TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Quviviq (daridorexant)

Utvärderad indikation

Quviviq är avsett för vuxna med insomni sedan minst tre månader där symtomen har en betydande påverkan på funktionsnivån dagtid.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Avslag**

Diarienummer: 1437/2024
Datum för nämndmöte: 2024-12-12

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Produkt	Quviviq (daridorexant), filmdragerad tablett och ATC-kod: N05CJ03
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Vuxna patienter med kronisk insomni sedan minst tre månader där symtomen har en betydande påverkan på funktionsnivån dagtid som har prövat KBT-I men fått otillräcklig effekt, som inte är lämpliga för KBT-i eller inte har tillgång till KBT-i och som har prövat insomniläkemedel godkända för korttidsanvändning och fortsatt behandling med dessa inte bedöms vara lämplig.
Företagets prognostiserade försäljning	Vid fullskalig försäljning förväntas cirka [-----] patienter bli behandlade med Quviviq, motsvarande [-----] kronor (AUP).
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2024-12-27

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR				
Produkt	**Styrka**	**Förp.stl.**	**AIP (SEK)**	**AUP (SEK)**
Quviviq	50 mg	30 tablett(er)	564,63	627,00
Quviviq	25 mg	30 tablett(er)	564,63	627,00

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sarah Lindbo (medicinsk utredare), Isadora Freberg (hälsoekonom) och Patricia Isakson Rivas (jurist)

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

Klinisk expert: Harald Aiff, överläkare vid Psykiatri Affektiva på Sahlgrenska universitetssjukhuset. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

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

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV bedömer att svårighetsgraden är låg på gruppnivå för tillståndet kronisk insomni sedan minst tre månader, där symtomen har en betydande påverkan på funktionsnivån dagtid för den patientpopulation ansökan omfattar. Bedömningen görs mot bakgrund av att kronisk insomni främst innebär en uttalad dagtrötthet med nedsatt uppmärksamhet, kognitiv förmåga och koordination som följd.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer, i likhet med företaget, att ingen behandling är relevant jämförelsealternativ till Quviviq för vuxna patienter med kronisk insomni sedan minst tre månader, där symtomen har en betydande påverkan på funktionsnivån dagtid när KBT-insomni (KBT-i) har prövats men gett otillräcklig effekt, inte är lämpligt eller inte finns tillgängligt och när insomniläkemedel godkända för korttidsanvändning har prövats och fortsatt behandling med dessa inte bedöms vara lämplig. Bedömningen görs mot bakgrund av att det saknas farmakologiska behandlingsalternativ för patienter som prövat insomniläkemedel godkända för korttidsanvändning och som på grund av biverkningar eller olämplighet med behandling avråds fortsatt behandling med sådana.
Relativ effekt och säkerhet	De pivotala kliniska studierna visar att daridorexant har en bättre effekt jämfört med placebo avseende de primära effektmåtten minskning av tid till insomning och vakentid efter insomning samt avseende de sekundära effektmåtten ökning av total sömntid och funktionsnivå dagtid hos vuxna patienter med moderat till svår kronisk insomni, efter tre månaders behandling. TLV bedömer att daridorexant har bättre effekt jämfört med ingen behandling hos vuxna patienter med insomni sedan minst tre månader där symtomen har en betydande påverkan på funktionsnivån dagtid. Den kliniska uppföljningsstudien 303 visar att effekten av daridorexant bibehålls upp till tolv månader utan några tecken på säkerhetsrisker vid långtidsanvändning. Baserat på den kliniska uppföljningsstudien 303 bedömer TLV att daridorexant har bättre effekt upp till tolv månader efter påbörjad behandling jämfört med ingen behandling. TLV bedömer att det finns en osäkerhet avseende överförbarheten av studieresultaten i svensk klinisk kontext eftersom patienter med samtidig psykisk sjukdom exkluderades ur de pivotala studierna. Mot bakgrund av att de retrospektiva studier som företaget kommit in med visar att daridorexant har effekt hos patienter med psykisk samsjuklighet bedömer TLV att daridorexant även har effekt i denna patientgrupp men att effektstorleken av daridorexant och den relativa effekten jämfört med ingen behandling i denna patientgrupp är förknippad med hög osäkerhet. Sammantaget bedöms osäkerheten i den kliniska evidensen vara medelhög med avseende på den relativa effekten för den patientpopulation som kommer att behandlas med daridorexant. Detta mot bakgrund av att det huvudsakliga vetenskapliga underlaget baseras på pivotala studier med lämplig design och god kvalitet men som exkluderat en stor del av den patientpopulation som ansökan avser. Det vetenskapliga underlaget som ligger till stöd för patienter som har prövat andra insomniläkemedel och för patienter med insomni och samtidig psykisk sjukdom har lägre evidensgrad vilket därför påverkar bedömningen av den kliniska evidensen.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en ”de novo economic model” som utvärderar vuxna patienter med kronisk insomni sedan minst tre månader, där symtomen har en betydande påverkan på funktionsnivån dagtid när KBT-insomni (KBT-i) har prövats men gett otillräcklig effekt, inte är lämpligt eller inte finns tillgängligt och när insomniläkemedel godkända för korttidsanvändning har prövats och fortsatt behandling med dessa inte bedöms vara lämplig. I modellen utvärderas kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för behandling med Quviviq (dardorexant) jämfört med ingen behandling.
Modellering av klinisk effekt	Det kliniska utfallsmått som inkluderas i modellen är förändring av ISI-poäng, vilket återspeglar förändring av graden av insomni vid behandling med Quviviq. Utfallsmåttet förändring av ISI-poäng var ett explorativt utfallsmått i de pivotala kliniska studierna. Företaget använder detta mått eftersom ISI-poäng kan mappas till en livskvalitetsvikt, i detta fall EQ-5D-livskvalitetsvikter. Enligt företaget är

	det inte möjligt att mappa de primära och sekundära utfallsmåtten till livskvalitetsvikter. Mätningen av ISI-poäng gjordes vid inklusion och vid varje mätpunkt, det vill säga vid baslinjen, månad 1, 3, 6, 9 och 12 i de kliniska studierna. TLV bedömer att det är rimligt att företaget använder det explorativa utfallsmåttet ISI-poäng i den hälsoekonomiska analysen för att avgöra om patienter förbättrar sin insomni eftersom detta mått kan mappas till livskvalitetsvikter och resultatet från detta mått är i linje med resultaten från de primära och sekundära utfallsmåtten. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att det är rimligt att företaget använder förändring av ISI-poäng i den hälsoekonomiska analysen för att avgöra om patienter förbättrar sin livskvalitet. TLV bedömer, till skillnad från företaget, att det är rimligt att ta hänsyn till behandlingsavhopp och kassation av läkemedel för att bättre spegla användandet av Quviviq i klinisk praxis. Detta är även en metod för att ta hänsyn till den osäkerhet som föreligger i att patienter som förlorar respons av behandling inte avbryter behandling direkt.
Hälsorelaterad livskvalitet	Företaget antar att en minskning av ISI-poäng leder till en förbättrad livskvalitet. I avsaknad av uppmätta livskvalitetsvikter från de kliniska studierna utgår företaget från en mappningsalgoritm för att uppskatta EQ-5D-livskvalitetsvikter utifrån de uppmätta ISI-poängen. TLV bedömer att det är rimligt att anta att kronisk insomni påverkar patienters livskvalitet, samt att förbättringar i ISI-poäng förbättrar livskvaliteten. I avsaknad av uppmätta livskvalitetsvikter bedömer TLV att mappning av livskvalitetsvikter från uppmätta ISI-poäng är ett rimligt tillvägagångsätt för att uppskatta livskvalitetspåverkan vid behandling med Quviviq.
Viktigaste kostnaderna	Företaget inkluderar kostnader för öppenvårdsbesök, akutvårdsbesök och sjukhusinläggning för både patienter som behandlas med Quviviq och patienter som får ingen behandling. För att uppskatta resursutnyttjandet utgår företaget från källan Chalet et al. 2024 där sambandet mellan ISI-poäng och resursutnyttjande för primärvårdsbesök, akutvårdsbesök och sjukhusinläggning estimeras. TLV bedömer att det inte är visat att det finns ett statistiskt säkerställt samband mellan ISI-poäng och antal sjukhusinläggningar för patienter diagnostiserade med insomni. Eftersom vårdbesöken enligt experten sker inom primär- och öppenvård, är det osäkert om en förbättring av insomnin skulle leda till ett minskat antal akutvårdbesök. Baserat på denna osäkerhet väljer TLV ett konservativt antagande, vilket innebär att TLV inte förutsätter något samband mellan förbättring av insomnin och minskat antal akutvårdsbesök. TLV tar därför inte hänsyn till vårdkostnader och resursutnyttjande gällande akutvårdsbesök och sjukhus-inläggning i sitt grundscenario. TLV bedömer att företaget har överskattat kostnaden för primärvårdsbesök eftersom företaget har antagit en högre kostnad, för ett så kallat öppenvårdsbesök, i sitt grundscenario. TLV utgår i stället från kostnaden för ett primärvårdsbesök i sitt grundscenario.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	Kostnaden per vunnet QALY är beroende av skillnader i ISI-poäng mellan Quviviq och ingen behandling. Mot bakgrund av att livskvalitetsvikterna i modellen mappas från ISI-poäng till EQ-5D, och inte är direkt uppmätta i de kliniska studierna 301 och 303, samt att förändring i ISI-poäng är ett explorativt och patientrapporterat utfallsmått bedömer TLV att de uppskattade livskvalitetsvikterna är osäkra.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för Quviviq jämfört med ingen behandling till cirka 300 500 kronor för vuxna patienter med kronisk insomni sedan minst tre månader, där symtomen har en betydande påverkan på funktionsnivån dagtid när KBT-insomni (KBT-i) har prövats men gett otillräcklig effekt, inte är lämpligt eller inte finns tillgängligt och när insomniläkemedel godkända för korttidsanvändning har prövats och fortsatt behandling med dessa inte bedöms vara lämplig.
Sammanvägd bedömning	Sammantaget bedömer TLV att företaget inte har visat att kostnaden för användning av Quviviq är rimlig och inte heller att kriterierna i 15 § förmånslagen i övrigt är uppfyllda. TLV:s förslag till beslut är därmed avslag.

Innehåll

1 Företagets ansökan 6

2 Insomni 6

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet 6

3 Läkemedlet 7

3.1 Indikation 7
3.2 Verkningsmekanism 7
3.3 Dosering/administrering 8

4 Aktuella behandlingsrekommendationer 8

5 Jämförelsealternativ 9

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet 10

6.1 Kliniska studier 10
6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen 19

7 Hälsoekonomi 22

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys 22
7.2 Effektmått 23
7.2.1 Klinisk effekt 23
7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet 25
7.3 Kostnader 27
7.3.1 Kostnader för läkemedlet 27
7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande 27
7.3.3 Övriga direkta kostnader 28

8 Resultat av hälsoekonomisk analys 30

8.1 Företagets grundscenario 30
8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario 30
8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario 30
8.1.3 Företagets känslighetsanalyser 31
8.2 TLV:s grundscenario 32
8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario 32
8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario 32
8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser 32
8.2.4 Osäkerhet i resultaten 34
8.3 Samlad bedömning av resultaten 34

9 Regler och praxis 36

9.1 Den etiska plattformen 36
9.2 Författningstext m.m. 36

10 Referenser 37

Bilagor 40
Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 40
Bilaga 2 – Livskvalitetsvikter i känslighetsanalyser 41

1 Företagets ansökan

Idorsia Pharmaceuticals Nordics AB (företaget) ansöker om begränsad subvention för patienter med kronisk insomni sedan minst tre månader, där symtomen har en betydande påverkan på funktionsnivån dagtid när KBT-insomni (KBT-i) har prövats men gett otillräcklig effekt, inte är lämpligt eller inte finns tillgängligt och när insomniläkemedel godkända för korttidsanvändning har prövats och fortsatt behandling med dessa inte bedöms vara lämplig.

2 Insomni

Sömnstörning (dyssomni) är ett symtom som förekommer vid en rad psykiatriska och somatiska sjukdomar. Sömnstörning är ett övergripande begrepp som innefattar fyra huvudgrupper: insomni, dygnsrytmstörningar, hypersomni och parasomni [1]. Av alla typer av sömningstörning är insomningssvårigheter och/eller svårigheter till bibehållen sömn, insomni, den vanligaste och diagnosen fastställs enligt DSM-5 kriterierna[1]. Diagnosen insomni med dagtidsbesvär finns hos cirka sju procent av alla män och hos cirka 14 procent av alla kvinnor i Sverige [2, 3]. För att kunna fastställa diagnosen kronisk insomni ska sömnbesvären ge dagtidsbesvär, förekomma minst tre gånger i veckan och pågå under minst tre månader. Sömnbesvären ska inte heller kunna förklaras av andra somatiska eller psykiatriska orsaker [1].

Sömnstörningar förkommer också vid andra tillstånd som till exempel sömnapnésyndrom och narkolepsi (hypersomnier), restless legs syndrom, sängvätning (enures) och sömngång (parasomnier). Även dygnsrytmstörningar förekommer, som vid försenad sömnfas och andra cirkadianska rytmstörningar orsakade exempelvis av jet lag eller skiftarbete [3].

Insomni relaterad till en psykiatrisk störning är vanligt. En stor andel av patienterna (uppemot 80 %) med långvarig och kronisk insomni i Sverige lider av något fysiskt- eller psykiatriskt tillstånd. Psykiatriska tillstånd kopplade till insomni inkluderar depression, melankoli, ångest, panikångest och i viss mån fobier. Vid demenssjukdom, andra organiska hjärnskador och förvirringstillstånd är det oftast sömnstörningen som i första hand kräver behandlingsinsatser. Missbruk av alkohol och andra droger ger också sömnproblem [4, 5]. Sömnstörning är även vanligt förekommande hos patienter med vård i livets slutskede (palliativ vård) [6].

Insomni kan kvarstå under lång tid. I en svensk prospektiv epidemiologisk studie som omfattade personer i åldern 45–65 år, framkom att 75 procent av dem som rapporterade insomni 1983 även gjorde det tolv år senare [7]. Cirka fem procent av befolkningen har bestående insomni [5].

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

Insomni leder främst till försämrad uppmärksamhet, kognitiv förmåga och koordination. Insomni är även förknippad med ökad sjukfrånvaro och ökat vårdsökande [5]. Utan behandling finns risk för nedsatt livskvalitet och försämrat socialt och arbetsmässigt fungerande. Tillståndets påverkan på hälsorelaterade livskvalitetsaspekter som smärtor, rörlighet och förmåga att sköta sin hygien är dock låg.

Långvarig sömnbrist med kort sömntid (mindre än sex timmar) har i epidemiologiska studier visats vara förknippat med ökad risk för till exempel hjärt-kärlsjukdom [8], högt blodtryck, typ 2-diabetes [9], olyckor, demens [10], självmord [11] och depression [1]. Vidare framgår det av studier att kronisk insomni är associerat med förtida död, men sambandet är inte visat för alla

[1] DSM, Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, är tillsammans med WHOs ICD-system, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, det mest utbredda systemet för att kategoriska psykiatriska sjukdomar och tillstånd. DSM-5 är den femte upplagan av diagnosmanualen.

patientgrupper utan varierar beroende på kön, ålder och symtom [12, 13]. Det är således inte entydigt visat att kronisk insomni är förknippat med förkortad livslängd.

TLV kliniska expert uppger att kronisk insomni har stor påverkan på patientens livskvalitet. Enligt experten är det framför allt dagtrötthet, med sänkt kognitiv och exekutiv förmåga, som påverkar livskvaliteten negativt. Vidare uppger experten att insomni påverkar stämningsläget, stresskänslighet, bilkörning, relationer, koncentrationsförmåga, uppmärksamhet samt ökad risk för negativa konsekvenser i yrkeslivet.

