 kr	0,45	552 330 kr
Patienter ej i respons på pitolisant övergår till behandling med venlafaxin efter [-----]	62 638 kr	0,17	378 170 kr
Patienter ej i respons på pitolisant övergår till behandling med venlafaxin efter [-----]	108 326 kr	0,25	438 710 kr
Behandlingskostnad i jämförelsearm [-----]	272 052 kr	0,41	664 230 kr

4.2 TLV:s grundscenari

TLV anser att bedömningen avseende effekt av Wakix hos den begränsade patientpopulationen (patienter som inte erhållit tillfredsställande respons av behandlingar i tidigare linjer) är förknippad med hög osäkerhet. När TLV antar samma effektskillnad som företaget behöver fortsatt några av företagets övriga antaganden justeras.

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarion

- Andelen patienter på hög dos Wakix antas vara mellan 60–80 procent baserat på HARMONY I och III-studierna.
- Indirekt kostnader inkluderas inte
- Inga kostnader för Venlafaxin inkluderas i jämförelsearmen.

4.2.2 Resultat i TLV:s scenarion

Vid ett antagande om att 60 procent av patienter står på den högre dosen med Wakix uppskattar TLV kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,1 miljoner kronor. Vid ett antagande om att 80 procent av patienter står på den högre dosen med Wakix uppskattar TLV kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,2 miljoner kronor (se o TLV:s känslighetsanalyser).

Tabell 13. TLV:s scenario (andel patienter med hög dos Wakix: 60 procent)

	Wakix	Ingen behandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	523 138 kr	0	523 138 kr
Övriga sjukvårdskostnader	245 905 kr	333 511 kr	-87 606 kr
Indirekta kostnader	-	-	-
Kostnader totalt	769 043 kr	333 511 kr	435 532 kr
QALY:s	1,67	1,27	0,41
Kostnad per vunnet QALY			1 063 378 kr

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser visar att resultatet är känsligt för hur länge patienter ej i respons antas stå på Wakix innan de övergår till behandling med venlafaxin. Figur 2 visar att [-----]. Detta gör att TLV ser det som rimligt att utgå från att patienter sannolikt står på behandlingen längre än [-----] även utan respons⁵. Givet den osäkerhet som finns kring företagets uppskattade livskvalitetsvikter presenterar TLV även känslighetsanalyser efter att arbiträrt justera livskvalitetsvikterna med +/- 10 procent.

Tabell 14. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/ QALY
Andel patienter på hög dos Wakix = 60%	435 532 kr	0,41	1 063 378 kr
Hög dos Wakix = 60% + Patienter ej i respons på Wakix övergår till behandling med venlafaxin efter [-----]	113 225 kr	0,17	683 579 kr
Hög dos Wakix = 60% + Patienter ej i respons på Wakix övergår till behandling med venlafaxin efter [-----]	191 449 kr	0,25	775 347 kr
Hög dos Wakix = 60% + Behandlingskostnad i jämförelsearm = 4 kr	420 990 kr	0,41	1 027 872 kr
Hög dos Wakix = 60% + Livskvalitet: Respons +10%	435 532 kr	0,51	860 633 kr
Hög dos Wakix = 60% + Livskvalitet: Respons -10%	435 532 kr	0,31	1 391 086 kr
Hög dos Wakix = 60% + Livskvalitet: Icke-respons +10%	435 532 kr	0,35	1 230 159 kr
Hög dos Wakix = 60% + Livskvalitet: Icke-respons -10%	435 532 kr	0,47	936 421 kr
Indirekta kostnader inkluderas	235 486 kr	0,41	574 953 kr
Andel patienter på hög dos Wakix = 80%	500 924 kr	0,41	1 223 037 kr
Hög dos Wakix = 80% + Patienter ej i respons på Wakix övergår till behandling med venlafaxin efter [-----]	131 806 kr	0,17	795 764 kr
Hög dos Wakix = 80% + Patienter ej i respons på Wakix övergår till behandling med venlafaxin efter [-----]	221 982 kr	0,25	899 003 kr
Hög dos Wakix = 80% + Behandlingskostnad i jämförelsearm = 4 kr	486 382 kr	0,41	1 187 531 kr
Hög dos Wakix = 80% + Livskvalitet: Respons +10%	500 924 kr	0,51	989 851 kr
Hög dos Wakix = 80% + Livskvalitet: Respons -10%	500 924 kr	0,31	1 599 948 kr
Hög dos Wakix = 80% + Livskvalitet: Icke-respons +10%	500 924 kr	0,35	1 414 860 kr

⁵ Respons definierat som ESS <10

Hög dos Wakix = 80% + Livskvalitet: Icke-respons -10%	500 924 kr	0,47	1 077 019 kr
Indirekta kostnader inkluderas	300 878 kr	0,41	734 612 kr

4.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i relativ effekt hos den begränsade patientpopulationen (patienter som inte erhållit tillfredsställande respons av behandlingar i tidigare linjer) är hög. TLV:s analyser visar dock att oavsett huruvida den relativa effekten är kvarstående eller inte är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår hög i relation till läkemedlets effekt.

