

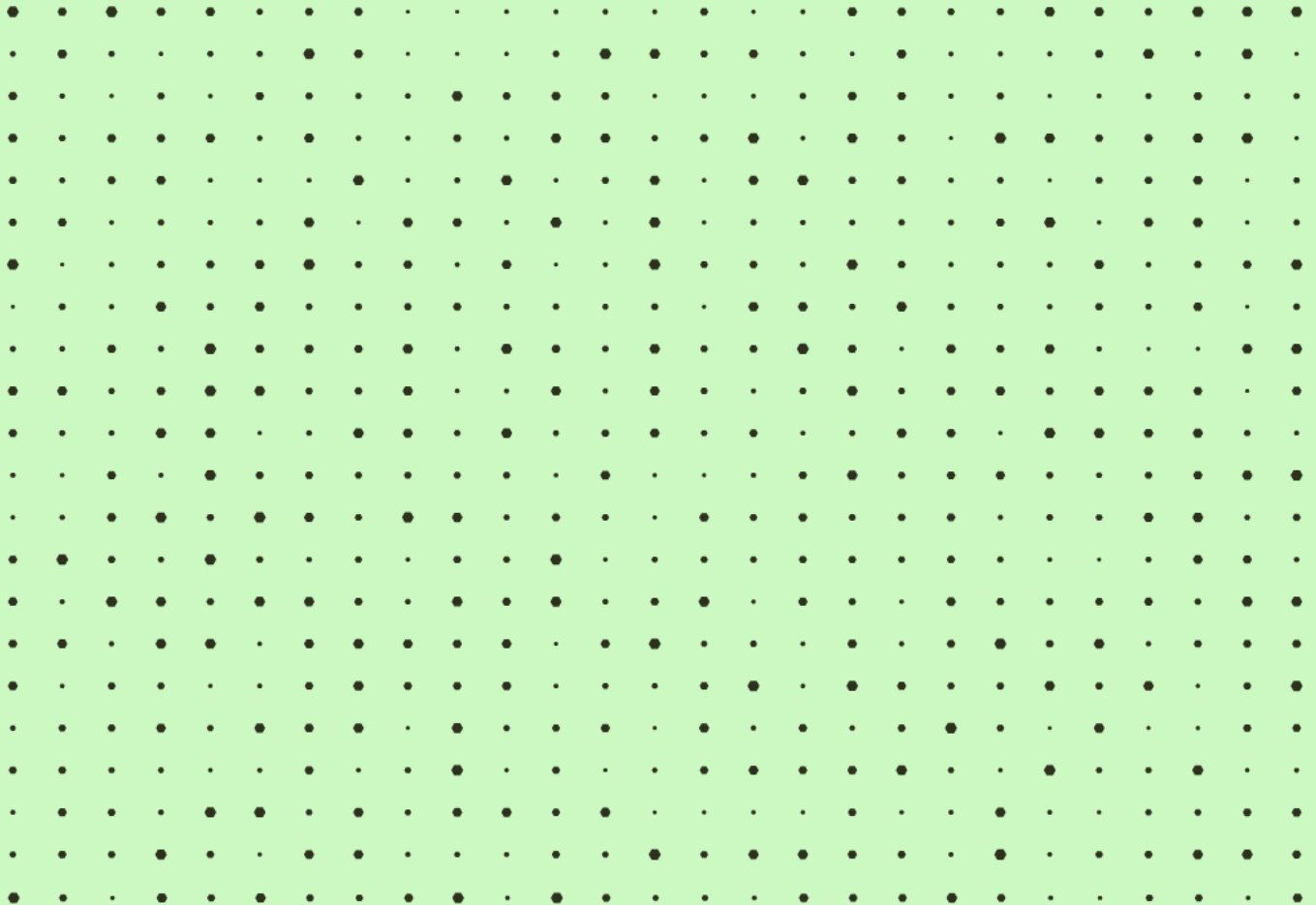
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Solriamfetol (Sunosi)

Til bedring av våkenhet og reduksjon av uttalt søvnighet på dagtid hos voksne pasienter med narkolepsi (med eller uten katapleksi).

ID2020_046

03.02.2025



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risikobalansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Sunosi (solriamfetol). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at solriamfetol har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pharmanovia A/S, EMAs vurderingsrapport fra MT prosessen, samt konsultasjon med medisinske fagekspertter om behandling av pasienter med narkolepsi.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2020_046 En metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) gjennomføres ved DMP, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, av solriamfetol (Sunosi) til bedring av våkenhet og reduksjon av uttalt søvnighet på dagtid hos voksne pasienter med narkolepsi (med eller uten katapleksi). Komparator skal være henholdsvis modafinil og pitolisant. Prisnotat utarbeides ved Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Pharmanovia A/S
Preparat	Sunosi
Virkestoff	Solriamfetol
ATC-kode	N06BA14
Aktuell indikasjon	Sunosi er indisert til bedring av våkenhet og reduksjon av uttalt søvnighet på dagtid hos voksne pasienter med narkolepsi (med eller uten katapleksi).
Virkningsmekanisme	Sentraltvirkende sympatomimetikum. Virkningsmekanismen har ikke blitt fullt utredet. Det er mulig at effekten medieres av legemiddelets aktivitet som dopamin- og noradrenalin-reoptakshemmer (DNRI). Halveringstiden for solriamfetol er ca 7,1 timer.
Dosering	Solriamfetol tabletter er tilgjengelig i styrkene 75 mg og 150 mg. Den anbefalte startdosen er 75 mg én gang daglig, etter oppvåkning. Hos pasienter med mer alvorlig grad av søvnighet, kan en startdose på 150 mg vurderes, hvis klinisk indisert. Avhengig av klinisk respons kan dosen titreres til et høyere nivå ved dobling av dosen med minst 3 dagers mellomrom, med en anbefalt maksimal døgndose på 150 mg én gang daglig. Narkolepsi er en kronisk sykdom. Behovet for fortsatt behandling og riktig dose bør vurderes regelmessig ved langtidsbehandling hos pasienter som får foreskrevet solriamfetol.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY analyse Nei <input checked="" type="checkbox"/>
Kommentar	Det var bestilt en kostnad-per-QALY analyse. DMP vurderer at det ikke er dokumentert mereffekt av solriamfetol sammenlignet med andre våkenstimulerende legemidler mot narkolepsi, og det er dermed ikke grunnlag for å gjøre kostnad-per-QALY analyse. DMP har isteden gjort en kostnadssammenligning. Se kapittel 1.1.3 for ytterligere forklaring.

Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
-----------------------------	---

Sykdom

Narkolepsi (med eller uten katapleksi)	
Om sykdommen	Narkolepsi er en kompleks hjernesykdom/nevrologisk søvnsykdom. Alle pasienter med narkolepsi har ekstrem søvnnighet (hypersomni) på dagtid i en eller annen form (excessive daytime sleepiness, EDS). Det skilles mellom narkolepsi type 1 med katapleksi som er kortvarige anfall med muskelsvakhet (NT1, ca 70 % av pasientene) og narkolepsi type 2 uten katapleksi (NT2).
Pasientgrunnlag i Norge	Det antas at 1000-2500 pasienter har narkolepsi i Norge. Det er usikkert hvor mange som har diagnosen.
Behandling i norsk klinisk praksis	God behandling krever en kombinasjon av både legemidler og livsstiltilpasninger. Behandlingen tilpasses individuelt, og monoterapi eller kombinasjonsbehandling med bl.a. modafinil eller andre sentralstimulerende legemidler, pitolisant, natriumoksybat og tricykliske antidepressiva kan være aktuelt.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av solriamfetol monoterapi ved narkolepsi er undersøkt i studiene TONES 2 og TONES 5. I studiene ble annen behandling som pasientene sto på ved screening, slik som natriumoksybat, pitolisant og modafinil, avsluttet før inklusjon. DMP vurderer at det er godt dokumentert at solriamfetol monoterapi har en klinisk relevant og positiv effekt på ønsket våkenhet på dagtid, målt ved en bedret ESS¹ score (pasientrapportert dagsøvnighet) og lengre søvnløstetid (MWT²). Effekten av solriamfetol på EDS er doseavhengig og pasientene som mottok høyeste markedsførte dose solriamfetol (150 mg) hadde best effekt.