TLV anser att på individnivå föreligger en variation både vad gäller symtomens art och svårighetsgrad, och sjukdomstillståndets svårighetsgrad kan därmed också variera mellan individer. Vidare anser TLV, med stöd av klinisk expert, att kronisk insomni är en sjukdom som främst innebär en uttalad dagtrötthet med nedsatt uppmärksamhet, kognitiv förmåga och koordination som följd.

TLV konstaterar att kronisk insomni är ett långvarigt och ibland livslångt tillstånd, men varaktigheten inom den aktuella patientpopulationen varierar från några månader till flera år.

Det finns stöd för att risken att drabbas av en rad sjukdomar som diabetes, ångest, depression, missbruk och hjärt-kärlsjukdom kan öka för patienter med kronisk insomni. Det är dock inte entydigt visat att det föreligger en ökad risk för nämnda sjukdomar på gruppnivå inom den patientpopulation ansökan avser. Vidare anser TLV att risken för följdsjukdom varierar beroende på varaktigheten av insomni.

TLV anser att den ansökta förmånsbegränsningen inte påverkan svårighetsgradsbedömning av tillståndet kronisk insomni. Detta eftersom det inte finns något stöd för att svårighetsgraden skulle vara högre för den begränsade patientpopulationen jämför med för hela patientgruppen med kronisk insomni.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för tillståndet kronisk insomni sedan minst tre månader, där symtomen har en betydande påverkan på funktionsnivån dagtid, är låg på gruppnivå för den patientpopulation ansökan omfattar. Detta mot bakgrund av att kronisk insomni främst innebär en uttalad dagtrötthet med nedsatt uppmärksamhet, kognitiv förmåga och koordination som följd. Tillståndets varaktighet inom den aktuella patientpopulationen är i regel långvarigt men varierar från några månader till flera år.

3 Läkemedlet

Quviviq innehåller den aktiva substansen daridorexant i styrkorna 25 mg och 50 mg. Läkemedlet fick centralt marknadsgodkännande den 29 april 2022.

3.1 Indikation

Quviviq är avsett för vuxna med insomni sedan minst tre månader där symtomen har en betydande påverkan på funktionsnivån dagtid.

3.2 Verkningsmekanism

Daridorexant är en blockerare av orexinreceptorerna orexin-1 och orexin-2. Orexinsystemet reglerar sömn-vakenhet och hos individer med insomni ses överaktiva vakenhetssignaler. Genom att blockera orexinreceptorerna antas vakenhetssignalerna minska, vilket främjar sömn.

3.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos till vuxna är 50 mg en gång per kväll, inom 30 minuter före sänggåendet. Tabletten ska sväljas. När en lägre dos är lämplig enligt läkarens bedömning kan vissa patienter behandlas med 25 mg en gång per kväll. Maximal dygnsdos är 50 mg.

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Lämpligheten med fortsatt behandling ska utvärderas inom tre månader och regelbundet därefter. Kliniska data är tillgängliga för upp till 12 månaders kontinuerlig behandling.

Rekommenderad dos för patienter med nedsatt leverfunktion samt för patienter med samtidig användning av CYP3A4-hämmare är 25 mg en gång per kväll.

Förvärring av depression samt självmordstankar
Hos patienter med primär depression som behandlades med sömnmedel har förvärring av depression samt självmordstankar rapporterats. Liksom med andra sömnmedel ska Quviviq administreras med försiktighet till patienter som uppvisar symtom på depression.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas nationella riktlinjer för behandling av kronisk insomni i Sverige men de flesta regionerna har tagit fram regionala behandlingsrekommendationer för behandling av sömnstörningar [14-26]. Icke-farmakologisk behandling rekommenderas som förstahandsval av samtliga regioner. Denna behandling inkluderar sömnhygieniska åtgärder och hos ett flertal regioner även kognitiv beteende terapi för insomni (KBT-i). Om icke-farmakologisk behandling inte har tillräcklig effekt kan farmakologisk behandling övervägas. De läkemedel som rekommenderas, vid behov av farmakologisk behandling, varierar till viss del mellan regionerna. Bland de rekommenderade läkemedlen ingår melatonin, bensodiazepinliknande substanser (såsom zopiklon och zolpidem, även kallade z-läkemedel) och sedativa antihistaminer (såsom propiomazin, prometazin och alimemazin). Ett fåtal regioner inkluderar även ångestdämpande och antidepressiva läkemedel, så som hydroxizin och mirtazapin, i sina rekommendationer. Dessa läkemedel saknar indikation för behandling av sömnproblem. Förutom melatonin, ingår alla dessa läkemedel i läkemedelsförmånerna.

Melatonin är ett hormon som finns naturligt i kroppen och har stor betydelse för att reglera sömn och vakenhet. Det finns ingen risk för beroende och ger ingen negativ kognitiv påverkan. Dagtrötthet kan dock förekomma.

De bensodiazepinliknande substanserna zopiklon och zolpidem är sömnmedel som är besläktade med bensodiazepiner och påverkar GABA-receptorsystemet. GABA är en signalsubstans som finns naturligt i kroppen och som har en lugnande, ångestdämpande och sömngivande verkan. Zopiklon och zolpidem förstärker effekten av GABA och effekten kommer snabbt, ofta inom en halvtimme. Dessa läkemedel försvinner snabbare ur kroppen än andra sömnmedel vilket innebär att de oftast inte leder till trötthet och dåsighet dagen efter. En risk för missbruk och toleransutveckling finns vid långtidsanvändning. Användning av dessa läkemedel är även förknippad med risk för reboundeffekter[2] vid utsättning. En del regioner rekommenderar inte zolpidem till äldre på grund av risken för nattlig förvirring (konfusion).

Propiomazin, prometazin och alimemazin är alla antihistaminer med sedativa egenskaper. Dessa läkemedel motverkar histaminets effekt i hjärnan, vilket leder till trötthet. Dessa läkemedel är inte beroendeframkallande men kan leda till trötthet dagen efter. På grund av risken för dagtrötthet och motoriska biverkningar bör dessa läkemedel undvikas av äldre.

[2]Reboundeffekter är en särskild typ av utsättningsbesvär som kan uppkomma när man avslutar en läkemedelsbehandling för snabbt. Det innebär att de besvär man hade innan läkemedelsbehandlingen kommer tillbaka och kan bli värre än innan behandlingen påbörjades. Besvär som uppstår på grund av reboundeffekt går över.

Många regioner framhåller att det vetenskapliga underlaget för farmakologisk behandling av sömnstörning är bristfällig och att användningen av dessa preparat ska vara under så kort tid som möjligt. De flesta regioner rekommenderar melatonin som förstahandsval eftersom det innebär minst risk. Majoriteten av regionerna inkluderar även zopiklon och/eller propiomazin som förstahandsval i sina rekommendationer.

Uppdaterade europeiska riktlinjer för insomni, framtagna av den europeiska organisationen för sömnforskning (ESRS) och det europeiska sömnnätverket (EIN), publicerades 2023 [27]. Enligt dessa riktlinjer bör KBT-i erbjudas som första linjens behandling vid insomni och både sedvanlig KBT-i (där patienten träffar en psykolog) och digital KBT-i rekommenderas. Om KBT-i inte har tillräcklig effekt kan farmakologisk behandling erbjudas. Bensodiazepiner, bensodiazepinlikanande substanser och sedativa antidepressiva läkemedel rekommenderas för korttidsanvändning (upp till fyra veckor). Antihistaminer, antipsykotiska läkemedel och naturläkemedel rekommenderas inte, antingen på grund av bristande evidens eller potentiella biverkningar. Melatonin rekommenderas endast när faktorer som påverkar dygnsrytmen är involverade samt för patienter över 55 år. Daridorexant rekommenderas för behandling upp till tre månader och fortsatt behandling kan erbjudas efter noga övervägning av för- och nackdelar. Riktlinjerna framhåller att det återstår att se om klinisk erfarenhet under de närmaste åren kommer ge stöd åt långtidsanvändning av daridorexant. Sammanfattningsvis rekommenderar de europeiska riktlinjerna inget av de tillgängliga sömnläkemedlen för behandling längre än fyra eller tolv veckor (beroende på vilket läkemedel det gäller) på grund av att den vetenskapliga evidensen är otillräckligt avseende långtidsanvändning.

5 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att relevant jämförelsealternativ är ingen behandling och att det i klinisk praxis är sannolikt att läkare först provar ett insomniläkemedel avsett för korttidsbehandling för att utvärdera om kort behandlingstid är tillräcklig och om säkerheten för patienten är acceptabel. Vidare uppger företaget att behandling med Quviviq kan övervägas om långvarig behandling med insomniläkemedel godkända för korttidsanvändning visar sig ha oacceptabla biverkningar eller risk för beroende, toleransutveckling och skadeverkningar.

TLV:s diskussion

TLV konstaterar att regionala behandlingsrekommendationer enbart rekommenderar sömnläkemedel för korttidsbehandling, på grund av risk för fysiskt eller psykiskt beroende vid långtidsanvändning. Det saknas även vetenskapligt stöd för långtidsanvändning av sömnläkemedel.

Enligt TLV:s kliniska expert används melatonin, zopiklon, zolpidem, propiomazin och liknande preparat i klinisk praxis både som vid-behovs behandling och under längre perioder (månader till år).

Mot bakgrund av uttalandet från TLV:s kliniska expert och förskrivningsdata avseende läkemedelsanvändning från Socialstyrelsens läkemedelsregister konstaterar TLV att sömnläkemedel godkända för korttidsanvändning i klinisk praxis används både som korttidsbehandling vid behov, samt under längre perioder. Vidare konstaterar TLV att det saknas kliniskt relevanta behandlingsalternativ för patienter som prövat insomniläkemedel godkända för korttidsanvändning och som på grund av biverkningar eller olämplighet med behandling avråds fortsatt behandling med dessa.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med företaget, att relevant jämförelsealternativ till Quviviq är ingen behandling för vuxna patienter med kronisk insomni sedan minst tre månader, där symtomen har en betydande påverkan på funktionsnivån dagtid när KBT-insomni (KBT-i) har prövats men gett otillräcklig effekt, inte är lämpligt eller inte finns tillgängligt och när insomniläkemedel godkända för korttidsanvändning har prövats och fortsatt behandling med dessa inte bedöms vara lämplig. Denna bedömning görs mot bakgrund av att det saknas behandlingsalternativ för patienter som prövat insomniläkemedel godkända för korttidsanvändning och som på grund av biverkningar eller olämplighet med sådan behandling avråds fortsatt behandling med dessa.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Den kliniska evidensen, med avseende på effekt och säkerhet av daridorexant vid behandling av patienter med kronisk insomni, baseras på två pivotala fas III-studier (studie 301 och studie 302). Ytterligare evidens för klinisk effekt kommer från en fas III-förlängningsstudie (studie 303) och två fas II-studier (studie 201 och 202). Samtliga studier sammanfattas i Tabell 1.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
Studie 201 (NCT02839200) [28]	Randomiserad, dubbelblind, multicenter, placebokontrollerad, fas II-studie. Singelblind insättningsperiod på 14 dagar med placebo till samtliga deltagare. Följt av 29 dagars dubbelblind behandling med placebo, 5, 10, 25 eller 50 mg daridorexant eller 10 mg zolpidem randomiserat fördelat i grupper om 1:1:1:1:1:1. Behandlingstid 29 dagar.	Placebo samt zolpidem (aktiv referens) 10 mg	N=359 Män och kvinnor mellan 18–64 år med insomni enligt DSM-5 kriterier. Självrapporterad insomni av minst måttlig svårighetsgrad (ISI-poäng ≥15). Självrapporterat: >30 min att somna, >30 min vakenhet efter insomning samt <6,5 timmar total sömntid under minst 3 nätter i veckan under 3 månader. 64% kvinnor	Med daridorexant 25 mg och 50 mg sågs statistiskt signifikanta förbättringar avseende det primära effektmåttet WASO* samt för det sekundära effektmåttet LPS** jämför med placebo. Med daridorexant 10 mg sågs statistisk signifikanta förbättringar avseende det sekundära effektmåttet LPS men inte avseende det primära effektmåttet WASO. Daridorexant 5 mg var inte effektiv.
Studie 202 (NCT02841709) [29]	Randomiserad, dubbelblind, multicenter, placebokontrollerad, fas II-studie. Singelblind insättningsperiod på 14 dagar med placebo till samtliga deltagare. Deltagarna delades sedan in i 5 grupper. Under 5 behandlingstillfällen fick deltagarna 2 nätter i följd daridorexant 5, 10, 25, 50 mg eller pla-	Placebo	N=58 Män och kvinnor >65 år (medelålder 69 år) med insomni enligt DSM-5 kriterier. Självrapporterad insomni av minst måttlig svårighetsgrad (ISI-poäng ≥15) Självrapporterat: >30 min att somna, >30 min vakenhet efter insomning samt <6,5	Med daridorexant 10 mg, 25 mg och 50 mg sågs statistiskt signifikanta förbättringar avseende det primära effektmåttet WASO* samt för det sekundära effektmåttet LPS** jämfört med placebo. Daridorexant 5 mg var inte effektivt.

	cebo följt av 5–12 dagars uppehåll (för avlägsnande av läkemedlet ur kroppen).		timmar total sömntid under minst 3 nätter i veckan under 3 månader. 67% kvinnor	
Studie 301 (NCT03545191) [30]	Randomiserad, dubbelblindad, multicenter, placebokontrollerad, fas III-studie. 25 mg samt 50 mg daridorexant. Behandlingstid 3 månader.	Placebo	N=930 Vuxna (≥18 år) män och kvinnor med insomni enligt DSM-5 kriterier. Självrapporterad insomni av minst måttlig svårighets-grad (ISI-poäng ≥15) Självrapporterat: >30 min att somna, >30 min vakenhet efter insomning samt <6,5 timmar total sömntid under minst 3 nätter i veckan under 3 månader. Självskattad otillräcklig sömn bekräftades med objektiv sömnmätning med polysomnografi. 67% kvinnor	Med daridorexant 50 mg sågs signifikanta förbättringar avseende de primära effektmåtten WASO* och LPS** samt de sekundära effektmåtten sTST*** och IDSIQ delpoäng för sömnighet jämfört med placebo. Med daridorexant 25 mg sågs signifikant förbättringar avseende de primära effektmåtten WASO* och LPS** samt det sekundära effektmåttet sTST*** jämfört med placebo. Det sågs inga signifikanta förbättringar avseende det sekundära effektmåttet IDSIQ delpoäng för sömnighet jämfört med placebo.
Studie 302 (NCT03575104) [30]	Randomiserad, dubbelblindad, multicenter, placebokontrollerad, fas III-studie. 10 mg samt 25 mg daridorexant. Behandlingstid 3 månader.	Placebo	N=924 Vuxna (≥18 år) män och kvinnor med insomni enligt DSM-5 kriterier. Självrapporterad insomni av minst måttlig svårighets-grad (ISI-poäng ≥15) Självrapporterat: >30 min att somna, >30 min vakenhet efter insomning samt <6,5 timmar total sömntid under minst 3 nätter i veckan under 3 månader. Självskattad otillräcklig sömn bekräftades med objektiv sömnmätning med polysomnografi. 69% kvinnor	Med daridorexant 25 mg sågs signifikant förbättringar avseende det primära effektmåttet WASO* samt för det sekundära effektmåttet sTST*** jämfört med placebo. Det sågs inga signifikanta förbättringar avseende det primära effektmåttet LPS** samt det sekundära effektmåttet IDSIQ delpoäng för sömnighet jämfört med placebo. Daridorexant 10 mg var inte effektivt.
Studie 303 (NCT03679884)	Randomiserad, dubbelblindad, multicenter,	Placebo	N=804	Det sågs ingen effektminskning avseende effektmåtten

	placebokontrollerad, förlängningsstudie. 10, 25 samt 50 mg daridorexant. Behandlingstid 40 veckor.		Patienter som fullföljt studierna 301 och 302.	sTST*** och IDSIQ delpoäng för sömnighet, med någon av doserna daridorexant under studietiden.