4.3 Budgetpåverkan

I Tabell 15 presenteras företagets förväntade försäljning [-----
-----]

Tabell 15. Företagets förväntade försäljning

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

TLV:s diskussion

Företagets förväntade försäljning baseras på [-----].

TLV noterar att den förväntade försäljningen kan vara underskattad [-----
-----].

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE publicerade i mars 2017 en sammanfattning över den evidens som finns ang. Wakix men har inte publicerat någon rekommendation.

<https://www.nice.org.uk/advice/es8/chapter/Key-points>

Nedan följer ett utdrag av lokala bedömningar från UK (google: NHS Wakix):

NHS Lancashire skriver följande:

Recommendation:

Black

Pitolisant tablets are not recommended for use across the Lancashire NHS health economy for the treatment of narcolepsy with or without cataplexy. Pitolisant did not demonstrate non-inferiority compared to modafinil and is significantly more expensive than other treatments available in Lancashire for the management of narcolepsy with or without cataplexy.

Summary of supporting evidence:

- In the HARMONY I study, the primary analysis of between-group differences in mean Epworth Sleepiness Scale (ESS) score at endpoint (adjusted for baseline) showed pitolisant to be superior to placebo (difference -3.0 , [CI_{95%} -5.6 ; -0.4 , $p=0.024$]).
- The non-inferiority of pitolisant compared to modafinil was not demonstrated in both the HARMONY I and HARMONY Ibis Studies.
- In the HARMONY CTP study, pitolisant produced significant improvements in the weekly cataplexy rate (WCR), decreasing from 7.31 to 6.79 for placebo and 9.15 to 3.28 for pi-tolisant, with a ratio rate (Pitolisant/Placebo) = 0.512 [CI_{95%} 0.435; 0.603, $p<0.0001$]).
- The EMEA stated that, based on available data, the safety profile of pitolisant in the treatment of narcolepsy with or without cataplexy is acceptable. However, the EMEA also noted that the long-term safety database for pitolisant in narcolepsy patients is limited.
- Treatment should be initiated, evaluated and discontinued in secondary care by a clinician experienced in the treatment of sleep disorders.
- There are limited safe and well tolerated treatment options for the management of narcolepsy with cataplexy.

Northern Treatment Advisory Group (NTAG):

The Northern (NHS) Treatment Advisory Group recommends the use of Pitolisant only in narcoleptic patients with residual severe daytime sleepiness who have an Epworth score of 14 or over if they have already tried modafinil and dexamfetamine or methylphenidate, and where therapy will make a substantial difference to their quality life. Prescription of this medication will be limited to Sleep Centres with adequate expertise in managing narcolepsy and using this medication: The James Cook University Hospital, Department of Sleep Medicine and Royal Victoria Infirmary.

5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

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

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

Företaget presenterar subventionsstatus samt pris baserat på hur subventionssystemet ser ut för de olika länderna. Subventionsstatus delar de in i två kategorier: Nationell subvention, vilket betyder att det finns en nationell process kring subvention och att man har fått ett godkännande i denna (likt TLV), samt individuell/regional subvention, vilket betyder att det finns godkänd subvention per individuell patient (ex försäkringsdrivna länder) eller region som betalar från den regionala läkemedelsbudgeten. I vissa länder kan patienter få antingen nationell eller individuell/regional subvention. Företaget lyfter att individuell/regional subvention är mycket vanlig i vissa länder, särskilt för sällsynta läkemedel.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 16. Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

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

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

6.2 Författningstext m.m.

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

7 Sammanvägning

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

Den aktiva substansen i Wakix, pitolisant, har en ny verkningsmekanism och påverkar histamin H₃-receptorer vilket ökar aktiviteten i neuron med direkt påverkan på vakenhet. Till skillnad från flera andra behandlingsalternativ saknar Wakix beroendeframkallande effekt.