Effekt og sikkerhet av solriamfetol vs. andre våkenstimulerende legemidler er ikke undersøkt i direkte sammenlignende studier. Pharmanovia la til grunn en antagelse om mereffekt mot komparator modafinil fra indirekte sammenligninger (ITC) i sin innleverte kostnad-nytte analyse. DMP mener dokumentasjonsgrunnlaget ikke tyder på at det er vesentlig effektforskjell på dagsøvnighet mellom behandlingene på gruppenivå, og har derfor ikke gått videre med en kostnad-per-QALY analyse, se omtale av usikkerhet i ITC nedenfor.

Narkolepsi er imidlertid en kompleks sykdom hvor pasientene har behov for individuelt tilpasset behandling, og pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av et legemiddel eller en legemiddelkombinasjon kan ha bedre effekt av et annet legemiddel/legemiddelkombinasjon. Medisinske fageksperter som DMP har konsultert beskriver store individuelle forskjeller i effekt og bivirkninger av de ulike narkolepsimedisinene slik at det er nødvendig å ha mange behandlingsalternativer tilgjengelig. Fagekspertene ønsker å kunne tilby behandling med solriamfetol.

¹ ESS - Epworth Sleepiness Scale

² MWT - Maintenance of Wakefulness Test

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Narkolepsi er en nevrologisk søvnsykdom. Alle med narkolepsi har ekstrem søvnighet på dagtid. Hvor sterke symptomene er og hvor mye det påvirker hverdagen, varierer fra person til person. Hos noen kan sykdommen gi alvorlig funksjonssvikt og store utfordringer i hverdagen. Sykdommen er kronisk og livslang og starter oftest ved alder 15 til 25 år.

DMPs vurdering av ressursbruk/legemiddelkostnader:

DMP presenterer en sammenligning av legemiddelkostnader for solriamfetol, pitolisant og modafinil. Øvrige kostnader for behandling og oppfølging er ikke tatt med, men antas å være omtrent like mellom disse legemiddelbehandlingene.

Tabell 1. Legemiddelkostnad ved anbefalt dosering (NOK, maks AUP eks. mva.)

	Kostnad per år
Solriamfetol	30 648 - 42 312
Pitolisant	40 764 - 81 528
Modafinil	10 464 - 20 928

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP legger til grunn at 150 pasienter vil få behandling med solriamfetol i det femte budsjettåret dersom solriamfetol innføres.

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 4 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen, samt behandlingsvarighet.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Det kan være aktuelt å bruke solriamfetol både som monoterapi og kombinasjonsterapi. Det er ikke kjent i hvilken grad behandling med solriamfetol vil erstatte annen behandling, og i hvilken grad behandlingen vil komme i tillegg til annen behandling.

Modafinil er det sentralstimulerende legemiddelet som flest pasienter med narkolepsi bruker. Solriamfetol er et nytt sentralstimulerende legemiddel (i norsk sammenheng). DMP legger til grunn at man vil se en nedgang i bruken av modafinil dersom solriamfetol innføres på H-resept. Dette skyldes at man i klinisk praksis som regel vil erstatte et sentralstimulerende legemiddel med et annet, heller enn å kombinere disse, dersom pasienten ikke opplever tilstrekkelig effekt.

Pitolisant har også våkenstimulerende effekt, men i tillegg effekt på katapleksi. DMP legger til grunn at man i hovedsak vil kombinere solriamfetol med pitolisant (heller enn å erstatte det) i de tilfellene hvor tilleggseffekt på katapleksi er ønsket. Man kan likevel forvente at noe behandling med pitolisant vil erstattes av solriamfetol dersom solriamfetol innføres.

Pharmanovia har basert sine estimater for relativ effekt på en justert indirekte sammenligning (ITC), og hevdet en mereffekt av solriamfetol vs. modafinil og andre våkenstimulerende legemidler i opprinnelig innsendelse. Den justerte ITCen tar ikke hensyn til at effekt og sikkerhet av våkenstimulerende legemidler på EDS er doseavhengig, noe som svekker DMPs tillit til resultatene. I innsendt ITC er effekt og sikkerhetsresultater for ulike doser av de ulike legemidlene slått sammen, og i tillegg er resultater fra dosen solriamfetol 300 mg (som ikke er omfattet av markedsføringstillatelsen) inkludert i effektestimaterne for

solriamfetol. Dette overestimerer trolig effektresultatene for solriamfetol. DMP vurderer at innlevert ITC ikke er egnet til å vurdere relativ effekt av solriamfetol i markedsførte doser sammenlignet med andre våkenstimulerende legemidler. Pharmanovia har overfor DMP kommunisert at de ikke leverer en oppdatert analyse, og DMP har i forståelse med Pharmanovia ferdigstilt metodevurderingen basert på foreliggende dokumentasjon. I klinisk praksis behandles over halvparten, kanskje så mange som 2/3 av pasientene med kombinasjonsbehandling. Det er vist synergistisk effekt av å behandle både natt- og dagsymptomer, og dette samt eventuelle andre additive effekter på symptomer ved EDS ved kombinasjonsbehandling er ikke undersøkt i studiesammenheng. På samme måte er ikke sikkerhetsprofilen ved kombinasjonsbehandling undersøkt. Dette gjør at en vurdering av relativ effekt ved monoterapi ikke nødvendigvis er representativ ved kombinasjonsbehandling, noe som i dette tilfellet ytterligere begrenser verdien av å kvantifisere eventuelle effektforskjeller mellom ulike legemidler gitt som monoterapi. DMP vurderer derfor at nye, oppdaterte ITCer fra Pharmanovia trolig ville ha begrenset verdi med tanke på å avklare relativ effekt av solriamfetol sammenlignet med andre våkenstimulerende legemidler. DMP vurderer at det samlede evidensgrunnlaget tyder på at solriamfetol og modafinil monoterapier på gruppenivå trolig ikke har vesentlig forskjellig effekt på våkenhet på dagtid.

Ifølge medisinske fagekspert er narkolepsi en kompleks sykdom å behandle, som ofte krever individuelt tilpasset behandling for å oppnå ønsket effekt på dagsøvnighet. Det er derfor behov for flere alternative legemidler til bruk i behandlingen. Virkningsmekanismene til de ulike sentralstimulerende legemidlene som benyttes ved narkolepsi har likhetstrekk, men er ufullstendig kjent. Små forskjeller i nevrotransmitterbalansen kan ha klinisk betydning. Solriamfetol har også en annen halveringstid enn de andre sentralstimulerende legemidlene, og slike forskjeller mellom legemidlene kan påvirke både ønsket våkenhet på dagtid og uønsket effekt med forlenget innsovningstid på kveld/natt. Enkelte pasienter vil av individuelle årsaker respondere dårlig på modafinil, og for disse pasientene kan solriamfetol være et alternativ.

Plassering av solriamfetol i behandlingsalgoritmen – enten på linje med modafinil eller avgrenset til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt på modafinil – vil ha betydning for hvilket prisnivå som er akseptabelt.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	3
Metode	3
Sykdom	4
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	4
Innholdsfortegnelse	7
Liste over tabeller	8
Liste over figurer	8
Logg	9
Forkortelser	11
1. Bakgrunn	12
1.1 Oversikt over oppdraget.....	12
1.1.1 Intervensjon	12
1.1.2 Oppdragsramme	12
1.1.3 Endring av oppdragsrammen.....	13
1.2 Narkolepsi	13
1.3 Behandling av narkolepsi i norsk klinisk praksis.....	14
1.4 Forventet plassering av solriamfetol i behandlingsalgoritmen	16
2. Klinisk evidensgrunnlag	17
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier.....	17
2.2 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt	20
3. PICO	21
3.1 Pasientpopulasjon	21
3.2 Intervensjon.....	22
3.3 Komparator	23
3.4 Kliniske utfallsmål.....	23
3.4.1 Solriamfetol vs. placebo (TONES 2).....	23
3.4.2 Solriamfetol vs modafinil	29
3.4.3 Uønskede medisinske hendelser.....	30
4. Legemiddelkostnader	32
5. Budsjett	33
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med solriamfetol ved narkolepsi i Norge	33
5.2 Budsjettkonsekvenser	34
Referanser	35
Appendiks: Epworth Sleepiness Scale	0