*WASO - vakentid efter insomning, **LPS – tid till kontinuerlig sömn, ***sTST - patientrapporterad total sömntid

Metod

Studie 301 och 302 [30]

De två pivotala studierna 301 och 302 hade identisk studiedesign och genomfördes i 18 länder, inklusive Sverige. Deltagarna skulle ha diagnosen insomni (enligt DSM-5 kriterier) som var åtminstone måttlig vid screening (insomni svårighetsgradindex (ISI) poäng på minst 15) och vara minst 18 år gamla. Deltagarna skulle ha en självrapporterad tid till kontinuerlig sömn (LPS) på minst 30 minuter, vakentid efter insomning (WASO) på minst 30 minuter, en total sömntid på max 6,5 timmar under minst tre nätter per vecka under minst tre månader. LPS är ett mått på sömninduktion och WASO är ett mått på upprätthållen sömn. Under placebo-”run-in” perioden var även objektiva kriterier uppmätta med polysomnografi[3] tvungna att uppnås (vilket inkluderade LPS≥20 min, WASO≥30 min och genomsnittlig total sömntid på under sju timmar). Deltagarna tilläts behandling med KBT-i under studietiden.

Personer med sjukdomar som kan påverka sömnen (såsom narkolepsi, apné, andningssjukdomar och hjärtarytmi) exkluderades från studierna. Även personer med sovstunder på minst en timme per dag minst tre gånger i veckan samt personer med akuta eller instabila psykiatriska tillstånd (inklusive depression, ångest eller demens), självmordsbenägenhet och alkohol eller drogmissbruk exkluderades, liksom patienter som samtidigt behandlades med CYP3A4-hämmare.

Totalt 1 845 deltagare med insomni randomiserades till att antingen få daridorexant eller placebo en gång dagligen, på kvällen, i minst tre månader. I studie 301 randomiserades 930 försökspersoner till att få daridorexant 25 mg (n=310), 50 mg (n=310) eller placebo (n=310). I studie 302 randomiserades 924 försökspersoner till att få daridorexant 10 mg (n=307), 25 mg (n=309) eller placebo (n=308). Behandlingsarmarna balanserades utifrån ålder (under 65 och ≥65 år). I slutet av den tre månader långa behandlingsperioden övergick patienterna till en sju dagar lång enkelblindad ”placebo run-out”-period i båda studierna.

Primära resultatmått avseende effekt i båda studierna var förändringen från baslinjen till månad ett och månad tre av LPS och WASO mätt med polysomnografi. Sekundära resultatmått var patientrapporterad total sömntid (sTST) utvärderad i hemmet varje morgon med hjälp av ett sömndagboksformulär samt patientrapporterad funktionsnivå under dagtid bedömd i hemmet varje kväll med hjälp av delen om sömnighet i frågeformuläret IDSIQ[4]. Även total IDSIQ-poäng, poäng för vakenhet/kognition och delpoäng för humör utvärderades. I studierna mättes även förändring från baslinjen till månad ett och månad tre avseende ISI-poäng som ett explorativt utfallsmått. Sömnkvalitet, sömndjup, pigghet och daglig funktion mättes även med hjälp av självskattningsverktyget visuell analog skala (VAS).

Studie 303

Efter avslutade studier kunde deltagarna i studierna 301 och 302 gå vidare till en 40 veckor lång, dubbelblind, placebokontrollerad förlängningsstudie (studie 303) vars primära syfte var att utvärdera säkerheten av daridorexant. Deltagarna fortsatte med samma dos daridorexant och patienter från placebogruppen omrandomiserades till att antingen fortsätta med placebo eller daridorexant 25 mg. Totalt 804 patienter deltog i studien med randomiseringen dari-

[3] Polysomnografi, är en klinisk neurofysiologisk metod för att undersöka sömn och vissa sömnrelaterade fenomen. Under en polysomnografi mäts bland annat hjärn-, ögon- och muskelaktivitet och andningsrörelser, luftflöde och syremättnad registreras.
[4] IDSIQ är ett frågeformulär som fångar symtom och påverkan på dagtidsfunktion.

dorexant 10 mg (n=142), 25 mg (n=270), 50 mg (n=137) och placebo (n=127). Behandlingsarmarna balanserades utifrån ålder (under 65 och ≥65 år). Samtliga resultatmått var explorativa och inkluderade bland annat förändring från baslinjen till vecka 14 (månad 6), 27 (månad 9) och 40 (månad 12) avseende sTST, IDSIQ och ISI poäng.

Resultat

Studie 301 och 302

Deltagarna i studie 301 och 302 hade en genomsnittlig ålder på 55,4 respektive 56,7 år varav 39,1 respektive 39,3 procent av deltagarna var 65 år eller äldre. Majoriteten var kvinnor i båda studierna (67 % respektive 69 %). Tid sedan insomnidiagnos var i genomsnitt 10,6 i studie 301 och 11,4 år i studie 302. Tre deltagare (0,3 %) behandlades med KBT-i vid studiestart och endast ett fåtal deltagare (1,8 %) hade tidigare prövat KBT-i.

Vid baslinjen var andelen försökspersoner med en ISI-poäng på 8–14 (mild insomni), 15–21 (moderat insomni) och 22–28 (svår insomni) 12, 58 respektive 30 procent.

Totalt 90 procent av deltagarna fullföljde studierna. De främsta anledningarna till studieavbrott var biverkningar (1–2,3 % i daridorexantarmarna och 2,3–3,2 % i placeboarmarna), brist på effekt (1,3-1,9 % i daridorexantarmarna och 1,3-1,6 % i placeboarmarna) och återkallat samtycke till deltagande i studien (2,6-4,2 % i daridorexantarmarna och 1,3-2,9 % i placeboarmarna).

Daridorexants effekt på sömn och dagtidsfunktion

I båda studierna förbättrades effekten av daridorexant med ökad dos avseende de objektiva (LPS, WASO) och subjektiva (sTST) sömnvariablerna samt avseende funktionsnivå under dagtid uppmätt med IDSIQ-poäng, både vid månad ett och månad tre. I studie 301 sågs statistiskt signifikanta förbättringar med 50 mg-dosen jämfört med placebo för alla primära och sekundära resultatmått. För 25 mg-dosen uppnåddes statistisk signifikans för WASO och sTST i båda studierna samt för LPS i studie 301. 10 mg-dosen var inte effektiv (resultaten redovisas inte i mer detalj eftersom dosen inte ingår i godkännandet av daridorexant). Daridorexants effekt var likartad mellan subgrupper baserat på ålder, kön, etniskt ursprung och geografisk region.

Tabell 2. Effektresultat från studie 301 och 302

		Studie 301			**Studie 302**	
		50 mg (n=310)	**25 mg (n=310)**	**Placebo (n=310)**	**25 mg (n=309)**	**Placebo (n=308)**
Primära utfallsmått						
WASO, vakentid efter insomning, min (upprätthållen sömn, mätt med polysomnografi)						
Baslinje (SD)		95,5 (37,8)	97,9 (38,8)	102,5 (40,8)	106,0 (49,1)	108,1 (48,7)
Månad 1	Förändring från baslinjen LSM (95% KI)	-29 (-33, -25)	-18 (-22, -15)	-6 (-10,-2)	-24 (-28, -20)	-13 (-17,-8)
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	-23 (-28,-18) (p<0,0001)	-12 (-17, -7) (p<0,0001)		-12 (-18, -6) (p=0,0001)	
Månad 3	Förändring från baslinjen LSM (95% KI)	-29 (-33, -25)	-23 (-27, -19)	-11 (-15, -7)	-24 (-29, -19)	-14 (-19, -9)
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	-18 (-24, -13) (p<0,0001)	-12 (-17, -6) (p<0,0001)		-10 (-17, -4) (p=0,0028)	
LPS (sömnlatens till kontinuerlig sömn, min (insomning, mätt med polysomnografi)						
Baslinje (SD)		63,6 (37,8)	67,3 (38,6)	66,5 (39,5)	68,9 (40,5)	71,8 (46,1)
Månad 1	Förändring från baslinjen LSM (95% KI)	-31 (-35, -28)	-28 (-32, -25)	-20 (-23, -17)	-26 (-31, -22)	-20 (-24, -16)
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	-11 (-16, -7) (p<0,0001)	-8 (-13, -4) (p=0,0005)		-6 (-12, -1) (p=0,03)	

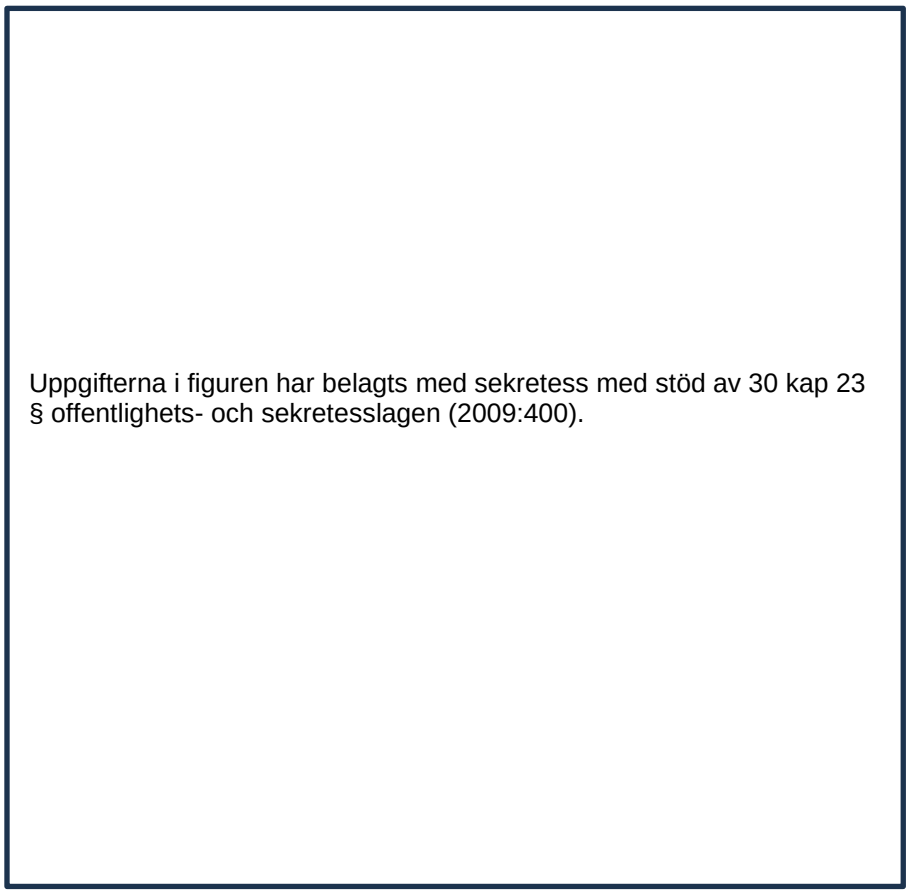
Månad 3	Förändring från baslinjen LSM (95% KI)	-35 (-38, -31)	-31 (-34, -27)	-23 (-26, -20)	-29 (-33, -24)	-20 (-24, -15)
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	-12 (-16, -7) (p<0,0001)	-8 (-12, -3) (p=0,0015)		-9 (-15, -3) (p=0,0053)	
Sekundära utfallsmått						
sTST, total sömntid, min (patientrapporterad)						
Baslinje (SD)		313,2 (57,6)	309,8 (60,1)	315,9 (53,1)	308,5 (52,8)	307,6 (51,5)
Månad 1	Förändring från baslinjen LSM (95% KI)	44 (38, 49)	34 (29, 40)	22 (16, 27)	44 (38, 49)	28 (22, 33)
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	22 (14, 30) (p<0,0001)	13 (5, 20) (p=0,0013)		16 (8, 24) (p<0,0001)	
Månad 3	Förändring från baslinjen LSM (95% KI)	58 (51, 64)	48 (41, 54)	38 (31, 44)	56 (50, 63)	37 (31, 43)
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	20 (11, 29) (p<0,0001)	10 (1, 19) (p=0,033)		19 (10, 28) (p<0,0001)	
IDSIQ delpoäng för sömnighet (dagtidsfunktion, patientrapporterad)*						
Baslinje (SD)		22,5 (7,2)	22,1 (6,9)	22,3 (6,9)	22,2 (6,2)	22,6 (5,8)
Månad 1	Förändring från baslinjen LSM (95% KI)	-3,8 (-4,3, -3,2)	-2,8 (-3,3, -2,2)	-2,0 (-2,6, 1,5)	-3,5 (-4,1, -2,9)	-2,8 (-3,3, -2,2)
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	-1,8 (-2,5, -1,0) (p<0,0001)	-0,8 (-1,5, 0,0) (p=0,055)		-0,8 (-1,6, 0,1) (p=0,073)	
Månad 3	Förändring från baslinjen LSM (95% KI)	-5,7 (-6,4, -5,0)	-4,8 (-5,5, -4,1)	-3,8 (-4,5, -3,1)	-5,3 (-6,0, -4,6)	-4,0 (-4,7, -3,3)
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	-1,9 (-2,9, -0,9) (p=0,0002)	-1,0 (-2,0, 0,0) (p=0,053)		-1,3 (-2,2, 0,3) (p=0,012)	
Explorativt utfallsmått						
Insomni svårighetsindex (ISI) poäng (patientrapporterad)**						
Baslinje (SD)		19,3 (4,0)	19,0 (4,3)	19,2 (4,0)	19,5 (4,0)	19,6 (4,1)
Månad 1	Förändring från baslinjen LSM (SD)	-4,9 (5,5)	-4,1 (4,7)	-3,1 (4,7)	-5,1 (5,2)	-3,8 (4,6)
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	-1,8 (-2,5, -1,0) (p<0,0001)	-1,0 (-1,8, -0,2) (p=0,0104)		NA	
Månad 3	Förändring från baslinjen LSM (SD)	-7,2 (6,5)	-6,0 (5,8)	-5,4 (5,7)	-6,9 (6,0)	-5,4 (5,5)
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	-2,0 (-2,9, -1,0) (p<0,0001)	-0,8 (-1,8, 0,1) (p=0,0826)		NA	

SD = standardavvikelse, LSM = minsta kvadratmedelvärde.
*IDSIQ delpoäng för sömnighet mäts på en skala 0–40 (0=ingen påverkan på sömnighet). **ISI är ett självskattningsformulär som avser att mäta sömnlöshet och ger mått på grad av sömnbesvär. Totalsumman kan vara 0–28 poäng.

Subgruppsanalyser genomfördes för att utvärdera om effekten av daridorexant skilde sig beroende på ålder (<65; ≥65 år), kön och region. Resultaten från analyserna visade ingen skillnad i effekt mellan de olika subgrupperna.

Subgruppsanalyser genomfördes även för att utvärdera om effekten av daridorexant skilde sig åt beroende på ISI-poäng vid baslinjen. Resultaten från analyserna visade [----------] avseende WASO och LPS mellan de olika subgrupperna efter tre månaders behandling.

För utfallsmåtten sTST och IDSIQ delpoäng för sömnighet ses [----------] av daridorexant 50 mg hos deltagare med svår insomni (ISI-poäng 22–28) vi baslinjen jämfört med deltagare med mildare form av insomni (0-21) vid baslinjen efter tre månaders behandling, se Figur 1.



Figur 1. Subgruppsanalyser avseende skillnad i effekt mellan daridorexant och placebo beroende på ISI-poäng vid baslinjen, a) analys av utfallsmåttet sTST, b) analys av utfallsmåttet IDSIQ delpoäng för sömnighet.