TLV bedömer att det finns flera läkemedelsbehandlingar som är kliniskt relevanta jämförelsealternativ. Vidare bedömer TLV att kombinationsbehandlingar är vanligast även om monoterapi kan förekomma. Vilken kombination av läkemedel som används beror på symptom, läkemedlets effekt och biverkningar. De olika läkemedel och kombinationer TLV bedömer som kliniskt relevanta jämförelsealternativ är följande: centralstimulerande medel, modafinil och/eller metylfenidat i kombination med SSRI/SNRI-läkemedel och/eller natriumoxibat. Vid monoterapi är modafinil kliniskt relevant jämförelsealternativ. För patienter som inte svarar på annan behandling är ingen behandling relevant jämförelsealternativ.

Av redovisade kliniska studier framgår att pitolisant har kliniskt relevant effekt på dagsömnighet och kataplexifrekvens jämfört mot placebo, samt att pitolisant har acceptabel säkerhetsprofil. I direkta jämförelser av pitolisant mot modafinil (bakgrundsbehandling med antikataleptika tillåten) observerades ingen statistiskt signifikant skillnad avseende dagsömnighet och kataplexi. TLV noterar dock att även om det formella ekvivalenskravet för att uppfylla non-inferiority inte uppfylldes, så var resultaten numeriskt jämförbara för pitolisant och modafinil avseende dagsömnighet.

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

TLV anser att antagandet att behandling med Wakix ger upphov till en större andel respons än behandling med modafinil är behäftat med mycket hög osäkerhet. Utan denna skillnad i effekt är företagets hälsoekonomiska analys irrelevant. TLV presenterar därför en kostnadsjämförelse som visar att kostnaden för Wakix överstiger den för modafinil. TLV finner att företaget inte visat att kostnaden för Wakix är rimlig för hela den godkända indikationen.

Företaget har kommit in med underlag för en begränsad patientpopulation. Wakix jämförs där mot ingen tilläggsbehandling för narkolepsipatienter som inte fått tillfredställande svar (respons) av behandlingar i tidigare linjer, till exempel modafinil. TLV ser stora osäkerheter i företagets analys, främst när det kommer till hur stor andel patienter som uppnår respons, livskvalitetsvikter samt andel patienter som står på hög dos med Wakix. TLV justerar andelen patienter som står på hög dos Wakix till mellan 60-80 procent, exkluderar indirekta kostnader från analysen samt exkluderar kostnader för jämförelsearmen. Efter dessa justeringar bedömer TLV att kostnaden för Wakix är för hög i förhållande till nyttan med behandlingen. Vid denna analys kvarstår fortfarande hög osäkerhet kring andel patienter som uppnår respons samt uppskattad livskvalitet hos patienterna.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Wakix ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför avslås.

8 Referenser

- [1] Socialstyrelsen, "Ovanliga diagnoser - Narkolepsi", 2018. [Online]. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/narkolepsi/>.
- [2] European Medicines Agency (EMA), EMA/828546/2015, "Assessment report Wakix", 2015.
- [3] Produktresumé Wakix, godkänd mars 2016, uppdaterad april 2020.
- [4] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av narkolepsi - ett kunskapsdokument", 2013.
- [5] European Federation of Neurological Societies, "EFNS guidelines", 2011.
- [6] Läkemedelsverket, "Läkemedelsmonografi Wakix", 2019.
- [7] TLV, "Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets allmänna råd TLVAR 2017:1", 2017.
- [8] Dauvilliers, Bassetti, Lammers et al., "Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial", *Lancet Neurol*, vol. 12, pp. 1068-75, 2013.
- [9] Szakacs, Dauvilliers, Mikhaylov et al., "Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial", *Lancet Neurol*, 2017.
- [10] Dauvilliers, Arnulf, Szakacs et al., "Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III study", *Sleep*, pp. 1-11, 2019.
- [11] [-----

-----]
- [12] Mitler, Harsch, Hiroshkowitz et al., "Long-term efficacy and safety of modafinil (PROVIGIL) for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy" *Sleep Medicine*, pp. 231-243, 2000.
- [13] Moldofsky, Broughton, Hill et al., "A randomized trial of the long-term, continued efficacy and safety of modafinil in narcolepsy", *Sleep Medicine*, pp. 109-116, 2000.
- [14] Ekonomifakta, 2018. [Online]. Available: <https://www.ekonomifakta.se/Fakta/Arbetsmarknad/Fortidspensionerade-och-sjukskrivna/Sjukfranvaro/>.
- [15] Flores, Villa, Black, Chervin och Witt , "The Humanistic and Economic Burden of Narcolepsy", *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2016.
- [16] Statistikmyndigheten SCB, 2018. [Online]. Available: <https://www.scb.se/hitta-statistik/sverige-i-siffror/utbildning-jobb-och-pengar/medelloner-i-sverige/>.

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.