Vedlegg: Firmakommentar	1
--------------------------------------	----------

Liste over tabeller

Tabell 1. Legemiddelkostnad ved anbefalt dosering (NOK, maks AUP eks. mva.)	5
Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder (1).....	12
Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen	13
Tabell 4. Behandlingsalgoritme ved narkolepsi i Norge (4, 6).....	15
Tabell 5. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.....	17
Tabell 6. Resultater fra HARMONY I studien (13).....	29
Tabell 7. Resultater fra TONES 2 (jfr. også kapittel 3.4)	29
Tabell 8. Baseline karakteristika for sikkerhetspopulasjonen i TONES 2 studien (14)	21
Tabell 9. Karakteristikk ved solriamfetol.....	22
Tabell 10. Observerte verdier og primæranalyse av endring i ESS fra baseline til uke 12 for mITT* populasjonen i TONES 2. Kilde firma og (10).	24
Tabell 11. Primæranalyse av endring i MWT fra baseline til uke 12 for mITT* populasjonen i TONES 2. Kilde firma og (10).....	25
Tabell 12. Legemiddelpris (NOK) per pakning	32
Tabell 13. Legemiddelkostnad ved anbefalt dosering (NOK, maks AUP eks. mva.)	32
Tabell 14. Antall pasienter som hentet ut minst en pakning av legemidlene modafinil, natriumoksybat og pitolisant i perioden 2019-2023. Kilde Legemiddelregisteret	33
Tabell 15. Antall pasienter (akkumulert for hvert år) de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	34
Tabell 16. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av solriamfetol til behandling av narkolepsi (NOK, maksimal AUP inkludert mva.)	34

Liste over figurer

Figur 1. Studiedesign TONES 5, gruppe A (11)	19
Figur 2. Endring i søvnlatens fra baseline (tidspunkt for inntak av placebo eller solriamfetol) ved hver av de fem testtidspunktene, målt ved uke 12. mITT populasjonen fra TONES 2 (14).	25
Figur 3. Endring i MWT (søvnlatenstid) og ESS (dagsøvninghet) mellom baseline og uke 12 i TONES 2 studien.....	26
Figur 4. ESS score (inkludert standardavvik) over tid fra open label fasen i oppfølgingsstudien TONES 5, gruppe A.....	27

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	16-10-2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	18-03-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	08-04-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	16-05-2024
Saken tildelt saksutredere	20-08-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	06-09-2024
Rapport ferdigstilt	03-02-2025
Total tid hos DMP ³	301 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	165 dager
Saksbehandlingstid hos DMP⁴	136 dager
Herunder ⁵ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	38 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	134 dager

³ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁴ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁵ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutredere kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Marielle Hovland	Helse Sør-Øst
Henning Olberg	Helse Vest
Karen Schønberg	Helse Sør-Øst
Ragnhild Berling Grande	Helse Sør-Øst

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Reidun Husteli	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Håvard Haugnes	Saksutreder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport.	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AUP	Apotekenes utsalgspris
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DNRI	Dopamin- og noradrenalin-reopptakshemmer
EDS	Ekstrem søvnighet på dagtid (excessive daytime sleepiness)
ESS	Epworth Sleepiness Scale (spørreskjema for pasientrapportert dagsøvnighet)
ITC	Indirect treatment comparison
MVA	Merverdiavgift
NOK	Norske kroner
MWT	Maintenance of Wakefulness Test (søvnlatens)
NMA	Nettverksmetaanalyse
NT1	Narkolepsi type 1 med katapleksi
NT2	Narkolepsi type 2 uten katapleksi
RCT	Randomisert kontrollert studie
REM-søvn	Rapid Eye Movement-søvn

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at solriamfetol har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pharmanovia A/S.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder (1)

Solriamfetol (Sunosi)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Solriamfetol er indisert til bedring av våkenhet og reduksjon av uttalt søvnighet på dagtid hos voksne pasienter med narkolepsi (med eller uten katapleksi).
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for solriamfetol	Indikasjon 1, ID2020_046: Indikasjonen som er omfattet av denne metodevurderingen. Indikasjon 2, ID2024_008: Bedring av våkenhet og reduksjon av uttalt søvnighet på dagtid (EDS) hos voksne pasienter med obstruktiv søvnapné (OSA), hvor EDS ikke har blitt godt nok behandlet med primærbehandling av OSA, slik som pustemaske (continuous positive airway pressure, CPAP). Denne indikasjonen er også til metodevurdering.
Virkningsmekanisme	Sentraltvirkende sympatomimetikum Virkningsmekanismen har ikke blitt fullt utredet. Det er mulig at effekten medieres av legemiddelets aktivitet som dopamin- og noradrenalin-reopptakshemmer (DNRI). Halveringstiden for solriamfetol er ca 7,1 timer.
Dosering ved relevant indikasjon	Solriamfetol tablett er tilgjengelig i styrkene 75 mg og 150 mg. Den anbefalte startdosen er 75 mg én gang daglig, etter oppvåkning. Hos pasienter med mer alvorlig grad av søvnighet, kan en startdose på 150 mg vurderes, hvis klinisk indisert. Avhengig av klinisk respons kan dosen titreres til et høyere nivå ved dobling av dosen med minst 3 dagers mellomrom, med en anbefalt maksimal døgndose på 150 mg én gang daglig. Narkolepsi er en kronisk sykdom. Behovet for fortsatt behandling og riktig dose bør vurderes regelmessig ved langtidsbehandling hos pasienter som får foreskrevet solriamfetol.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse for bedring av uttalt søvnighet ved narkolepsi i Europa 16 januar 2020. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2020_046 solriamfetol til bedring av våkenhet og reduksjon av uttalt søvnighet på dagtid hos voksne pasienter med narkolepsi (med eller uten katapleksi). Komparator skal være henholdsvis modafinil og pitolisant.	
Analysetype	Kostnad-per-QALY (endret til en forenklet analyse med kostnadssammenligning)	
PICO definert av bestillingen		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Voksne pasienter med narkolepsi (med eller uten katapleksi) og uttalt søvnighet på dagtid (EDS).	3.1
Intervensjon	Solriamfetol	3.2
Komparator	Modafinil og pitolisant	3.3
Utfallsmål	Effekt, sikkerhet, ressursbruk	3.4

1.1.3 Endring av oppdragsrammen

Pharmanovia har i henhold til bestillingen levert en kostnad-per-QALY analyse vs. modafinil og pitolisant, og i tillegg også natriumoksybat. Det finnes ingen studier som direkte sammenligner effekten av solriamfetol med disse legemidlene, og Pharmanovia baserer sine estimater for relativ effekt og sikkerhet på justerte indirekte sammenligninger (ITC).

DMP har vurdert at modafinil er hovedkomparator ettersom det er dette legemiddelet som i størst grad vil erstattes dersom solriamfetol innføres.

DMP vurderer videre at det foreliggende evidensgrunnlaget ikke tyder på at det er vesentlig effektforskjell på dagsøvnighet mellom solriamfetol og modafinil monoterapier på gruppenivå. Basert på dette er det ikke grunnlag for å vurdere innsendt kostnad-per-QALY analyse, og DMP presenterer i stedet en kostnadssammenligning. I henhold til bestillingen er også pitolisant inkludert som komparator i kostnadssammenligningen.

1.2 Narkolepsi

Narkolepsi er en nevrologisk søvnsykdom (2, 3). Det skilles mellom narkolepsi type 1 med katapleksi (NT1) og narkolepsi type 2 uten katapleksi (NT2). NT1 skyldes tap av nevroner i hjernen som produserer neuropeptidet hypokretin som under normale forhold stabiliserer både våkenhet og søvn, samt REM-søvn og muskeltonus. Forskning tyder på at NT1 er en autoimmun sykdom. Årsaken til NT2 er ukjent (4).

Alle pasienter med narkolepsi har ekstrem søvnighet (hypersomni) på dagtid i en eller annen form (excessive daytime sleepiness, EDS). Dagtidssøvnigheten kan ha mange ulike uttrykk. Noen kan plutselig sovne på upassende steder og tidspunkt, f.eks. på skolen/jobben eller mens man står stille, spiser eller snakker med noen. Den uttalte/ekstreme søvnigheten kan også føre til automatiske handlinger (å fortsette med en aktivitet «halvt i søvne»), mikrosøvn, døsighet, konsentrasjonsvansker, redusert arbeidstempo og irritabilitet. Mange pasienter med narkolepsi (om lag 70 %) har også katapleksi, som er kortvarige anfall med muskelsvakhet mens man er helt våken. Anfallene kan variere fra lett svakhet i for eksempel ansiktsmusklene eller i knærne til å være såpass kraftige at hele kroppen faller om. Anfallene utløses som regel av sterke følelser som latter eller sinne, men de kan også komme spontant. Andre symptomer ved narkolepsi er søvnparalyse (muskellammelse ved innsovning eller oppvåkning), hallusinasjoner ved oppvåkning eller innsovning, oppstykket søvn og livaktige drømmer (4).