Studie 303

559 deltagare (70 %) fullföljde studien. Den främsta anledningen till att försökspersonerna inte fullföljde studien var på grund av avsaknad av effekt (9,5 % i daridorexant 50 mg-gruppen och 22,7 % i placebogruppen). Totalt 576 deltagare behandlades med daridorexant i sammanlagt minst sex månader, däribland 331 deltagare som behandlades i minst 12 månader.

Från månad tre (baslinje i studie 303) fram till månad tolv observerades ingen effektminskning hos patienter som behandlas med daridorexant (25 mg och 50 mg) avseende effektmåtten sTST och IDSIQ delpoäng för sömnighet inom respektive dosgrupp. Effektskillnaden mellan daridorexant och placebo var dock endast signifikant för utfallsmåttet IDSIQ delpoäng för sömnighet med 50 mg-dosen.

Tabell 3. Effektresultat från studie 303

		Studie 303		
		50 mg (n=137)	**25 mg (n=270)**	**Placebo (n=128)**
Explorativa utfallsmått				
sTST, total sömntid, min (patientrapporterad)				
Baslinje (SD)		303,8 (65,1)	299,5 (61,5)	305,1 (56,5)
Månad 6	Förändring från baslinjen LSM (95% KI)	69 (58, 80)	59 (51,67)	49 (37, 61)
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	20 (4, 37) (p=0,0138)	10 (-4, 24) (p=0,1675)	
Månad 9	Förändring från baslinjen LSM (95% KI)	70 (59, 82)	62 (54,70)	54 (42, 67)
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	16 (-0,8, 32) (p=0,0625)	7 (-7, 22) (p=0,3323)	
Månad 12	Förändring från baslinjen LSM (95% KI)	75 (63, 88)	63 (54, 71)	57 (44, 71)
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	18 (-0,4, 36) (p=0,0546)	5 (-11, 21) (p=0,5148)	

IDSIQ delpoäng för sömnighet (dagtidsfunktion, patientrapporterad)*				
Baslinje (SD)		22,4 (6,6)	22,5 (6,8)	21,8 (6,6)
Månad 6	Förändring från baslinjen LSM (95% KI)	-7,7 (-8,9, -6,5)	-6,2 (-7,0, -5,4)	-5,2 (-6,4, -3,9)
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	-2,5 (-4,2, -0,8) (p=0,0035)	-1,0 (-2,5, 0,5) (p=0,18)	
Månad 9	Förändring från baslinjen LSM (95% KI)	-7,8 (-9,0, -6,6)	-6,7 (-7,5, -5,8)	-5,3 (-6,5, -4,0)
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	-2,5 (-4,1, -0,8) (p=0,0048)	-1,4 (-2,9, 0,15) (p=0,076)	
Månad 12	Förändring från baslinjen LSM (95% KI)	-8,3 (-9,6, -6,9)	-6,8 (-7,7, 5,8)	-5,5 (-7,0, 4,1)
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	-2,7 (-4,7, 0,8) (p=0,0062)	-1,2 (-2,9, 0,5) (p=0,16)	
Insomni svårighetsindex (ISI) poäng (patientrapporterad)**				
Baslinje (SD)		19,9 (3,7)	NA	19,4 (4,0)
Månad 6	Förändring från baslinjen LSM (SD)	-8,5 (7,2)	NA	-6,4 (6,5)
Månad 9	Förändring från baslinjen LSM (SD)	-9,2 (7,0)	NA	-7,0 (6,4)
Månad 12	Förändring från baslinjen LSM (SD)	-9,8 (6,8)	NA	-7,5 (7,0)

SD = standardavvikelse, LSM = minsta kvadratmedelvärde.
*IDSIQ delpoäng för sömnighet mäts på en skala 0–40 (0=ingen påverkan på sömnighet). **ISI är ett självskattningsformulär som avser att mäta sömnlöshet och ger mått på grad av sömnbesvär. Totalsumman är 0–28 poäng.

Företaget har bifogat en analys avseende förändring av ISI-poäng hos patienter från studie 301 som övergick till studie 303, se Tabell 4. Patienter som behandlades med daridorexant 50 mg visade [----------] av ISI-poäng vid samtliga mätpunkter jämfört med placebo. Skillnaden var [----------] vid samtliga mätpunkter.

Tabell 4. Effektresultat avseende ISI-poäng för patienter från studie 301 som övergick till studie 303

		Studie 301 och 303		
		50 mg (n=137)	**25 mg (n=132)**	**Placebo (n=[--])**
Explorativt utfallsmått				
Insomni svårighetsindex (ISI) poäng (patientrapporterad)*				
Månad 1	Genomsnittlig ISI-poäng LSM (SD)	[----------]	[----------]	[----------]
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	[----------]	[----------]	
Månad 3	Förändring från baslinjen LSM (SD)	[----------]	[----------]	[----------]
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	[----------]	[----------]	
Månad 6	Förändring från baslinjen LSM (SD)	[----------]	[----------]	[----------]
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	[----------]	[----------]	
Månad 9	Förändring från baslinjen LSM (SD)	[----------]	[----------]	[----------]
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	[----------]	[----------]	
Månad 12	Förändring från baslinjen LSM (SD)	[----------]	[----------]	[----------]
	Skillnad jämfört med placebo LSM (95% KI)	[----------]	[----------]	

SD = standardavvikelse, LSM = minsta kvadratmedelvärde.
*ISI är ett självskattningsformulär som avser att mäta sömnlöshet och ger mått på grad av sömnbesvär. Totalsumman är 0–28 poäng.

Företaget rapporterar även hur stor andel av deltagarna som uppnådde en minskning av minst sex ISI-poäng från baslinjen fram till månad 1, 3, 6, 9 och 12. Företaget definierar detta som

en responderanalys[5]. Denna andel uppgick till 40, 57, [-], [-] och [-] procent i daridorexant 50 mg-gruppen vid respektive mättillfälle. Motsvarande andel i placebogruppen var 29, 46, [-], [-] och [-] procent.

Biverkningar

De biverkningar som rapporterades oftast var huvudvärk och sömnighet. Flertalet biverkningar var av lindrig till måttlig intensitet. Inga tecken på ett samband mellan dos och biverkningarnas frekvens eller allvarlighetsgrad observerades. Biverkningsprofilen hos äldre försökspersoner överensstämde med den hos yngre försökspersoner.

Sömnighet rapporterades hos tre procent av försökspersonerna som behandlats med daridorexant 25 mg, respektive hos två procent som behandlats med daridorexant 50 mg, jämfört med två procent av försökspersoner som fått placebo.

Sömnparalys rapporterades hos 0,5 procent av försökspersoner som behandlades med daridorexant 25 mg, respektive hos tre procent som behandlades med daridorexant 50 mg, jämfört med inga rapporteringar i placebogruppen. Hypnagoga (vid insomnandet) och hypnopompa (vid uppvaknandet) hallucinationer rapporterades hos 0,6 procent av försökspersonerna som fick daridorexant 25 mg jämfört med inga fall med daridorexant 50 mg eller placebo. Sömnparalys och hallucinationer förekommer främst under de första behandlingsveckorna.

Ingen ökad risk för självmord, självskadebeteende, depression, förvärring av depresseion, absitinenssymtom eller reboundeffekter observerades vid användning av daridorexant jämfört med placebo.

TLV:s diskussion

Patientpopulation

39 procent av deltagarna i studierna var över 65 år vid studiestart. Enligt förskrivningsdata från läkemedelsregistret står patienter över 65 år för cirka 40 procent av förskrivningen av insomniläkemedel i Sverige, således speglar patientpopulationen i de kliniska studierna den aktuella patientpopulationen väl med avseende på ålder.

De flesta deltagarna i studierna hade aldrig fått eller blivit erbjudna KBT-i. Enbart en mycket liten andel av deltagarna (1,8 %) i studien hade prövat KBT-i och då fått otillräckligt behandlingssvar. TLV konstaterar att det inte är möjligt att avgöra om effekten skiljer sig åt mellan patienter som tidigare behandlats med KBT-i och avslutat på grund av otillräcklig effekt och patienter som inte tidigare prövat KBT-i. TLV anser dock att det inte finns något som talar för att effekten av daridorexant skulle skilja sig åt mellan dessa patientpopulationer.

TLV:s kliniska expert har uppgett att ett flertal patientgrupper inte är lämpade för KBT-i, dessa inkluderar patienter med svår psykisk sjukdom, patienter med läs- och skrivsvårigheter och patienter med svårigheter med svenska språket. Vidare uppger experten att många äldre patienter med insomni kan ha svårt med tekniken vilket innebär att digital KBT-i inte är möjligt. TLV:s kliniska expert uppger även att en anledning till att patienter inte får tillgång till KBT-i är att vårdpersonal inte känner till möjligheten. Mot bakgrund av detta anser TLV att det finns anledning att tro att en stor del av patienterna i svensk klinisk praxis inte kommer att ha behandlats med KBT-i tidigare. Vidare konstaterar TLV att det inte är möjligt att ta fram statistik på hur stor andel patienter med diagnosen insomni som har behandlats med KBT-i i Sverige. Således anser TLV att det inte är möjligt att avgöra hur stor andel av den aktuella patientpopulationen som kommer att behandlas med KBT-i innan de erbjuds behandling med daridorexant.

[5] Hur stor minskningen av ISI-poäng bör vara för att definieras som ett kliniskt relevant svar varierar mellan 6-8 poäng i olika källor [30, 31].

Enligt studier och uttalande från TLV kliniska expert har uppemot 80 procent av patienterna med kronisk insomni också somatisk eller psykiatrisk samsjuklighet. Patienter med insomni och akuta eller instabila psykiatriska tillstånd exkluderas ur studierna vilket innebär att det inte är möjligt att avgöra daridorexant effekt hos denna patientpopulation. Företaget har inkommit med underlag som stöd för att daridorexant även har effekt hos patienter med samtidig psykisk sjukdom, se avsnitt 6.2.

Tid sedan insomnidiagnos var i genomsnitt cirka 11 år i de pivotala studierna vilket innebär att de flesta patienterna i studierna hade haft insomni under lång tid. Effekten av daridorexant hos personer som har haft insomni under kortare tid är därmed förknippad med viss osäkerhet.

Quviviqs kliniska effekt
EMA bedömer att resultaten för daridorexant 50 mg visar klinisk relevans avseende effektmåtten WASO, LPS, sTST och ISI-poäng medan daridorexant 25 mg inte lyckades visa konsekventa och robusta effektresultat. EMA ställer sig således tveksam till den kliniska relevansen av den lägre dosen. Enligt EMA styrks den kliniska effekten av daridorexant 50 mg avseende effektmåtten WASO, LPS, sTST och ISI-poäng med responsanalyser inskickade av företaget. EMA konstaterade dock att responsanalyser avseende IDSIQ (delpoäng för sömnighet) inte var lika övertygande men konstaterar att resultaten stöds av resultaten avseende pigghet och daglig funktion att fungera, mätt med självskattningsskalan VAS. Sammantaget bedömer EMA att resultaten i de kliniska studierna stödjer användning av daridorexant 50 mg. EMA gör även bedömningen att det kliniska underlaget stödjer användning av daridorexant 25 mg när en kliniker bedömer att en lägre dos är lämplig, till exempel hos patienter med nedsatt leverfunktion eller för patienter med samtidig användning av CYP3A4-hämmare.

Det explorativa effektmåttet ISI-poäng är självskattat och den genomsnittliga skillnaden mellan 50 mg dosen av daridorexant och placebo var till numerär fördel för daridorexant vid samtliga mätpunkter för patienter i studie 301 som fortsatte i studie 303. Skillnaden var statistiskt signifikant vid flera mätpunkter men relativt liten vilket innebär en viss osäkerhet gällande den kliniska relevansen av daridorexant för detta effektmått. TLV:s kliniska expert har angett att den genomsnittliga skillnad i ISI-poäng som uppmäts mellan behandlingsarmarna inte kan betecknas som en kliniskt relevant effekt. Vidare anger experten att man måste ta i beaktande att detta betyder att vissa patienter hade betydligt större förbättring av ISI-poäng med klinisk relevant effekt och vissa hade ingen effekt. I klinisk praktik avslutar man i allmänhet behandling med insomniläkemedel hos de patienter som inte har någon effekt på sin insomni efter en månad och låter de som har god effekt fortsätta med behandling. Detta gör att man ”selekterar fram” de patienter som har en god klinisk effekt av ett insomniläkemedel enligt experten.

TLV anser att det är rimligt att göra en sammanvägd bedömning av den kliniska relevansen av daridorexant med avseende på samtliga utfallsmått. TLV konstaterar att EMA har bedömt att effekten av daridorexant är kliniskt relevant och anser att det inte finns tillräckliga skäl att frångå den bedömningen.

I ett slutligt utlåtande avseende daridorexant, publicerat av brittiska NICE (the National Institute for Health and Care Excellence), framgår att företagets syfte med 25 mg-dosen är att patienter som behandlas med CYP3A4-hämmare ska nå ekvivalenta plasmanivåer som med 50 mg-dosen och att kostnadseffektiviteten då förväntas bli densamma för båda doserna. Dock exkluderades patienter med CYP3A4-hämmare ur studierna vilket TLV anser innebär en osäkerhet gällande hur överförbara effektresultaten är på denna patientpopulation. TLV anser även att det finns en risk att 25 mg-dosen kan komma att användas av patienter utan CYP3A4-hämmare eller leverproblem eftersom det kan finnas förskrivare som kommer starta med den lägre styrkan trots att den användningen inte är i enlighet med produktresumén. Sammantaget anser TLV att användningen av 25 mg-dosen medför en osäkerhet i bedömningen av kostnadseffektiviteten av daridorexant.

De kliniska studierna har inte mätt förändring i hälsorelaterad livskvalitet hos deltagarna vilket innebär att det inte är möjligt att bedöma effekten avseende livskvalitetspåverkan baserat på de pivotala studierna. Självskattningsformuläret ISI fångar delvis upp påverkan på livskvalitet men skattningen av ISI syftar främst till att bedöma hur svåra sömnbesvären är.

Behandlingslängd
Mot bakgrund av att behandlingseffekten av daridorexant ökar under de första tre månaderna och ser ut att bibehållas upp till tolv månader utan några tecken på säkerhetsrisker med långtidsanvändning anser EMA att en specifik behandlingslängd inte kan inkluderas i produktresumén. EMA framhåller dock att lämpligheten med att fortsätta med behandlingen ska utvärderas inom tre månader och att behandlingen bör vara så kort som möjligt.

Missbruksrisk
EMA:s konstaterar att det finns en potentiell oro för missbruk med daridorexant. Dock kunde ingen risk för missbruk eller abstinenssymtom, som tyder på fysiskt beroende efter utsättning, observeras i de kliniska studierna. I EMA:s bedömningsrapport framgår att missbruksrisken med daridorexant har studerats i en studie där patientpopulationen bestod av narkotikaanvändare utan sömnsvårigheter. Studien visade att daridorexant vid supraterapeutiska doser (100 mg och 150 mg) orsakade en liknande grad av substansgillande som zolpidem (30 mg). Mot bakgrund av detta inkluderades ett avsnitt i produktresumén som anger att personer med missbruk eller beroende av alkohol eller andra substanser i sin sjukdomshistoria kan löpa högre risk för missbruk av daridorexant och att dessa patienter ska följas noga.