Diagnostikken består av å gjenkjenne typiske kliniske kjennetegn og å gjøre objektive søvnundersøkelser: aktigrafi, polysomnografi (PSG) og multiple sleep latency test (MSLT) samt måle hypokretin i spinalvæsken. Funn av lavt CSF-hypokretin er en sikker diagnostisk test mens funn av normalt hypokretin ikke kan utelukke diagnosen. Grundig anamnese og komparentopplysninger er viktig, eventuelt supplert av søvnspørreskjemaer og private videoopptak av katapleksianfall, samt å kvantifisere søvnigheten ved hjelp av Epworth søvnighetsskala (ESS) (4).

Hvor sterke symptomene er og hvor mye det påvirker hverdagen, varierer fra person til person. Hos noen kan sykdommen gi alvorlig funksjonssvikt og store utfordringer i hverdagen. Sykdommen er kronisk og livslang og starter oftest ved alder 15 til 25 år (5).

1.3 Behandling av narkolepsi i norsk klinisk praksis

Råd om «beste praksis» medikamentell behandling er beskrevet i Norsk Elektronisk Legehåndbok (NevroNEL) (4), og europeiske retningslinjer fra 2021 (6). Nasjonalt kompetansesenter for nevrouviklingsforstyrrelser og hypersomnier (NevSom), gir også råd om behandling med legemidler ved narkolepsi (3). Det foreligger ikke noen nasjonal faglig retningslinje for behandling av narkolepsi i regi av Helsedirektoratet.

Narkolepsi er en kompleks hjernesykdom/ nevrologisk søvnsykdom. Målet med behandlingen er våkenhet med høy kvalitet/høy evne til konsentrasjon, god kontroll på søvnanfall, katapleksi/katapleksianfall og øvrige symptomer slik at pasienten blir så velfungerende som mulig. God behandling krever en kombinasjon av både legemidler og livsstiltilpasninger, som for eksempel sovepauser (power naps) på dagtid, god søvnhygiene og tilrettelegging i skole/utdanning/arbeid, fritid og hverdagsliv. Rest-søvnighet på dagtid forblir ofte en utfordring til tross for behandling (4).

Det er viktig å behandle både dag- og nattsymptomer. De ulike symptomene behandles med ulike legemidler (4).

- Sentralstimulerende legemidler som modafinil, metylfenidat, og amfetaminer slik som deksamfetamin og lisdeksamfetamin brukes for å redusere søvnighet på dagtid (4).
 - Modafinil har en regulatorisk godkjent indikasjon for behandling av EDS. Virkningsmekanisme: sannsynligvis en indirekte agonistisk effekt på dopaminreseptorer og en svak indirekte noradrenerg effekt. Halveringstiden er 15 timer. anbefalt vanlig startdose 200 mg daglig. Ved mangelfull respons inntil 400 mg/dag. Tas som enkeltdose om morgenen eller fordelt på to doser (morgen og ved 12-13 tiden) (7).
- Pitolisant er en histamin H3-reseptor inverse agonist med effekt på både søvnighet og katapleksi. Pitolisant har en annen virkningsmekanisme enn vanlige sentralstimulerende legemidler. Brukes som monoterapi eller tilleggsmiddel til sentralstimulerende og/eller natriumoksybat (4).
- Natriumoksybat er natriumsaltet av gammahydroksybutyrat (GHB) med effekt på alle narkolepsisymptomer og gir våkenhet på dagtid grunnet god effekt på fragmentert nattesøvn (dyp og god nattesøvn) i tillegg til effekt på katapleksi, søvnparalyse og hypnagogiske hallusinasjoner. Det kan ta tid før man ser full effekt hos pasientene, hos noen kan det ta flere måneder/inntil et år (4, 8).
- Tricykliske antidepressiva (TCA, klomipramin) og SSRI/SNRI (f.eks. venlafaksin) kan brukes for å forebygge katapleksianfall (4).

Tabell 4. Behandlingsalgoritme ved narkolepsi i Norge (4, 6)

	Søvnighet alene/ hovedsymptom	Søvnighet + katapleksi	Søvnighet + katapleksi + fragmentert nattesøvn
1.linje	<p>Monoterapi:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Modafinil, eller -Solriamfetol (foreslått fra studier, lite klinisk erfaring), eller -Pitolisant <p>NB! hvis ingen eller dårlig effekt etter 4-6 uker, gitt optimal dosering: bytt til 2.linje-behandling</p>	<p>Kombinasjonsterapi:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Venlafaxin/ klomipramin og 1.linje våkenstimulerende, eller -Natriumoksybat og 1.linje våkenstimulerende, eller <p>Monoterapi:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Natriumoksybat -Pitolisant <p>NB! hvis ingen eller dårlig effekt etter 4-6 uker, gitt optimal dosering: bytt til 2.linje-behandling</p>	<p>Kombinasjonsterapi:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Natriumoksybat, venlafaxin/klomipramin og 1.linje våkenstimulerende, eller -et hvilket som helst/(valgfritt) våkenstimulerende legemiddel, venlafaxin/klomipramin og (kun unntaksvis og kortvarig: sovemedisiner) <p>Monoterapi:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Natriumoksybat
2.linje	<p>Bytt til monoterapi:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Natriumoksybat eller -Metylfenidat eller -Amfetaminer <p>Bytt til kombinasjonsterapi:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pitolisant og Modafinil eller Solriamfetol -Natriumoksybat og et våkenstimulerende legemiddel 	<p>Bytt til kombinasjonsterapi:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Bytt ut Natriumoksybat med venlafaxin/ klomipramin (eller omvendt), eller -Natriumoksybat, venlafaxin/klomipramin og 1.linje våkenstimulerende, eller -Bytt venlafaxin/ klomipramin med annet antidepressivum 	

Medisinske fageksperter oppgir at de fleste pasientene trenger kombinasjonsbehandling med 2-3 legemidler, men at mange pasienter likevel står på monoterapi uten at de har god nok effekt av dette (her kan det kan nok være geografiske forskjeller). Behandlingen krever relevant oppfølging og kunnskap. Det hender at pasienter har startet på Ritalin (metylfenidat) før de har blitt henvist til nevrolog.

Fageksperter oppgir at i klinisk praksis behandles over halvparten, kanskje så mange som 2/3 av pasientene med kombinasjonsbehandling. I norsk narkolepsiregisters rapport for 2023 brukte 68/113 narkolepsipasienter (44 %) sentralstimulerende legemidler som monoterapi (9). Dette var hovedsakelig modafinil eller metylfenidat, amfetaminer brukes sjeldnere ifølge fagekspertene.

Fagekspertene oppgir at de færreste pasientene har god nok effekt av modafinil monoterapi, mens kanskje noen flere har god nok effekt av pitolisant monoterapi. Inntrykket er at modafinil av og til har en for «svak» effekt på dagsøvnighet, og dersom et legemiddel skal erstattes i et kombinasjonsregime, er det denne man ønsker å erstatte først. Noen pasienter synes også det er litt komplisert å etterleve forskrevet bruk av modafinil, som skal tas utenom mat, og som noen pasienter bruker to ganger daglig.

På grunn av sykdommens art og kompleksitet er det ikke vanlig å ha god nok effekt av dagbehandling i monoterapi. Medisinske fageksperter understreker at narkolepsi er en svært kompleks sykdom som behøver bedre behandling og persontilpasset behandling. Det understrekes at det er store individuelle forskjeller i effekt og bivirkninger av de ulike narkolepsimedisinene slik at det er nødvendig med mange behandlingsalternativer. Man ønsker å ha solriamfetol tilgjengelig i norsk klinisk praksis. Fagekspertene estimerer at man vil gi de fleste pasientene doseringen 150 mg daglig.

Modafinil og pitolisant interagerer med hormonell prevensjon for kvinner, og det kan være aktuelt å bytte disse legemidlene med solriamfetol. Pitolisant har imidlertid en tilleggseffekt på katapleksi som ikke solriamfetol har, og man vil ikke bytte pitolisant dersom pasienten trenger denne effekten. Dersom solriamfetol innføres på H-resept, vil det som regel ikke være aktuelt å bruke solriamfetol og modafinil sammen siden disse har mer like virkningsmekanismer (enn de andre tilgjengelige legemidlene) og begge

kan øke blodtrykket, men fagekspertene ønsker å ha muligheten til å også kombinere disse legemidlene og ha flest mulig legemidler og kombinasjoner tilgjengelig i verktøykassa.

I Norge antar man at mellom 1000 og 2500 personer har narkolepsi (2). Om lag 50-150 pasienter med narkolepsi (NT1 og NT2) antas å kunne være aktuelle for behandling med solriamfetol i løpet av de neste fem årene i Norge, men antallet er usikkert. Estimater for antall pasienter er nærmere begrunnet i kapittel 5.1.

1.4 Forventet plassering av solriamfetol i behandlingsalgoritmen

Solriamfetol er et nytt sentralstimulerende legemiddel til behandlingen av den aktuelle indikasjonen. I behandlingsalgoritmen som er presentert i NevroNEL og de Europeiske retningslinjene (4, 6) er solriamfetol beskrevet som et alternativ til det sentralstimulerende legemiddelet modafinil.

DMP har vurdert at modafinil er hovedkomparator ettersom det er dette legemiddelet som i størst grad vil erstattes dersom solriamfetol innføres. Enkelte pasienter vil av individuelle årsaker respondere dårlig på modafinil, og for disse pasientene kan solriamfetol være et alternativ.

Det er aktuelt å behandle med solriamfetol som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler slik som pitolisant og natriumkoksylat.

2. Klinisk evidensgrunnlag

EMA vektla effekt og sikkerhetsdata av solriamfetol monoterapi ved narkolepsi fra to placebokontrollerte/enarmede fase III RCTer i sin MT-vurdering; TONES 2 (pivotal) og TONES 5 (oppfølgingsstudie). Av disse har firma levert data for TONES 2, mens DMP har funnet effekt og sikkerhetsdata fra TONES 5 i EPAR og preparatomtalen. Resultater fra disse studiene er presentert i kapittel 3. Studiene er ferdige, og det kommer ikke nye datakutt.

TONES 2 var placebokontrollert og TONES 5 var uten kontrollarm, og disse studiene kan derfor ikke alene informere om den relative effekten av solriamfetol sammenlignet med andre tilgjengelige behandlinger (monoterapier). Det er ikke gjort noen direkte sammenlignende studier mellom solriamfetol og andre våkenstimulerende legemidler. Pharmanovia viser derfor til et litteratursøk med tilhørende evidenssynthese for relativ effekt, disse beskrives i kapittel 2.2.

Pharmanovia viser også til studien TONES 1 (NCT01681121), en fase IIb placebokontrollert RCT hvor intervensjonen var 4 uker med solriamfetol 150 mg etterfulgt av 8 uker med solriamfetol 300 mg. Ettersom solriamfetol 300 mg ikke har MT, pasientene mottar solriamfetol 150 mg i kun en uke og studien var i fase II, vurderer DMP at denne studien er mindre relevant enn TONES 2 og 5 for metodevurderingen, og denne studien beskrives ikke ytterligere her. Det samme gjelder for placebo-crossover studien NCT01485770 hvor pasienten fikk 1 ukes behandling med solriamfetol 150 mg etterfulgt av en ukes behandling med solriamfetol 300 mg.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

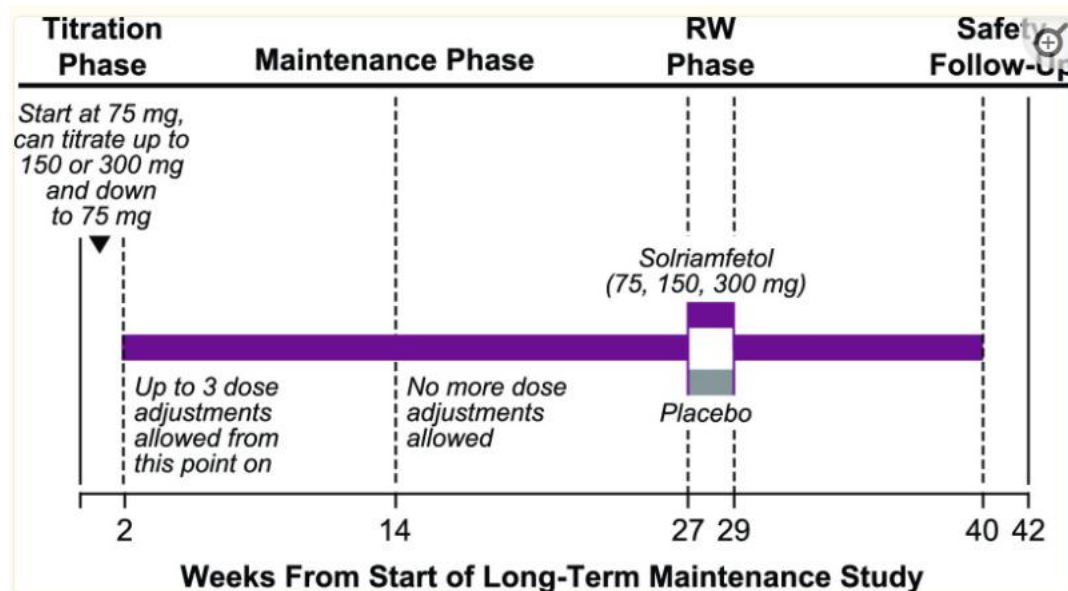
Tabell 5. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

TONES 2 (10)	
Studie ID	NCT02348593
Design	Fase 3, multisenter, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie.
Studielokasjon	Canada, Finland, Frankrike, Tyskland, Nederland, USA
Populasjon	Totalpopulasjon: N=232 ved baseline (N=195 ved studieslutt) Inklusjonskriterier: Narkolepsidiagnose Søvnlatens <25 minutter ESS score ≥10 Vanligvis en total sovetid på minst seks timer per natt Eksklusjonskriterier: Moderat eller alvorlig obstruktiv søvnapné (OSA) Daglig inntak av kaffein >600 mg/dag eller >6 kopper kaffe/dag Historie med eller tilstedeværelse av klinisk signifikant eller ustabil medisinsk tilstand, atferdsmessig eller psykiatrisk tilstand eller kirurgi som kan påvirke studieresultatene Historie med eller tilstedeværelse av signifikant kardiovaskulær sykdom inkludert hjerteinfarkt, hypertensjon, angina pectoris, klinisk signifikante arytmier, klinisk signifikant hjerteklaffsykdom, revaskulering med eller uten pacemaker, eller hjertesvikt.

	<p>Før oppstart med studiebehandlingen, måtte pasientene avslutte eventuell annen behandling med legemidler, som for eksempel modafinil, pitolisant, amfetamin, metylfenidat, natriumoksybat.</p> <p>Pasientene ble stratifisert for katapleksi.</p>
Intervensjon	<p>Solriamfetol tabletter administrert en gang daglig i 12 uker</p> <p>Sikkerhetspopulasjon: Solriamfetol 75 mg, N=59 ved baseline (N=49 ved studieslutt) Solriamfetol 150 mg, N=59 ved baseline (N=51 ved studieslutt) Solriamfetol 300 mg, N=59 ved baseline (N=43 ved studieslutt)</p>
Komparator	<p>Placebo tabletter administrert en gang daglig i 12 uker N=59 ved baseline (N=52 ved studieslutt)</p>
Ko-primære endepunkt	<p>-Endring i MWT (søvnløstid) mellom baseline (de 4/5 første 40 minutter MWT testene) og uke 12 -Endring i ESS Score mellom baseline og uke 12</p>
Sekundære endepunkter	<p>-Global bedring (minimal, stor og veldig stor) vurdert av pasienten selv (PGIc) og av kliniker (CGIc) -HRQoL ved: -EQ-5D-5L -FOSQ-10 -SF-36 versjon 2 -Sikkerhet</p>
Observasjonstid	12 ukers varighet.
Datakutt	Februar 2017. Studien er avsluttet.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal
TONES 5 (10)	
Studie ID	NCT02348632
Design	<p>Oppfølgingsstudie i fase III.</p> <p>Gruppe A: Pasienter med narkolepsi som hadde mottatt behandling og fullført TONES 2 (N=186) og pasienter med OSA som hadde fullført TONES 3 (N=333). Disse pasientene hadde ikke opphold i behandling mellom foreldrestudiene og TONES 5.</p> <p>Gruppe B: Pasienter med narkolepsi og OSA som hadde fullført diverse andre studier. Disse pasientene hadde avsluttet behandling, og startet på nytt med behandlingen i TONES 5.</p> <p>Pasientene i gruppe A og B mottok behandling i til sammen om lag 52 uker.</p> <p>Til sammen ble 643 pasienter inkludert ved baseline i gruppene A og B (417 OSA, 226 narkolepsi)</p> <p>Studien var open label med unntak av at det midtveis i studien var en randomisert «withdrawal» periode hvor noen av pasientene mottok henholdsvis solriamfetol (N=140) og placebo (N=142), før alle pasientene deretter mottok solriamfetol den resterende studieperioden igjen.</p> <p>Se også figur 1 under.</p>