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

Som stöd för effekten av daridorexant hos patienter som prövat insomniläkemedel och för vilka fortsatt behandling med dessa inte bedöms vara lämplig, har företaget kommit in med en retrospektiv studie utförd i USA [31]. I studien analyserades effekten av daridorexant i en patientpopulation med insomni som bytte från andra insomniläkemedel till daridorexant. Totalt 86 patienter inkluderades i studien varav 23 patienter bytte från ett z-läkemedel (zolpidem eller eszopiklon) till daridorexant. Resterande patienter bytte från olika antidepressiva läkemedel vars förskrivning är vanlig vid insomni i USA. Det primära utfallsmåttet i studien var genomsnittlig skillnad i ISI-poäng från baslinjen till 30 dagar efter att behandlingen med daridorexant påbörjades. ISI-poäng vid baslinjen var i genomsnitt 18,0 (spann på 5–28, SD 4,1). Den genomsnittliga skillnaden från studiestart var en minskning på 7,0 ISI-poäng ($p<0,0001$). För 59 patienter fanns tre-månaders uppföljningsdata tillgängliga. I denna subgrupp observerades ingen skillnad i ISI-poäng jämfört med mätningen vid 30 dagar. Hos patienter som bytte från z-läkemedel var den genomsnittliga förbättringen i ISI-poäng 7,6 efter 30 dagars behandling. En subgruppsanalys utfördes även för att analysera effekten av daridorexant med avseende på antal tidigare prövade insomniläkemedel. I denna analys ingick 61 patienter och inget signifikant samband mellan antal tidigare behandlingar och genomsnittlig förändring av ISI-poäng observerades.

Som stöd för effekten av daridorexant hos patienter med insomni och samtidig psykiatrisk sjukdom har företaget kommit in med två observationsstudier. Den ena är en naturalistisk observationsstudie utförd i Italien [32]. I studien studeras effekten av daridorexant avseende stämning, ångestsymtom och kognitiva faktorer associerade med insomni och komorbida psykiska tillstånd. Sammanlagt 66 patienter med insomni och samtidig psykisk sjukdom (såsom ångest och bipolär sjukdom) inkluderades i studien och patienterna var antingen behandlingsnaiva avseende insomniläkemedel (25 %) eller behandlingsresistenta avseende tidigare insomniläkemedel (75 %). ISI-poäng vid studiestart var i genomsnitt 18,2 (± 3.0) och efter en månads behandling var den genomsnittliga minskningen av ISI-poäng 7,7. Motsvarande minskning efter tre månaders behandling var 11,7 ISI-poäng. Patienterna hade även förbättrat sina symtom relaterade till de samtidiga psykiatriska tillstånden.

Den andra studien är en retrospektiv observationsstudie utförd i Italien där effekten av daridorexant studerades hos patienter med insomni [33]. Studien inkluderade 69 patienter varav 55 procent hade insomni och samtidig depression eller ångest. Totalt 13 procent av patienterna var behandlingsnaiva avseende insomniläkemedel, 50 procent bytte från annat insomniläkemedel och knappt 40 procent adderade daridorexant till pågående insomnibehandling. Patienterna följdes upp efter en månads behandling med daridorexant och utvärdering av ISI fanns tillgängligt för 24 patienter. Vid enmånadsuppföljningen sågs en signifikant minskning i ISI-poäng från 18,25 (± 3.21) till 12,08 (± 6,12). Det framgår inte av studien hur förändringen i ISI-poäng såg ut för den subpopulation av patienter som hade samtidig psykisk sjukdom. Däremot observerades ingen skillnad avseende behandlingseffekten hos patienter med eller utan psykisk samsjuklighet uppskattat med självskattningsverktyget Clinical and Patient Global Impression-Improvement scores[6].

TLV:s diskussion

I den retrospektiva studien där effekten av daridorexant studerades hos patienter med kronisk insomni som bytte från andra insomniläkemedel till daridorexant, var den genomsnittliga minskningen av ISI-poäng i nivå med de minskningar som observerades i de pivotala kliniska studierna efter tre månaders behandling. Dock hade ingen av de inkluderade patienterna i studien prövat de sedativa antihistaminer som ingår i svenska behandlingsrekommendationer. Författarna av studien framhåller dock att daridorexant genom påverkan på orexinsystemet motverkar vakenhet medan andra insomniläkemedel, inklusive z-läkemedel och antihistaminerga läkemedel, inducerar sömnen. Således är det rimligt att anta daridorexant har effekt även hos patienter som tidigare prövat sedativa antihistaminer. Det antagandet är dock behäftat med stor osäkerhet.

I den naturalistiska observationsstudien företaget har bifogat ses en större minskning i ISI-poängen hos patienter med insomni och samtidig psykisk sjukdom än vad som uppmättes i de kliniska studierna efter en och tre månaders behandling. TLV anser att det inte är möjligt att dra slutsatser om hur psykisk samsjuklighet påverkar förändringen i ISI-poäng baserat på den retrospektiva studien. Detta mot bakgrund av att det inte görs någon jämförelse mellan patienter med eller utan psykisk samsjuklighet i studien. I den andra retrospektiva studien sågs en minskning av ISI-poäng för hela patientpopulationen som var i nivå med den ISI-minskning som uppmättes i de pivotala kliniska studierna. Det är dock inte möjligt att utifrån studien avgöra om minskningen av ISI-poäng skiljer sig åt mellan patienter med eller utan psykisk samsjuklighet.

Retrospektiva observationsstudier är förknippade med hög osäkerhet avseende effektstorleken av den studerade behandlingen. TLV anser dock att sammantaget ger de studier företaget kommit in med tillräckligt stöd för att anta att daridorexant har effekt hos patienter som har prövat andra insomniläkemedel och hos patienter med insomni och samtidigt psykiatrisk sjukdom, men att effektstorleken är förknippad med hög osäkerhet. Det är inte heller möjligt att avgöra om effekten är jämförbar med effekten som uppmätts för patienterna i de pivotala studierna.

[6] Självskattningsverktyg för att evaluera patientens uppskattning av effekten av behandlingen.

TLV:s bedömning: Den pivotala kliniska studien 301 visar att daridorexant 50 mg har en statistiskt signifikant bättre effekt jämfört med placebo avseende de primära effektmåtten minskning av tid till insomning och vakentid efter insomning samt avseende de sekundära effektmåtten ökning av total sömntid och funktionsnivå under dagtid hos vuxna patienter med måttlig till svår kronisk insomni, efter tre månaders behandling. TLV bedömer att daridorexant 50 mg har bättre effekt jämfört med ingen behandling hos vuxna patienter med insomni sedan minst tre månader där symtomen har en betydande påverkan på funktionsnivån under dagtid.

De pivotala kliniska studierna 301 och 302 visar att daridorexant 25 mg har bättre effekt jämfört med placebo avseende de primära och sekundära effektmåtten. Effekten är dock inte statistiskt signifikant för samtliga utfallsmått och EMA har bedömt att den kliniska relevansen av daridorexant 25 mg är tveksam. EMA stödjer trots det användningen av den lägre dosen för de fall då en kliniker bedömer att en lägre dos är lämplig. Således bedömer TLV att det är rimligt att anta att daridorexant 25 mg har bättre effekt jämfört med ingen behandling hos patienter som bedöms aktuella för en lägre dos av daridorexant.

Baserat på den kliniska uppföljningsstudien 303 bedömer TLV att daridorexant har bättre effekt upp till tolv månader efter påbörjad behandling jämfört med ingen behandling.

TLV bedömer att det finns en osäkerhet avseende överförbarheten av studieresultaten i svensk klinisk kontext eftersom patienter med samtidig psykisk sjukdom exkluderades ur de pivotala studierna. De retrospektiva studierna visar att daridorexant har effekt hos patienter med psykisk samsjuklighet. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att daridorexant har effekt i denna patientgrupp men att effektstorleken av daridorexant och den relativa effekten jämfört med ingen behandling är förknippad med hög osäkerhet.

Vidare bedömer TLV att det är osäkert kring hur behandling med daridorexant påverkar den hälsorelaterade livskvaliteten, eftersom daridorexants effekt på denna inte uppmättes i de kliniska studierna.

Sammantaget bedöms osäkerheten i den kliniska evidensen vara medelhög avseende daridorexants relativa effekt för den patientpopulation som kommer att behandlas med daridorexant. Detta mot bakgrund av att det huvudsakliga vetenskapliga underlaget baseras på pivotala studier med lämplig design och god kvalitet men som exkluderat en stor del av den patientpopulation som ansökan avser. Det vetenskapliga underlaget som ligger till stöd för patienter som har prövat andra insomniläkemedel och för patienter med insomni och samtidig psykisk sjukdom har lägre evidensgrad vilket därför påverkar bedömningen av den kliniska evidensen.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk analys som baseras på en ”de novo economic model” som utvärderar vuxna patienter med kronisk insomni sedan minst tre månader, där symtomen har en betydande påverkan på funktionsnivån dagtid när KBT-insomni (KBT-i) har prövats men gett otillräcklig effekt, inte är lämpligt eller inte finns tillgängligt och när insomniläkemedel godkända för korttidsanvändning har prövats och fortsatt behandling med dessa inte bedöms vara lämplig. I modellen utvärderas kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för behandling med Quviviq (daridorexant) jämfört med ”ingen behandling”.

Modellstrukturen illustreras i Figur 2. Företaget skattar behandlingseffekten genom självskattningsinstrumentet insomni svårighetsgradindex (ISI). Eftersom mätning av livskvalitetspåverkan inte ingick i den kliniska studien, beräknas påverkan på livskvalitet i stället via mappning från ISI-data till livskvalitetsvikter i EQ-5D utifrån data från den internationella undersökningen National Health and Wellness Survey (NHWS). Denna datakälla inkluderade även frågor om direkt resursanvändning inom hälso- och sjukvården (primärvårdsbesök, akutvårdsbesök och sjukhusinläggning) vilket företaget använder för att uppskatta vårdresursutnyttjandet i samband med att patienter minskar sina ISI-poäng, det vill säga minskar svårighetsgraden av sina sömnbesvär.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 2. Den hälsoekonomiska modellstrukturen.

Patientkaraktäristika hämtas från studie 301 där medelåldern var 55,4 år och 67 procent var kvinnor. I modellen antas en tidshorisont på tolv månader. Företaget genomför även en scenarioanalys där en livstidshorisont antas. Kostnader och effekter diskonteras med tre procent.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell kan användas som grund för den hälsoekonomiska analysen. TLV konstaterar dock att modellen inte inkluderar olika hälsostadier utan endast medelvärden av de uppmätta ISI-poängen vid de olika mätpunkterna i den kliniska studien. Det är därför osäkert i vilken utsträckning resultaten skulle påverkas om flera hälsostadier hade inkluderats i modellen.

7.2 Effektmått

Det kliniska effektmått som inkluderas i modellen är förändring av ISI-poäng, vilket återspeglar förändring av graden av insomni vid behandling med Quviviq. I företagets grundscenario antas behandling med Quviviq inte ha en påverkan på förväntad överlevnad. Mot bakgrund av detta beskrivs enbart företagets modellering av behandlingseffekt genom det kliniska effektmåttet förändring av ISI-poäng i detta avsnitt.

7.2.1 Klinisk effekt

Effektmåttet förändring av ISI-poäng var ett explorativt utfallsmått i de pivotala kliniska studierna. Företaget använder detta mått eftersom ISI-poäng kan mappas till en livskvalitetsvikt, i detta fall EQ-5D. Enligt företaget är det inte möjligt att mappa de primära och sekundära effektmåtten till livskvalitetsvikter. De ISI-poäng som används i modellen är baserade på de ISI-poäng som uppmättes vid baslinjen, månad 1, 3, 6, 9 och 12 i de kliniska studierna.

ISI-poängen uppskattar graden av insomni och är ett patientrapporterat utfallsmått. ISI-poängen mäts genom en enkät innehållandes sju frågor på en svarsskala med fem nivåer som återspeglar aktuella insomniproblem (det vill säga de senaste fyra veckorna). Frågorna inkluderar svårighetsgraden av sömnstart och sömnupprätthållandesvårigheter (både nattliga- och tidiga morgonuppvaknanden), tillfredsställelse med nuvarande sömnmönster, störning av daglig funktion, oro för sömnen och sömnmissnöje. Totalpoängen är en summa av frågesvaren och beskrivs i Tabell 5 nedan.

Tabell 5. Antal ISI-poäng och graden av insomni de är förknippade med.

ISI-poäng	Grad av insomni
0–7	Ingen klinisk signifikant insomni
8–14	Indikerar insomni under tröskelvärdet (mild svårighetsgrad)
15–21	Indikerar klinisk sömnlöshet (måttlig)
22–28	Indikerar klinisk sömnlöshet (svår)

I företagets modell används kontinuerliga ISI-poäng i den modellerade populationen för att härleda livskvalitetsvikter (EQ-5D) som ligger till grund för kvalitetsjusterade levnadsår (QALY)-beräkningarna. Studie 301 (för veckorna 0–12) och förlängningsstudien 303 (veckorna 13–52) tillhandahöll ISI-data för Quviviq och placeboarmen. Placeboarmen används som proxy för jämförelsen ”ingen behandling”.

I företagets modell baseras ISI-poängen på en analys där enbart patienter från studie 301 som fortsatte i uppföljningsstudien 303 modelleras. Detta innebär att företaget endast utgår från resultaten för 50 mg dosen i modellen, det vill säga patienter från studie 301. Således exkluderas patienter som behandlades med placebo från studie 302 som sedan fortsatte i studie 303. Detta innebär att företaget inkluderar ett lägre antal patienter i jämförelsearmen ”ingen behandling” i modellen vid månad sex till tolv jämfört med i den kliniska studien, se avsnitt 6.1, tabell 3 och 4 (Quviviq n=137 vs. 137; placebo n=128 vs n=[--]).

Behandlingsavhopp

I företagets grundscenario antas inga behandlingsavhopp. Företaget har inkluderat en scenarioanalys där behandlingsavhopp antas. I Tabell 6 redovisas avbrottsfrekvensen och kumulativ andel patienter kvar på behandling i företagets scenarioanalys.

Tabell 6. Företagets antagande om avhoppsfrekvens samt kumulativ andel patienter kvar på behandling i den hälsoekonomiska modellen.

Mätpunkter i studie 301 och 303	Avhoppsfrekvens	Kumulativ andel patienter kvar på behandling
Baslinje	0 %	100 %
Månad 1	4 %	96 %
Månad 3	5 %	91 %
Månad 6	0 %	91 %
Månad 9	2 %	90 %
Månad 12	8 %	82 %

Avhoppsfrekvensen implementeras endast för patienter som behandlas med Quviviq och som antas ha livskvalitetsvikter och kostnader förknippade med ingen behandling när de avbryter behandling med Quviviq. Inga patienter antas avbryta behandling i ingen behandling-armen.

Företaget antar att avbrotten sker i mitten av mätperioderna och den uppskattade livskvalitetsvikten för perioden baseras på genomsnittet av livskvalitetsvikten i början och i slutet av mätperioden. Gällande läkemedelskostnaden antar företaget att kostnaden uppstår i början och räknas för hela mätperioden. Således kan en patient avbryta behandling med Quviviq mitt i en mätperiod men läkemedelskostnaden beräknas för hela perioden.

TLV:s diskussion

TLV noterar att så som företaget har modellerat går det inte att avgöra hur många i respektive arm som har uppnått en klinisk relevant förbättring (minskning med minst 6 ISI-poäng från baslinjen) eftersom det bara är medelvärden av ISI-poängen vid de olika mätpunkterna som modelleras.

På grund av avsaknaden av kopplingen av de primära och sekundära utfallsmåtten till EQ-5D livskvalitetsvikter mappar företaget det explorativa utfallsmåttet ISI-poäng till EQ-5D-livskvalitetsvikter. TLV anser att mappning av ISI-poäng till EQ-5D-livskvalitetsvikter är rimligt.

TLV konstaterar att ett patientrapporterat utfallsmått kan medföra osäkerhet avseende behandlingens effekt eftersom det bygger på subjektiva bedömningar av patienternas upplevelser. Vidare konstaterar TLV att ett explorativt utfallsmått medför en högre osäkerhet gällande behandlingseffekten eftersom det, till skillnad från hypotesdriven forskning, inte har samma krav på att uppnå tillräcklig statistisk styrka eller signifikans. TLV konstaterar dock att resultaten för utfallsmåttet, förändring av ISI-poäng i de kliniska studierna, är i linje med resultaten från de primära och sekundära utfallsmåtten. Detta minskar osäkerheten avseende behandlingseffekten för detta utfallsmått.