Studielokasjon	Samme som foreldrestudiene
Populasjon	Samme som foreldrestudiene
Intervensjon	Uavhengig av hvilken dose pasientene fikk i foreldrestudiene, startet samtlige pasienter en dosetitrering/eskalering over 2 uker ved studiestart for TONES 5. Også pasientene som ble direkteinnrullert fra TONES 2 uten behandlingspause gjennomgikk en titrering/doseeskalering. Utprøverne ble bedt om å titrere/eskalere til maksimalt tolererte dose av solriamfetol. Til sammen var det også mulig å justere dosen tre ganger i løpet av en påfølgende 12 ukers periode. Solriamfetol 75 mg, N= 64/643 (10 %) Solriamfetol 150 mg, N= 207/643 (32,2 %) Solriamfetol 300 mg, N= 372/643 (57,9 %)
Primært endepunkt	Endring i ESS score fra begynnelsen av og til enden av den randomiserte «withdrawal» perioden.
Observasjonstid	Gruppe A: 12 + 40 uker for foreldrestudie og oppfølgingsstudien samlet Gruppe B: 52 uker i oppfølgingsstudien
Datakutt	Primæranalyse desember 2017
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, støttestudie

Forkortelser: CGI-C, Clinician Global Impression of Change; EDS, excessive daytime sleepiness; ESS, Epworth Sleepiness Scale; FOSQ, Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; HRQoL, health-related quality of life; ICSD-3, International Classification of Sleep Disorders, 3rd Edition; MWT, maintenance of wakefulness test; OSA, obstructive sleep apnoea; PAP, positive airway pressure; PGI-C, Patient Global Impression of Change; SF-36, 36-item short form survey.



Figur 1. Studiedesign TONES 5, gruppe A (11)

2.2 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

I innsendt dokumentasjon henviser Pharmanovia til en publisert justert indirekte sammenligning (ITC) av typen nettverkmetaanalyse (NMA) for relativ effekt mellom solriamfetol og andre legemidler som virker på våkenhet ved EDS ved narkolepsi; *Comparative Efficacy and Safety of Multiple Wake-Promoting Agents for the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy: A Network Meta-Analysis* (Zhan S. et al, 2023) (12). Analysen er finansiert av legemiddelselskapet Ignis som lisensierer solriamfetol i Kina.

Publikasjonen angir at 17 placebokontrollerte RCTer er identifisert og inkludert i NMAen, basert på et litteratursøk (SLR) fra 2022. NMAen inkluderte bl.a. studier av legemidlene modafinil + armodafinil⁶, natriumoksybat, pitolisant og solriamfetol. EDS ble i NMAen målt ved ESS og MWT. Resultater for MWT og ESS ble i NMAen oppgitt som «gjennomsnittlig forskjell» fra baseline (MD) (12).

DMP har gått gjennom den innsendte publikasjonen, men har vurdert at de kvantifiserte resultatene fra denne ikke kan legges til grunn i metodevurderingen. Dette skyldes at NMAen ikke hensyntar at effekten av de våkenstimulerende legemidlene er doserelatert, i tillegg til at den ikke hensyntar hvilke doser som er innvilget markedsføringstillatelse og ikke. Ved estimering av relativ effekt for bl.a. ESS og MWT i NMAen inngår sammenslåtte data for alle doseringene av legemidlene gitt i studiene. DMP mener dette er problematisk fordi effekten av legemidler som virker på våkenhet er doserelatert, og i tillegg er ikke alle styrkene som har vært undersøkt i kliniske studier nødvendigvis innvilget markedsføringstillatelse i Norge/Europa. For solriamfetol medfører dette at alle dosene fra pivotalstudien TONES 2 (75 mg, 150 mg og 300 mg) vektas likt inn for effektestimater i NMAen. DMP vurderer at resultatene fra denne analysen ikke er representativ for klinisk praksis, og trolig overestimerer relativ effekt for solriamfetol ettersom EMA har vurdert at det ikke er et positivt nytte/risiko forhold for dosen 300 mg og derfor *ikke* har innvilget MT for denne dosen (jfr. Kapittel 3.4.3).

DMP ba derfor Pharmanovia levere en oppdatert ITC. Pharmanovia har overfor DMP kommunisert at de ikke leverer dette, og DMP har i forståelse med Pharmanovia ferdigstilt metodevurderingen basert på foreliggende dokumentasjon, se kapittel 3.4.2.

⁶ Armodafinil er R-enantiomeren av modafinil. Dette legemiddelet har ikke MT i Norge

3. PICO

3.1 Pasientpopulasjon

Til sammen 239 pasienter ble inkludert og randomisert i TONES 2 studien. Av disse mottok 236 pasienter behandling (placebo eller solriamfetol) og disse er inkludert i sikkerhetspopulasjonen. Ved inklusjon var pasientene om lag 36 år gamle. Pasientene hadde en gjennomsnittlig KMI på rundt 28, noe som innebærer overvekt. Det var inkludert flere kvinner enn menn. Om lag 50 % av pasientene hadde katapleksi, dette var den eneste karakteristikken pasientene ble stratifisert for (10).

Flertallet (90,7 %) av studiepasientene hadde tidligere brukt psykostimulerende midler, 25,8 % hadde brukt natriumoksybat og 34,7 % hadde brukt antidepressiva. Pasientene måtte avslutte eventuell annen behandling med legemidler med effekt på uttalt søvnighet eller katapleksi før de mottok studiemedisin i TONES 2 studien (14).

Tabell 6. Baseline karakteristikka for sikkerhetspopulasjonen i TONES 2 studien (14)

Characteristic	Placebo, n = 59	Solriamfetol			Total, N = 236
		75 mg, n = 59	150 mg, n = 59	300 mg, n = 59	
Age, yr	36.0 ± 15.2	36.5 ± 12.8	38.1 ± 13.0	34.3 ± 11.5	36.2 ± 13.2
Sex, n					
M	24 (40.7%)	22 (37.3%)	17 (28.8%)	19 (32.2%)	82 (34.7%)
F	35 (59.3%)	37 (62.7%)	42 (71.2%)	40 (67.8%)	154 (65.3%)
Race, n					
Asian	0	0	3 (5.1%)	3 (5.1%)	6 (2.5%)
Black or African American	10 (16.9%)	12 (20.3%)	6 (10.2%)	5 (8.5%)	33 (14.0%)
White	47 (79.7%)	46 (78.0%)	48 (81.4%)	48 (81.4%)	189 (80.1%)
Other	2 (3.4%)	1 (1.7%)	2 (3.4%)	3 (5.1%)	8 (3.4%)
BMI, kg/m ²	29.1 ± 6.0	27.9 ± 5.4	27.9 ± 5.8	28.1 ± 6.3	28.3 ± 5.9
Presence of cataplexy, n	29 (49.2%)	31 (52.5%)	30 (50.8%)	30 (50.8%)	120 (50.8%)
MWT sleep latency, minutes ^a	6.1 ± 5.6	7.5 ± 5.4	7.7 ± 5.6	8.7 ± 6.2	7.5 ± 5.7
ESS score ^b	17.3 ± 2.8	17.3 ± 3.5	16.9 ± 3.7	17.2 ± 2.8	17.2 ± 3.2
Baseline CGI-S score, n					
1 = Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
2 = Borderline ill	0	0	0	0	0
3 = Mildly ill	1 (1.7%)	3 (5.1%)	3 (5.1%)	1 (1.7%)	8 (3.4%)
4 = Moderately ill	14 (23.7%)	14 (23.7%)	16 (27.1%)	17 (28.8%)	61 (25.8%)
5 = Markedly ill	26 (44.1%)	20 (33.9%)	24 (40.7%)	21 (35.6%)	91 (38.6%)
6 = Severely ill	13 (22.0%)	17 (28.8%)	13 (22.0%)	12 (20.3%)	55 (23.3%)
7 = Among the most extremely ill	4 (6.8%)	5 (8.5%)	3 (5.1%)	8 (13.6%)	20 (8.5%)
Missing	1 (1.7%)	0	0	0	1 (0.4%)

Values are mean ± standard deviation or n (%).