TLV:s kliniska expert uppger att han inte använder skattningsinstrument ISI i klinisk praxis, men att han använder klinisk anamnes (bedömning) med fokus på dagtrötthet, funktionsförmåga och upplevd sömnkvalitet och sömntid. TLV anser att bedömningen fokuserar på liknande aspekter som de delar som ingår i enkäten för ISI-poäng. Mot bakgrund av detta anser TLV att det är rimligt att företaget använder förändring av ISI-poäng i den hälsoekonomiska analysen för att avgöra om patienter förbättrar sin insomni.

TLV anser att företagets scenarioanalys, där behandlingsavhopp och kassation inkluderas, bättre speglar användandet av Quviviq i klinisk praxis. Detta eftersom kassation sannolikt kommer att förekomma när patienter avbryter behandling innan de har förbrukat allt läkemedel de hämtat ut. Vidare är inkludering av kostnader för kassation även en metod för att ta hänsyn till att patienter som förlorar respons av behandling inte avbryter behandling direkt. Eftersom respons är baserad på patientens subjektiva självskattning (med instrumentet ISI-poäng) finns det en osäkerhet att patienter med otillräcklig behandlingseffekt fortsätter behandlas.

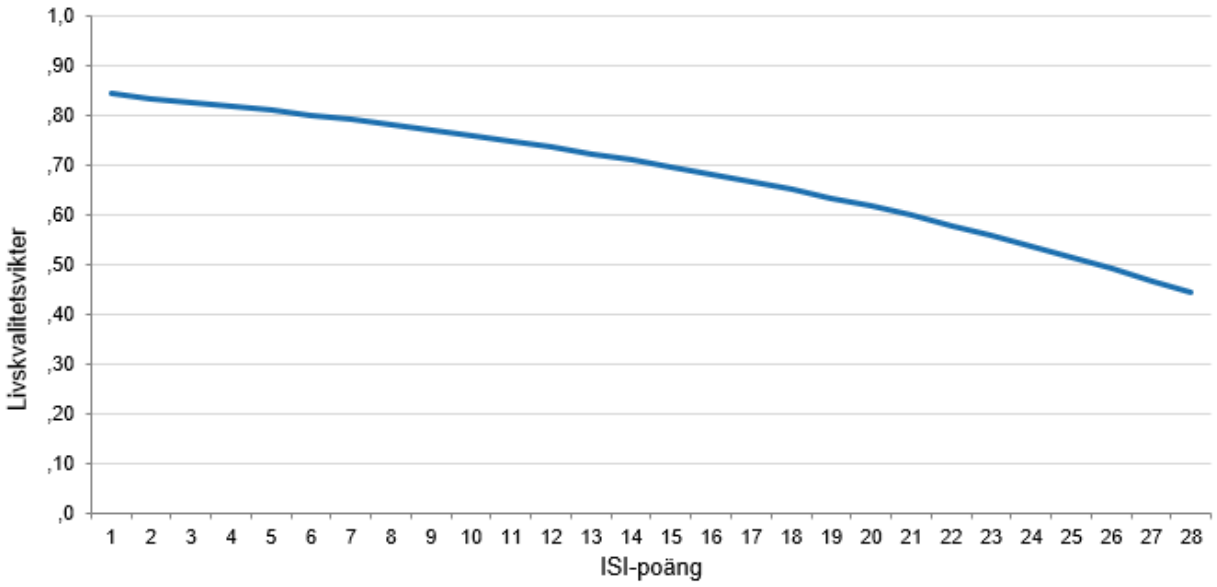
TLV anser att behandlingsavhopp bör beaktas i den hälsoekonomiska analysen och att dessa ska baseras på avhopp från de kliniska studierna. Dock anser TLV att det är osäkert i vilken utsträckning den hälsoekonomiska analysen i TLV:s grundscenario återspeglar användningen av Quviviq i klinisk praxis med avseende på hur stor andel som avbryter behandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att företaget använder det explorativa effektmåttet ISI-poäng för att avgöra om patienter förbättrar sin insomni eftersom detta mått kan mappas till livskvalitetsvikter och resultatet från detta effektmått är i linje med resultaten från de primära och sekundära effektmåtten. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att det är rimligt att företaget använder förändring av ISI-poäng i den hälsoekonomiska analysen för att avgöra om patienter förbättrar sin livskvalitet.

TLV bedömer, till skillnad från företaget, att det är rimligt att ta hänsyn till behandlingsavhopp och kassation av läkemedel för att bättre spegla användandet av Quviviq i klinisk praxis.

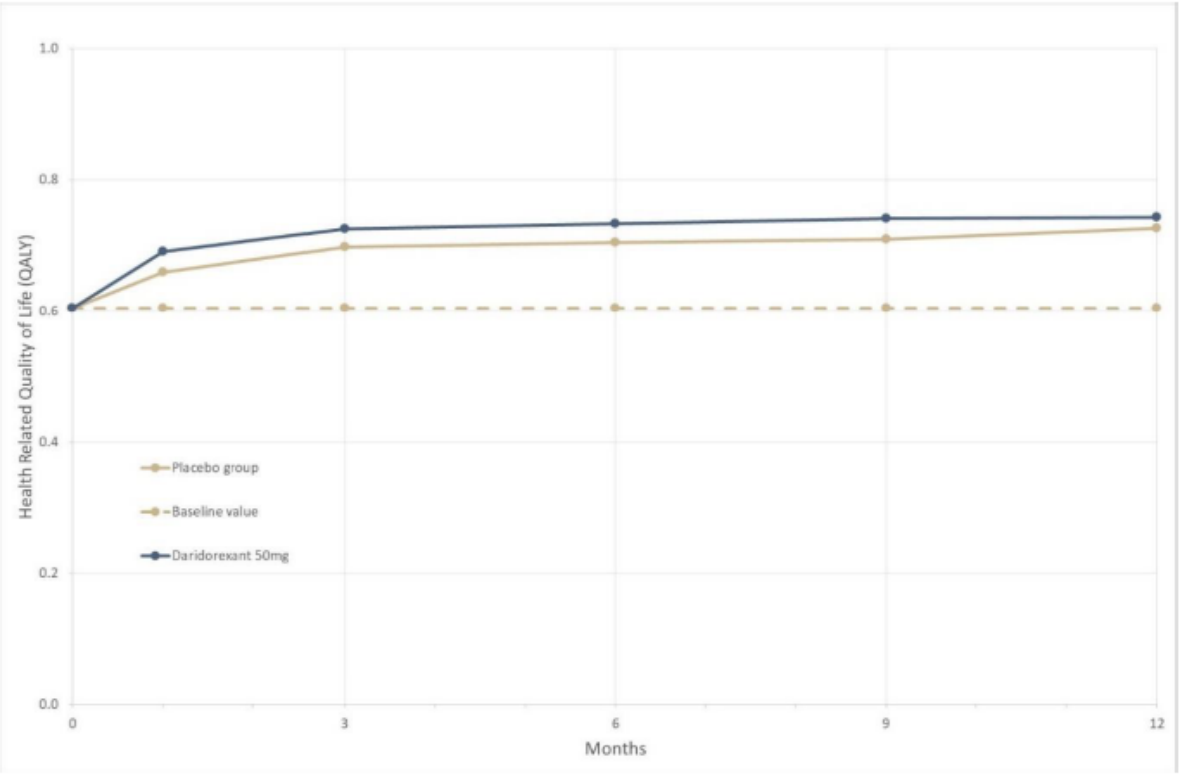
7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget antar att en minskning av ISI-poäng leder till en förbättrad livskvalitet. I avsaknad av uppmätta livskvalitetsvikter från de kliniska studierna utgår företaget från en mappningsalgoritm för att uppskatta EQ-5D-livskvalitetsvikter utifrån de uppmätta ISI-poängen. Mappningsalgoritmen utgår från datakällan NHWS som finns publicerad i en artikel av Chalet et al. (2023) [34]. Livskvalitetsvikterna i förhållande till ISI-poäng redovisas i Figur 3. I företagets analys antas patienter vid baslinjen ha en ISI-poäng på 19,21, vilket motsvarar en livskvalitetsvikt på cirka 0,61.



Figur 3. Uppskattade livskvalitetsvikter i förhållande till ISI-poäng som tillämpas i företagets grundscenario (mappning baserad på NHWS-data från Chalet et al. 2023 [34]).

I Figur 4 illustreras livskvalitetsvikterna mappat från ISI-poäng i respektive arm vid de olika mätpunkterna i studien.



Figur 4. Livskvalitetsvikter mappat från ISI-poäng i respektive arm för samtliga månader under modellens tidshorisont (12 månader).

Biverkningar
Företaget menar att biverkningar har en försumbar inverkan på livskvaliteten och inkluderar inte livskvalitetsavdrag förknippade med biverkningar i den hälsoekonomiska analysen.

TLV:s diskussion
TLV anser att det är rimligt att anta att kronisk insomni påverkar patienters livskvalitet, samt att förbättringar i ISI-poäng förbättrar livskvalitet. Eftersom livskvalitetsvikterna inte är direkt uppmätta i de kliniska studierna 301 och 303 anser TLV att det är rimligt att utgå från livskvalitetsvikter uppskattade utifrån en mappningsalgoritm. TLV anser dock att det finns en viss osäkerhet i hur överförbara data från patienter i NHWS-datakällan, som mappningsalgoritmen i TLV:s grundscenario baseras på, är på de patienter som ingår i den kliniska studien. Detta eftersom patienterna i NHWS-datakällan i genomsnitt var 46 år och hade ISI-poäng på 12,12 ± 5,32 medan patienterna i den kliniska studien i genomsnitt var 55 år och hade i genomsnitt cirka 19 i ISI-poäng vid baslinjen.

Företaget har uppgett en annan publicerad algoritm Gu et al. (2011) [35] för att mappa ISI-poäng till EQ-5D-livskvalitetsvikter. Denna mappningsalgoritm begränsas av att den enbart utgår från en amerikansk patientpopulation och bristen på justering för samsjuklighet. TLV undersöker påverkan av att tillämpa denna mappningsalgoritm i en känslighetsanalys. Mappningsalgoritmen i Chalet et al. (2023) [34] justerar för samsjuklighet och utgår från en patientpopulation baserat på patienter från flera europeiska länder och av den anledningen anser TLV att den mappningen är mindre osäker. En figur av uppskattade livskvalitetsvikter i förhållande till ISI-poäng från Gu et al. (2011) [35] presenteras i Bilaga 1.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att anta att kronisk insomni påverkar patienters livskvalitet, samt att förbättringar i ISI-poäng förbättrar livskvaliteten. I avsaknad av uppmätta livskvalitetsvikter bedömer TLV att mappning av livskvalitetsvikter från uppmätta ISI-poäng är ett rimligt tillvägagångsätt för att uppskatta livskvalitetspåverkan vid behandling med Quviviq. TLV justerar ISI-poängen och således livskvalitetsvikterna i känslighetsanalyser.

TLV bedömer att livskvalitetsavdrag för biverkningar förknippade med Quviviq bör beaktas i den hälsoekonomiska analysen och inkluderar därför dessa i TLVs grundscenario.

7.3 Kostnader

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Quviviq är 627,00 kronor (AUP) för en förpackning med 30 tabletter i styrkorna 25 mg och 50 mg. Rekommenderad dosering enligt produktresumén är en tablett dagligen. Detta motsvarar en läkemedelskostnad på cirka 7 629 kronor per patient och år, se Tabell 7.

Tabell 7. Läkemedelskostnader för Quviviq, AUP, SEK.

Produkt	Pris per förpackning (AUP)	Styrka	Förp.stl.	Rekommenderad dosering	Pris per tablett	Läkemedelskostnad per patient och år*
Quviviq (daridorexant)	627,00 kr	25 mg	30 tabletter	En tablett per dag	20,90 kr	7 628,50 kr
	627,00 kr	50 mg	30 tabletter	En tablett per dag	20,90 kr	7 628,50 kr

*Ett år motsvarar 365 dagar

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

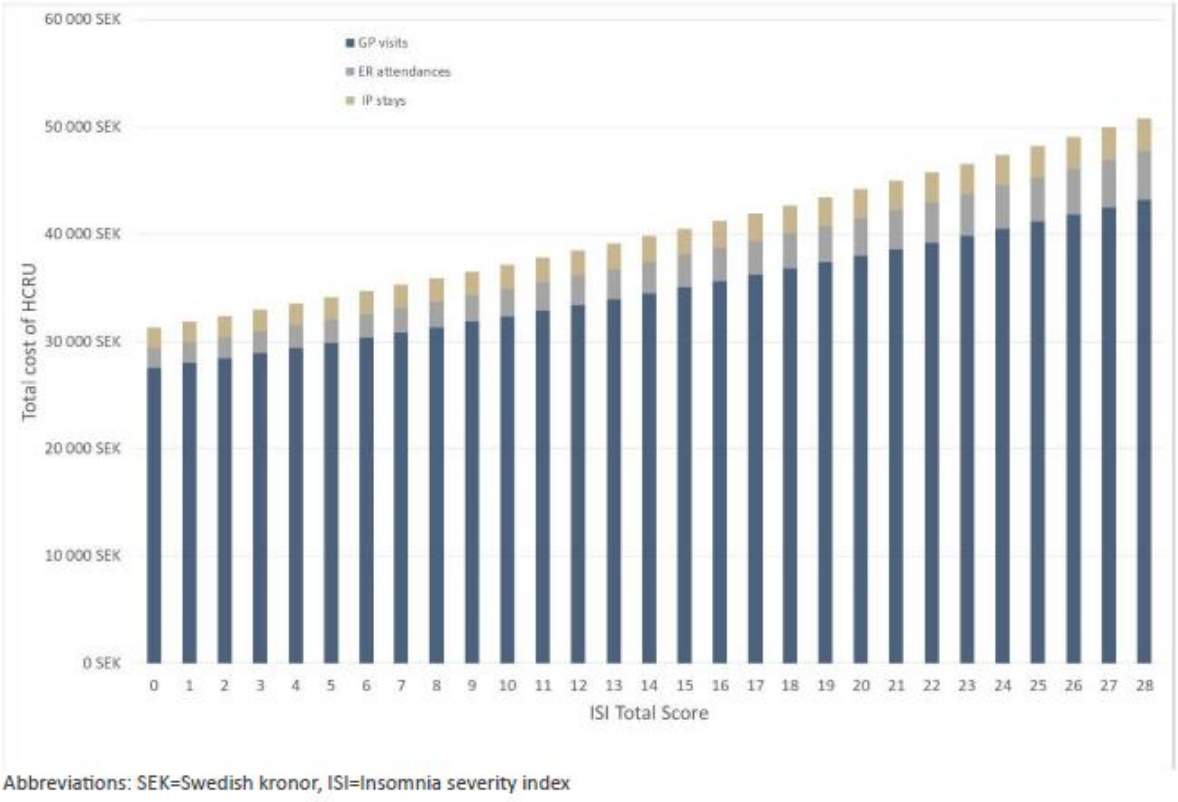
Företaget inkluderar kostnader för öppenvårdsbesök (Somatik), akutvårdsbesök och sjukhusinläggning för både patienter som behandlas med Quviviq och patienter som får ingen behandling. För att uppskatta resursutnyttjandet utgår företaget från källan Chalet et al. (2024) som är baserad på NHWS-data där sambandet mellan ISI-poäng och resursutnyttjande för primärvårdsbesök, akutvårdsbesök och sjukhusinläggning estimeras [36].

Enhetskostnaden som tillämpas för varje vårdresurs hämtas från Södra sjukvårdsregionens prislista 2024 och redovisas i Tabell 8. Företaget inkluderar inga vårdkostnader eller resursutnyttjande för öppenvårdsbesök.