^aMWT measures a patient's ability to stay awake for a given period of time. Patients were included if their baseline mean sleep latency was <25 minutes on the first 4 trials of a 5-trial, 40-minute MWT.

^bESS scores range from 0 to 24, with scores of 16–24 indicating severe excessive sleepiness.

BMI = body mass index; CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; ESS = Epworth Sleepiness Scale; F = female; M = male; MWT = Maintenance of Wakefulness Test.

Epworth Sleepiness Scale (ESS) er det mest brukte spørreskjemaet for pasientrapportert dagsøvnighet (15). ESS består av 8 situasjoner (eks under tv-titting, samtale med andre, bilkjøring og korte stopp i trafikken) hvor pasienten skal score sannsynligheten for å sovne (0-3). Høyere score betyr høyere sannsynlighet. Det er mulig å score mellom 0 – 24 poeng, hvor ≥10 poeng indikerer dagsøvnighet (EDS). Score 11-12 indikerer mild EDS, score 13-15 indikerer moderat EDS og score 16-24 indikerer alvorlig EDS

(16). Pasienter inkludert i TONES 2 hadde en gjennomsnittlig ESS score på om lag 17, noe som indikerer alvorlig høy sannsynlighet for å sovne i ulike situasjoner på dagtid. Se appendiks.

Søvnlatenstid ble målt med MWT (Maintenance of Wakefulness Test) i TONES 2, både ved baseline og under behandling. MWT måler objektivt evnen til å holde seg våken i tidsperioder hvor pasienten ikke mottar stimuli. Pasientene måtte overnatte på studiesenteret og testen tok rundt 9 timer å gjennomføre påfølgende dag. Etter oppvåkning på morgenen, ble evnen til å holde seg våken målt ved EEG i 5 økter av 40 minutter, med to timers pause mellom øktene (10). En bedre evne til å holde seg våken når pasienten forsøker å holde seg våken, reflekteres i denne testen som forlenget søvnlatens (17). Ved baseline hadde pasientene en MWT/søvnlatens på 6-8 minutter, mens en MWT >30,4 ± 11,2 minutter kan regnes som innenfor normalen hos friske pasienter (10, 17).

CGIs (Clinical Global Impression of Severity) er en del av et verktøy (CGI) hvor kliniker vurderer pasientens symptomalvorlighet ved ulike mentale lidelser. De fleste av pasientene i TONES 2 studien ble vurdert til «markedly ill», score 5 på en skala hvor 0 representerer ikke syk og 7 representerer ekstremt alvorlig sykdom (10).

3.2 Intervensjon

Tabell 7. Karakteristikk ved solriamfetol

	Klinisk dokumentasjon (10)	Norsk klinisk praksis
Tilgjengelige doser	Solriamfetol tablett 75 mg, 150 mg, eller 300 mg administrert en gang daglig.	Det antas at solriamfetol vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 75 mg – 150 mg én gang daglig, administrert etter oppvåkning. Dosen 300 mg er ikke omfattet av markedsføringstillatelsen.
Dosering	TONES 2: Pasientene kunne ikke redusere eller øke dosen på individuelt grunnlag ilt studieperioden, det var kun tillatt å fortsette eller avslutte behandlingen. TONES 5: Dosejustering tillatt fram til uke 14. Solriamfetol 75 mg: 10 % Solriamfetol 150 mg: 32,2 % Solriamfetol 300 mg: 57,9 %	Det antas at de fleste pasientene vil bruke solriamfetol 150 mg, jfr kapittel 1.3.
Behandlingsvarighet	Oppfølgingstid: 12 uker i TONES 2 og 12+40 uker (TONES 2 + 5) Andeler som fullførte studiene: TONES 2: Solriamfetol 75 mg: 83,1 % Solriamfetol 150 mg: 86,4 % TONES 5, indikasjon narkolepsi: Solriamfetol alle styrker: 66,4 % Se også kapittel 0	Narkolepsi er en kronisk sykdom. DMP forutsetter at behandlende lege jevnlig vurderer behovet for fortsatt behandling og riktig dose ved langtidsbehandling.
Samtidig behandling	Nei, pasientene måtte avslutte annen behandling slik som natriumoksybat, pitolisant og modafinil og andre legemidler ved inklusjon i studien	Flertallet av norske pasienter mottar annen samtidig medikamentell behandling for narkolepsi, jfr kapittel 1.3

3.3 Komparator

TONES 2 studien var placebokontrollert. Som beskrevet i kapitlene 1.3 og 1.4 vil solriamfetol i hovedsak erstatte modafinil dersom legemidlet innføres i norsk klinisk praksis. Ifølge medisinske fageksperter bruker de fleste pasientene 400 mg modafinil. Noe pitolisant vil trolig også erstattes. Det er som regel ikke aktuelt å kombinere solriamfetol og modafinil, men det kan være aktuelt å bruke solriamfetol sammen med natriumkisybat og pitolisant.

3.4 Kliniske utfallsmål

3.4.1 Solriamfetol vs. placebo (TONES 2)

Ko-primære utfallsmål i TONES 2 studien var

- Endring i ESS Score (dagsøvnighet) mellom baseline og uke 12, og
- Endring i MWT (søvnlatenstid) mellom baseline og uke 12

Endring i ESS score er et subjektivt endepunkt hvor pasientene scorer seg selv, mens endring i MWT er et objektivt endepunkt målt med EEG (10).

ESS

≥10 poeng indikerer uttalt dagsøvnighet på ESS skalaen. Pasienter inkludert i TONES 2 hadde en gjennomsnittlig ESS score på om lag 17 ved baseline, noe som indikerer alvorlig EDS.

Etter 12 ukers behandling med solriamfetol 150 mg og 300 mg hadde pasientene en gjennomsnittlig ESS score på rundt 11, noe som tilsvarer mild EDS (excessive daytime sleepiness). Pasienter behandlet med solriamfetol 75 mg hadde også en redusert, men høyere ESS score på i underkant av 14. Forskjellen var statistisk signifikant (10).

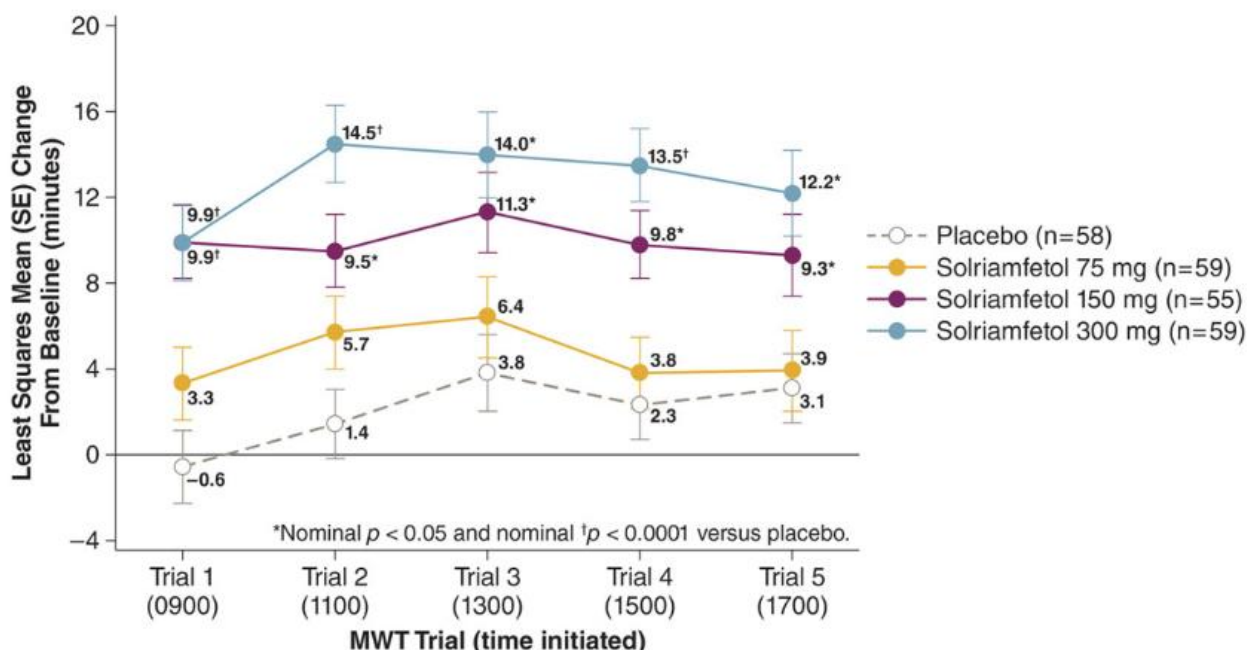
Tabell 8. Observerte verdier og primæranalyse av endring i ESS fra baseline til uke 12 for mITT* populasjonen i TONES 2. Kilde firma og (10).