Tabell 8. Enhetskostnader per vårdresurs.

Vårdresurs	Enhetskostnad (SEK)	Källa
Primärvårdsbesök	4 223 kr	Prislista södrasjukvårdsregionen 2024, Priser NordDRG CC Öppen vård Läkarbesök (Somatik), Läk sömnbesvär O [37]
Läkarbesök på akutmottagning	5 997 kr	Prislista södrasjukvårdsregionen 2024, BLÄK10 Läkarbesök, akutmottagning [37]
Slutenvård per dag	11 543 kr	Prislista södrasjukvårdsregionen 2024, Akutsjukvård och internmedicin, Sluten vård VARDDAGMAV Omvårdnadsdag, akutvårdsavdelning [37]

I Figur 5 illustreras den förväntade sjukvårdskostnaden för varje kategori av resursutnyttjande (GP=Primärvårdsbesök; ER=Akutvårdsbesök; IP=Sjukhusinläggning). Figuren visar att ju högre ISI-poäng desto högre vårdkostnader för respektive kategori av resursutnyttjande.



Figur 5. Vårdkostnader vid olika ISI-poäng.

7.3.3 Övriga direkta kostnader

Kostnader för biverkningar
Företaget menar att biverkningar har en försumbar inverkan på patientkostnaden och exkluderas därför i företagets grundscenario.

TLV:s diskussion
Företaget antar att patienter med ett högre ISI-poäng, och således en svårare grad av insomni, har ett högre antal vårdsbesök än patienter som inte har insomni. Företaget baserar detta antagande på resultaten i studien Chalet et al. (2024) [36]. Resultaten visar att det inte var någon signifikant skillnad mellan patienter med insomni och patienter utan insomni gällande antal sjukhusinläggningar. TLV kan således konstatera att företaget inte har visat att det finns ett samband mellan ISI-poäng och antal sjukhusinläggningar för patienter diagnostiserade med insomni.

TLV:s kliniska expert uppger att, för patienter med kronisk insomni, utgör primärvårdsbesök 80 procent av vårdbesöken och vårdbesök inom specialistsomatik och/eller specialistpsykiatri utgör 20 procent. Experten menar att de flesta besök inte kommer att handla om den kroniska insomni utan oftare om det komorbida tillståndet. Företaget har inte tagit hänsyn till resursutnyttjande och kostnader för öppenvårdsbesök i sin analys och således kan TLV inte lägga till den kostnaden i TLV:s grundscenario. Mot bakgrund av att experten anger att patienter med kronisk insomni främst vårdas inom primärvård och öppenvård anser TLV att en förbättring i ISI-poäng inte borde påverka antalet akutvårdsbesök.

TLV:s kliniska expert uppger att cirka 80 procent av patienterna med kronisk insomni också har komorbida tillstånd. Om det komorbida tillståndet beror på insomnin, skulle en förbättring av insomnin kunna minska antal vårdbesök för insomnin men också ett minskat antal vårdbesök relaterade till det komorbida tillståndet. TLVs expert anger att somatiska tillstånd

oftast inte beror på insomnin och således kommer troligtvis inte vårdbesöken avseende dessa att minska. Däremot bör vårdbesök relaterade till viss psykiatrisk ohälsa (lindrigare ångest, nedstämdhet och stressrelaterade tillstånd) att minska enligt experten, eftersom det är känt att en dålig sömn försämrar dessa tillstånd och förstärker det subjektiva lidandet, vilket leder till att patienten söker vård. Experten uppger dock att det är mycket svårt att kvantifiera hur mycket färre vårdbesök det kan bli. TLV anser således att det är osäkert huruvida behandling med Quviviq kommer leda till färre vårdbesök kopplade till det komorbida tillståndet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det inte är visat att det finns ett statistiskt säkerställt samband mellan ISI-poäng och antal sjukhusinläggningar för patienter diagnostiserade med insomni. Eftersom vårdbesöken enligt experten sker inom primär- och öppenvård, är det osäkert om en förbättring av insomnin skulle leda till ett minskat antal akutvårdbesök. Baserat på denna osäkerhet väljer TLV ett konservativt antagande, vilket innebär att TLV inte förutsätter något samband mellan förbättring av insomnin och minskat antal akutvårdsbesök. TLV tar därför inte hänsyn till vårdkostnader och resursutnyttjande gällande akutvårdsbesök och sjukhusinläggning i sitt grundscenario.

TLV bedömer att företaget har överskattat kostnaden för primärvårdsbesök eftersom företaget har antagit en högre kostnad, för ett så kallat öppenvårdsbesök i sitt grundscenario. TLV utgår i stället från kostnaden för ett primärvårdsbesök i sitt grundscenario.

Det finns patienter med nedsatt leverfunktion samt patienter med samtidig användning av CYP3A4-hämmare som har behov av Quviviq i styrkan 25 mg. Vidare bedömer TLV att risken för att ett större antal insomnipatienter, utan nedsatt leverfunktion kommer att ta två tabletter av styrkan 25 mg i stället för en tablett av styrkan 50 mg dagligen är låg.

Slutligen bedömer TLV att kostnader för biverkningar förknippade med Quviviq bör beaktas i den hälsoekonomiska analysen och inkluderas därför i TLVs grundscenario.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk analys som baseras på en ”de novo economic” modell som studerar vuxna patienter med kronisk insomni sedan minst tre månader, där symtomen har en betydande påverkan på funktionsnivån dagtid när KBT-insomni (KBT-i) har prövats men gett otillräcklig effekt, inte är lämpligt eller inte finns tillgängligt och när insomniläkemedel godkända för korttidsanvändning har prövats och fortsatt behandling med dessa inte bedöms vara lämplig.

Enligt företaget skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 239 300 kronor för vuxna patienter med kronisk insomni sedan minst tre månader, där symtomen har en betydande påverkan på funktionsnivån dagtid när KBT-insomni (KBT-i) har prövats men gett otillräcklig effekt, inte är lämpligt eller inte finns tillgängligt och när insomniläkemedel godkända för korttidsanvändning har prövats och fortsatt behandling med dessa inte bedöms vara lämplig.

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 300 500 kronor. I TLV:s känslighetsanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till mellan 163 400 kronor och 909 900 kronor.

Företagets grundscenario redovisas i avsnitt 8.1.2 och företagets känslighetsanalyser i avsnitt 8.1.3.

TLV:s grundscenario redovisas i avsnitt 8.2.2 och känslighetsanalyserna i stycke 8.2.3.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Tidshorisonten är tolv månader
- Inga patienter avbryter behandling med Quviviq
- För att uppskatta livskvalitetsvikter utgår företaget från en mappningsfunktion baserad på NHWS-data
- Patienter vid baslinjen har i genomsnitt cirka 19 ISI-poäng vilket motsvarar en livskvalitetsvikt på cirka 0,61
- Inga kostnader eller livskvalitetsavdrag för biverkningar
- Patienter med högre ISI-poäng antas utnyttja mer sjukvårdsresurser, i form av primärvårdsbesök, akutvårdsbesök och sjukhusinläggning, jämfört med patienter med lägre ISI-poäng
- För att uppskatta vårdkostnader för primärvårdsbesök utgår företaget från en kostnad för öppenvårdsbesök

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Resultatet i företagets grundscenario presenteras i Tabell 9. I företagets grundscenario uppskattas kostnaden för behandling med Quviviq vara cirka 6 300 kronor högre än jämförelsealternativet och resultera i 0,026 kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) över modellens tidsperspektiv. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 239 300 kronor för Quviviq jämfört med ingen behandling.

Tabell 9. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Quviviq	Ingen behandling	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	*7 629 kr*	*0 kr*	*7 629 kr*
Övriga sjukvårdskostnader	*38 431 kr*	*39 756 kr*	*-1 325 kr*

Primärvårdsbesök	*33 388 kr*	*34 456 kr*	*-1 068 kr*
Akutvårdsbesök	*2 704 kr*	*2 879 kr*	*-175 kr*
Sjukhusinläggning	*2 341 kr*	*2 421 kr*	*-81 kr*
Kostnader, totalt	46 060 kr	39 756 kr	6 304 kr
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	**0,725**	**0,699**	**0,026**
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			**239 295 kr**

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört känslighetsanalyser där en parameter i taget ändras. Företagets scenarioanalys, där företaget antar att en del av patienterna kommer att avbryta behandling med Quviviq, används som utgångspunkt för företagets känslighetsanalyser.

Resultatet från företagets känslighetsanalyser presenteras i Tabell 10. Den parameter som har störst påverkan på resultatet är relaterade till ISI-poängens påverkan på antalet primärvårdsbesök.

Tabell 10. Företagets känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		**Skillnad i kostnader**	**Skillnad i QALYs**	**Kostnad/QALY**
Grundscenario		5 841 kr	0,024	245 855 kr
Kostnad för primärvårdsbesök (4 223 kr)	4 215 kr	5 843 kr	0,024	245 930 kr
	4 231 kr	5 840 kr	0,024	245 780 kr
Kostnad för akutvårdsbesök (5 997 kr)	5 986 kr	5 842 kr	0,024	245 867 kr
	6 008 kr	5 841 kr	0,024	245 843 kr
Kostnad för sjukhusinläggning (11 543 kr)	11 522 kr	5 842 kr	0,024	245 861 kr
	11 564 kr	5 841 kr	0,024	245 849 kr
ISI-poäng påverkan på antal primärvårdsbesök (0,016)	ISI-poäng mindre påverkan på antal primärvårdsbesök (0,007)	6 568 kr	0,024	276 417 kr
	ISI-poäng större påverkan på antal primärvårdsbesök (0,025)	4 249 kr	0,024	178 850 kr
ISI-poäng påverkan på antal akutvårdsbesök (0,032)	ISI-poäng mindre påverkan på antal akutvårdsbesök (0,006)	5 992 kr	0,024	252 180 kr
	ISI-poäng större påverkan på antal akutvårdsbesök (0,058)	4 852 kr	0,024	204 206 kr
ISI-poäng påverkan på antal sjukhusinläggningar (0,017)	ISI-poäng mindre påverkan på antal sjukhusinläggningar (-0,014)	5 925 kr	0,024	249 382 kr
	ISI-poäng större påverkan på antal sjukhusinläggningar (0,048)	4 807 kr	0,024	202 294 kr
Behandlingsavhopp vid månad 1, 3, 6, 9, 12 (4%, 5%, 0%, 2%, 8%)	Lägre andel behandlingsavhopp	6 311 kr	0,026	240 523 kr
	Högre andel behandlingsavhopp	5 669 kr	0,023	249 321 kr
Skillnad i ISI-poäng vid baslinjen, månad 1, 3, 6, 9, 12 (punktestimaten i båda armarna)	Nedre gränsen för konfidensintervallet (KI) i båda armarnaLägre skillnad i ISI-poäng mellan armarna	6 116 kr	0,018	343 214 kr
	Övre gräns för KI i båda armarna-Högre skillnad i ISI-poäng mellan armarna	5 557 kr	0,030	182 552 kr

Quviviq: 19,2; 14,3; 11,9; 11,3; 10,7; 10,5 Ingen behandling: 19,2; 16,1, 13,9; 13,5; 13,1; 11,9ISI-poäng*				

8.2 TLV:s grundscenario

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

De antaganden som skiljer TLV:s grundscenario från företagets är följande:

- Antal patienter som antas avbryta behandling med Quviviq baseras på avhoppsfrekvensen från de kliniska studierna 301 och 303
- Antal patienter med biverkningar baseras på de kliniska studierna 301 och 303 för patienter som behandlas med Quviviq och kostnader och livskvalitetsavdrag för dessa inkluderas
- Enhetskostnaden för primärvårdsbesök justeras ned till 1 987 kronor
- Behandlingseffekten av Quviviq (minskning av ISI-poäng) antas inte ha en påverkan på akutvårdsbesök och sjukhusinläggningar

8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

Resultatet i TLV:s grundscenario för patienter med kronisk insomni, baserad på justerade parametrar enligt ovan, presenteras i Tabell 11. I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 300 500 kronor.

Tabell 11. Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Quviviq	Ingen behandling	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	*6 085 kr*	*0 kr*	*6 085 kr*
Övriga sjukvårdskostnader	*15 843 kr*	*16 212 kr*	*-369 kr*
Primärvårdsbesök	*15 843 kr*	*16 212 kr*	*-369 kr*
Akutvårdsbesök	*0 kr*	*0 kr*	*0 kr*
Sjukhusinläggning	*0 kr*	*0 kr*	*0 kr*
Kostnader, totalt	21 928	16 212 kr	5 716 kr
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	0,718	0,699	**0,019**
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			**300 490 kr**

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV redovisar deterministiska känslighetsanalyser där en eller flera parametrar i taget har varierats, se Tabell 12. Känslighetsanalyserna visar att parametrarna med störst betydelse för resultatet är behandlingseffekten av Quviviq, det vill säga förändring av ISI-poäng från baslinjen.

För att undersöka ISI-poängens påverkan på resultatet justerar TLV punktestimaten för ISI-poäng till antingen de lägsta eller högsta värdena i konfidensintervallet. Kostnaden per vunnet

QALY ökar till mellan 557 500 kronor och 909 900 kronor när skillnaden mellan armarna antas vara mindre vilket innebär att livskvalitetsvinsten minskar av att behandlas med Quviviq jämfört med ingen behandling. Kostnaden per vunnet QALY minskar i stället till mellan 163 400 kronor och 197 900 kronor när skillnaden mellan armarna antas vara större. Således konstaterar TLV att kostnaden per vunnet QALY är beroende av skillnader i ISI-poäng mellan Quviviq och ingen behandling. I övriga känslighetsanalyser är kostnaden per vunnet QALY högre än vad TLV vanligtvis accepterar för tillstånd med låg svårighetsgrad.

Tabell 12. TLV:s känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		**Skillnad kostnader (+/-)**	**Skillnad QALYs (+/-)**	**Kostnad/QALY**
Grundscenario		5 716 kr	0,019	300 490 kr
Behandlingsavhopp (baserat på studie 301 och 303)	Avhoppsfrekvens baserad på 301 (lägre avhoppsfrekvens)	6 408 kr	0,023	284 191 kr
	Avhoppsfrekvens baserad på 303 (högre avhoppsfrekvens)	5 238 kr	0,017	304 430 kr
Företagets mappningsalgoritm (Chalet et al. (2023))	Gu et al. (2011)	5 716 kr	0,018	319 229 kr
ISI-poäng vid baslinjen, månad 1, 3, 6, 9, 12 (punktestimaten i båda armarna) Quviviq: 19,2; 14,3; 11,9; 11,3; 10,7; 10,5 Ingen behandling: 19,2; 16,0, 13,9; 13,5; 13,1; 11,9	Quviviq: punktestimat Ingen behandling: nedre gräns för konfidensintervallet (KI) 19,2; 15,5; 13,3; 11,6; 11,1; 9,9	5 956 kr	0,007	909 926 kr
	Quviviq: punktestimat, Ingen behandling: övre gräns för KI 19,2; 16,6; 14,6; 15,4; 15,1; 13,8	5 456 kr	0,033	163 353 kr
	Ingen behandling: punktestimat Quviviq: nedre gränsen för KI 19,2; 13,7; 11,3; 10,1; 9,4; 9,2	5 539 kr	0,028	197 886 kr
	Ingen behandling: punktestimat Quviviq: övre gränsen för KI 19,2; 14,8; 12,6; 12,5; 11,9; 11,8	5 883 kr	0,011	557 525 kr
Antal primärvårdsbesök (punktestimat: 0,016)	ISI-poäng mindre påverkan på antal primärvårdsbesök (punktestimat: 0,007)	5 988 kr	0,019	307 381 kr
	ISI-poäng större påverkan på antal primärvårdsbesök (punktestimat: 0,025)	5 098 kr	0,019	261 702 kr

8.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspegling av förväntad användning i klinisk praxis	*Medelhög*	TLV konstaterar att modellen inte inkluderar olika hälsostadier utan endast medelvärden av de uppmätta ISI-poängen vid de olika mätpunkterna i den kliniska studien. Det är därför osäkert i vilken utsträckning resultaten skulle påverkas om flera hälsostadier hade inkluderats i modellen.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Behandlingseffekt	*Hög*	Kostnaden per vunnet QALY är beroende av skillnader i ISI-poäng mellan Quviviq och ingen behandling och varierar mellan 163 000 och 910 000 kronor när ISI-poängen varieras, det vill säga när skillnaden i behandlingseffekt avseende ISI-poäng mellan armarna minskar och ökar.
ii) Livskvalitetsvikter	*Hög*	Mot bakgrund av att livskvalitetsvikterna i modellen mappas från ISI-poäng till EQ-5D, och inte är direkt uppmätta i de kliniska studierna 301 och 303, samt att förändring i ISI-poäng är ett explorativt och patientrapporterat effektmått bedömer TLV att de uppskattade livskvalitetsvikterna är osäkra.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	*Hög*	Hög osäkerhet kring uppskattat resultat i TLV:s grundscenario på grund av osäkerhet kopplat till behandlingseffekten av Quviviq.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 300 500 kronor för vuxna patienter med kronisk insomni sedan minst tre månader, där symtomen har en betydande påverkan på funktionsnivån dagtid när KBT-insomni (KBT-i) har prövats men gett otillräcklig effekt, inte är lämpligt eller inte finns tillgängligt och när insomniläkemedel godkända för korttidsanvändning har prövats och fortsatt behandling med dessa inte bedöms vara lämplig.

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är hög. Detta beror främst på osäkerheten kopplat till behandlingseffekten av Quviviq. Kostnaden per vunnet QALY är beroende av skillnader i ISI-poäng mellan Quviviq och ingen behandling och varierar stort när ISI-poängen varieras, det vill säga när skillnaden i behandlingseffekt avseende ISI-poäng mellan armarna minskar och ökar. Mot bakgrund av att livskvalitetsvikterna i modellen mappas från ISI-poäng till EQ-5D, och inte är direkt uppmätta i de kliniska studierna 301 och 303, samt att förändring i ISI-poäng är ett explorativt och patientrapporterat effektmått bedömer TLV att de uppskattade livskvalitetsvikterna är osäkra.

I känslighetsanalyser har skillnaderna mellan armarna ökats och minskat för att undersöka behandlingseffektens påverkan på kostnaden per vunnet QALY. Resultaten från TLV:s känslighetsanalyser visar att förändring av ISI-poäng från baslinjen har en stor påverkan på resultatet.

Kostnaden för behandling med Quviviq är högre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med låg svårighetsgrad.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att kostnaderna för användning av Quviviq avsett för vuxna med insomni sedan minst tre månader där symtomen har en betydande påverkan på

funktionsnivån dagtid för patienter med kronisk insomni inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte är uppfyllda. Förslaget till beslut blir därför avslag.

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] Viss.nu. "Insomni hos vuxna." https://viss.nu/kunskapsstod/vardprogram/insomni-hos-vuxna]. (accessed 15 November 2024.

[2] S. b. f. m. u. (SBU), "Behandling av sömnbesvär hos vuxna. En systematisk litteraturöversikt.; SBU-rapport nr 199.," 2010.

[3] Internetmedicin. "Sömnstörningar." https://www.internetmedicin.se/psykiatri/somnstorningar (accessed 15 November 2024.

[4] B. J. Mallon L, Akerstedt T, Hetta J., "Insomnia in sweden: a population-based survey. ," *Sleep Disord. ,* 2014, doi: 10.1155/2014/843126.

[5] Läkemedelsverket. "Sömnstörningar." https://old.lakemedelsboken.se/kapitel/psykiatri/somnstorningar.html (accessed 15 November 2024.

[6] 1177. "Sömnstörning, palliativ vård." https://vardpersonal.1177.se/kunskapsstod/kliniska-kunskapsstod/somnstorning-palliativ-vard/?selectionCode=profession_primarvard (accessed 15 November 2024.

[7] B. J. Mallon L, Hetta J. , "Relationship between insomnia, depression, and mortality: a 12-year follow-up of older adults in the community. ," *Int Psychogeriatr,* vol. 12, no. 3, pp. 295-306, 2000, doi: 10.1017/s1041610200006414.

[8] B. J. Mallon L, Hetta J., "Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population.," *J Intern Med.,* vol. 251, no. 3, pp. 207-16, 2002 doi: 10.1046/j.1365-2796.2002.00941.x.

[9] B. J. Mallon L, Hetta J., "High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration: a 12-year follow-up study of a middle-aged population. ," *Diabetes Care,* vol. 28, no. 11, pp. 2762-7, 2005, doi: 10.2337/diacare.28.11.2762.

[10] I. K. Shireen Sindi, Lena Johansson, Johan Skoog, Linnea Sjöberg, Hui-Xin Wang, Boo Johansson, Laura Fratiglioni, Hilkka Soininen, Alina Solomon, Ingmar Skoog, Miia Kivipelto, "Sleep disturbances and dementia risk: A multicenter study," *Alzheimer's & Dementia,* vol. 14, no. 10, pp. 1235-1242, 2018.

[11] H. O. Hedström AK, Bellocco R, Ye W, Trolle LY, Åkerstedt T. , "Insomnia in the context of short sleep increases suicide risk.," *Sleep,* vol. 44, no. 4, 2021, doi: 10.1093/sleep/zsaa245. .

[12] A. T. Sawadogo W, "Insomnia symptoms and increased risk of all-cause mortality by age and sex.," *J Clin Sleep Med.,* vol. 20, no. 10, 2024, doi: 10.5664/jcsm.11200.

[13] G. G. Ge L, Tian J, Pan B, Chang Y, Chen Y, Li H, Zhang J, Li Y, Ling J, Yang K., "Insomnia and risk of mortality from all-cause, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies.," *Sleep Med Rev.,* vol. 48, 2019, doi: 10.1016/j.smrv.2019.101215.

[14] R. Stockholm. "Sömnstörningar." https://klokalistan.se/terapiomrade/psykiatri/somnstorningar.html (accessed 2024-11-22.

[15] R. Kronoberg. "Sömnstörning." https://www.regionkronoberg.se/vardgivare/vardriktlinjer/lakemedel/rekommenderade-lakemedel/rekommendation-barn/psykiatri/#tab-48473 (accessed 2024-11-22.

[16] R. Dalarna. "Sömnstörningar." https://www.regiondalarna.se/plus/vard/vard-och-behandling/lakemedel/lakemedelsbehandling-och-rekommendationer/terapirekommendationer-a-o/psykiatri/somnstorningar/ (accessed 2024-11-22.

[17] R. V. götaland. "Insomni." https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/sofia/ssn11800-2140136717-290/native/Insomni.pdf (accessed 2024-11-22.

[18] R. Halland. "Sömnstörningar." https://terapirek.regionhalland.se/terapirekommendationer/kapitel-19-psykiatri/smnstrningar/ (accessed 2024-11-22.

[19] R. Örebro. "Psykiatri, sömnläkemedel." https://vardgivare.regionorebrolan.se/siteassets/media/vardriktlinjer/lakemedelscentrum/rekommenderade-lakemedel/enskilda-kapitel/psykiatri.pdf (accessed 2024-11-22.
[20] R. Skåne. "Sömnstörning." https://vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/lakemedel/skanelistan-med-bakgrundsmaterial/psykiatri/somnstorning/ (accessed 2024-11-22.
[21] R. Östergötland. "Sömnsvårigheter." https://reklista.regionostergotland.se/app/omraden/psykiatri/somnsvarigheter (accessed 2024-11-22.
[22] R. Jönköping. "Sömn - Läkemedelsbehandling vid sömnstörningar." https://folkhalsaochsjukvard.rjl.se/dokument/evo/0e4a2fc7-e4be-476a-a5ce-f4ccf77c3759?pageId=104110&blockId=201864 (accessed 2024-11-22.
[23] R. Gotland. "Rekommenderade läkemedel Gotland 2024, Psykiatri, Sömnstörning." https://gotland.se/rg/samarbetswebb/for-utforare-inom-vard/lakemedel/rekommenderade-lakemedel-gotland-2024 (accessed 2024-11-22.
[24] R. J. Härjedalen. "Informationsblad från Läkemedelskommittén, Sömnläkemedel." https://www.regionjh.se/download/18.16225bf616efb9c5b8cbdf/1576650600362/J%C3%A4mtmedel%202019-04.pdf (accessed 2024-11-22.
[25] R. Norrbotten. "Psykiatri, Sömnstörning (insomni)." https://vardgivarwebben.norrbotten.se/sv/vardriktlinjer/lakemedel/rekommenderade-lakemedel/psykiatri/#accrdn-2900-Body (accessed 2024-11-22.
[26] R. Värmland. "Sömnsvårigheter." https://www.regionvarmland.se/rekommenderade-lakemedel/terapiomraden/psykiatri/somnsvarigheter (accessed 2024-11-22.
[27] E. C. Riemann D, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti CLA, Bastien C, Berzina N, Bjorvatn B, Dikeos D, Dolenc Groselj L, Ellis JG, Garcia-Borreguero D, Geoffroy PA, Gjerstad M, Gonçalves M, Hertenstein E, Hoedlmoser K, Hion T, Holzinger B, Janku K, Jansson-Fröjmark M, Järnefelt H, Jernelöv S, Jennum PJ, Khachatryan S, Krone L, Kyle SD, Lancee J, Leger D, Lupusor A, Marques DR, Nissen C, Palagini L, Paunio T, Perogamvros L, Pevernagie D, Schabus M, Shochat T, Szentkiralyi A, Van Someren E, van Straten A, Wichniak A, Verbraecken J, Spiegelhalder K., "The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023.," *J Sleep Res. 2023* vol. 32, no. 6, 2023, doi: 10.1111/jsr.14035. .
[28] Z. G. Dauvilliers Y, Fietze I, Mayleben D, Seboek Kinter D, Pain S, Hedner J. , "Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder. ," *Ann Neurol. ,* vol. 87 no. 3, pp. 347-356, 2020, doi: 10.1002/ana.25680.
[29] D. Y. Zammit G, Pain S, Sebök Kinter D, Mansour Y, Kunz D. , "Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist, in elderly subjects with insomnia disorder. ," *Neurology,* vol. 94, no. 21, 2020, doi: 10.1212/WNL.0000000000009475.
[30] M. D. Mignot E, Fietze I, Leger D, Zammit G, Bassetti CLA, Pain S, Kinter DS, Roth T; investigators. , "Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. ," *Lancet Neurol,* vol. 21, no. 2, pp. 125-139, 2022, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00436-1.
[31] D. R.-C. SG Williams, "Use of Daridorexant among patients with chronic insomnia: A retrospective observational analysis," *Journal of Clinical Medicine,* vol. 12, no. 9, 2023, doi: 10.3390/jcm12093240.
[32] A. G. Palagini L, Gurrieri R, Annuzzi E, Caruso V, Gambini M, Grenno G, Trivella M, Presta S, Miniati M, Pini S, Perugi G, Gemignani A. , "Early experience with the new DORA daridorexant in patients with insomnia disorder and comorbid mental disturbances: Results of a naturalistic study with 3 months follow-up.," *J Sleep Res.,* 2024, doi: 10.1111/jsr.14196.
[33] F. P. Mariana Fernandes, Nicola Biagio Mercuri & Claudio Liguori, "Daridorexant treatment for chronic insomnia: a real-world retrospective single-center study," *Neurol Sci.,* vol. 45, pp. 3443–3448, 2024, doi: https://doi.org/10.1007/s10072-024-07326-w.

[34] F. Chalet, Bujaroska, T., Germeni, E. et al. , "Mapping the Insomnia Severity Index Instrument to EQ-5D Health State Utilities: A United Kingdom Perspective. ," *PharmacoEconomics Open* vol. 7, pp. 149-161, 2023, doi: https://doi.org/10.1007/s41669-023-00388-0

[35] N. Y. Gu, Botteman, M.F., Ji, X. et al. , "Mapping of the Insomnia Severity Index and other sleep measures to EuroQol EQ-5D health state utilities.," *Health Qual Life Outcomes,* vol. 9, no. 119, 2011, doi: https://doi.org/10.1186/1477-7525-9-119.

[36] F. X. Chalet, Albanese, E., Egea Santaolalla, C., Ellis, J. G., Ferini-Strambi, L., Heidbreder, A., … Olopoenia, A. (2024). , "Epidemiology and burden of chronic insomnia disorder in Europe: an analysis of the 2020 National Health and Wellness Survey. ," *Journal of Medical Economics,* vol. 27, no. 1, pp. 1308–1319, 2024, doi: https://doi.org/10.1080/13696998.2024.2407631.

[37] S. r. Södra sjukvårdsregionen, "Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen," 2024. [Online]. Available: https://sodrasjukvardsregionen.se/download/regionala-priser-och-ersattningar-for-sodra-sjukvardsregionen-2024/?wpdmdl=39119&masterkey=_dsZLdx4Hohj2BiW366qwwdH5GErBTcS81MdewgPzdLThSyEWj7wDqYIAO1Iiu0-Xj8HXJmS732xPQbsBYdpet9AehXy-BUefe5Y8oXhH_w

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.

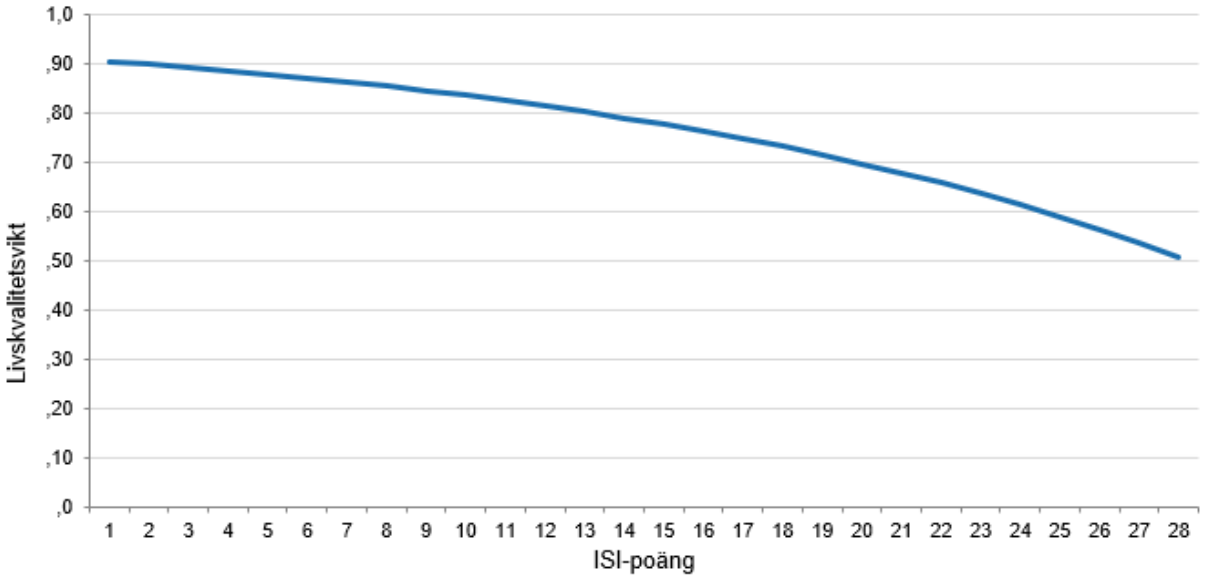
11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

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 – Livskvalitetsvikter i känslighetsanalyser

I Figur B2 nedan visas livskvalitetsvikter från mappningsalgoritmen av Gu et al. (2011).



Figur B2. Uppskattade livskvalitetsvikter i förhållande till ISI-poäng i modell II av Gu et al. (2011).