	Placebo	Solriamfetol		
		75 mg	150 mg	300 mg*
Baseline				
Baseline, n	58	59	55	59
Baseline ESS, mean (SD)	17.3 (2.86)	17.3 (3.53)	17.0 (3.55)	17.2 (2.81)
12 weeks				
Week 12, n	52	49	52	43
ESS week 12, mean (SD)	15.7 (4.61)	13.8 (5.59)	11.5 (5.45)	11.1 (5.26)
Primary Analysis Week 12^a				
LS Mean (SE)	-1.6 (0.65)	-3.8 (0.67)	-5.4 (0.66)	-6.4 (0.68)
LS Mean Difference, 95% CI	NA	-2.2 (-4.0, -0.3)	-3.8 (-5.6, -2.0)	-4.7 (-6.6, -2.9)
p-value	NA	0.0211	<0.0001	<0.0001

*mITT populasjonen utgjør N=231, mens sikkerhetspopulasjonen utgjør N=236. 5 pasienter hvor det ikke er gjennomført minimum en måling av ESS og MWT post baseline er tatt ut fra mITT populasjonen vs. sikkerhetspopulasjonen (10)

MWT

I TONES 2 studien ble MWT målt ved 5 tidspunkt etter oppvåkning. Placebo eller solriamfetol ble administrert en time etter oppvåkning, og første test ble gjort 1 time etter inntak/2 timer etter oppvåkning. Hver test varte 40 minutter (14).



Figur 2. Endring i søvnlåten fra baseline (tidspunkt for inntak av placebo eller solriamfetol) ved hver av de fem testtidspunktene, målt ved uke 12. mITT populasjonen fra TONES 2 (14).

I TONES 2 studien ble MWT beregnet basert på de fire første testene (jfr Tabell 5), slik at test 5 (9 timer etter inntak av placebo eller solriamfetol) ikke var inkludert i beregningene som presenteres videre.

Ved baseline tok det gjennomsnittlig rundt 6-9 minutter før pasientene sovnet på dagtid til tross for at de forsøkte å holde seg våkne uten stimuli (søvnlatenstid målt ved MWT).

Etter 12 ukers behandling med solriamfetol 150 mg og 300 mg kunne pasientene holde seg våkne dobbelt så lenge sammenlignet med baseline, dette var statistisk signifikant, jfr. Tabell 9. Også pasientene som ble behandlet med placebo eller solriamfetol 75 mg kunne holde seg våkne lengre, henholdsvis 2,12 minutter og 4,74 minutter, men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant.

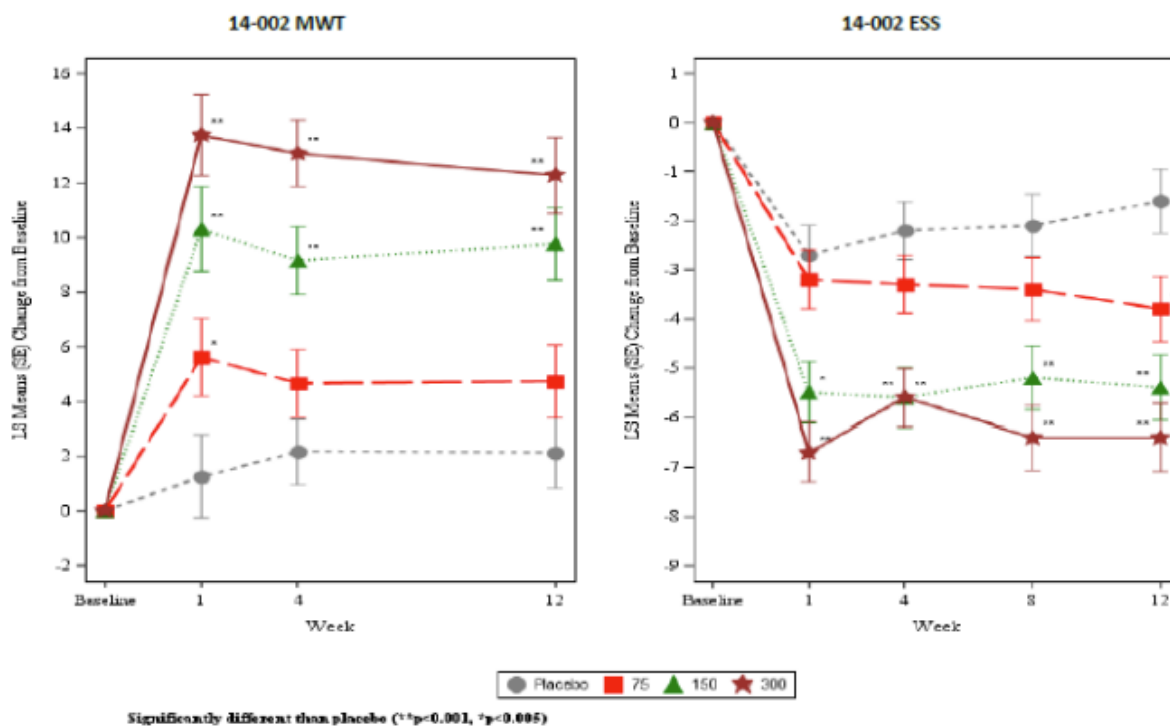
Tabell 9. Primæranalyse av endring i MWT fra baseline til uke 12 for mITT* populasjonen i TONES 2. Kilde firma og (10)

Co-Primary Endpoint MWT	Placebo N = 58	Solriamfetol 75 mg N = 59	Solriamfetol 150 mg N = 55	Solriamfetol 300 mg N = 59
Co-primary endpoint (ESS presented above)				
Baseline				
Baseline Mean Sleep latency time (min)	6.14 (5.628)	7.50 (5.386)	7.70 (5.574)	8.73 (6.153)
12 weeks				
Week 12, n	51	47	51	40
MWT sleep latency week 12, mean (SD)	7.88 (7.933)	12.69 (10.372)	17.67 (12.784)	19.91 (13.656)
Change in MWT from Baseline to Week 12				

LS Mean (SE)	2.12 (1.289)	4.74 (1.335)	9.77 (1.327)	12.27 (1.389)
LS Mean Difference, 95% CI	NA	2.62 (-1.04, 6.28)	7.65 (3.99, 11.31)	10.14 (6.39, 13.90)
p-value	NA	0.1595	<0.0001	<0.0001

*mITT populasjonen utgjør N=231, mens sikkerhetspopulasjonen utgjør N=236. 5 pasienter hvor det ikke er gjennomført minimum en måling av ESS og MWT post baseline er tatt ut fra mITT populasjonen vs. sikkerhetspopulasjonen (10)

Oppsummert ble det etter 12 ukers behandling demonstrert at pasientene som mottok solriamfetol 150 mg og 300 mg hadde en statistisk signifikant forbedring i MWT og ESS sammenlignet med pasientene som mottok placebo, noe som indikerer at de hadde en bedret evne til å holde seg våkne og var mindre søvnige på dagtid. Pasienten som mottok solriamfetol 75 mg viste statistisk signifikant bedring av ESS, men kun numerisk bedring for MWT. Effekten kom i løpet av første behandlingsuke, og var doseavhengig.



Grå kurve = placebo, rød kurve = solriamfetol 75 mg, grønn kurve = solriamfetol 150 mg, mørk rød kurve = solriamfetol 300 mg (10)

Figur 3. Endring i MWT (søvnlatenstid) og ESS (dagsøvnighet) mellom baseline og uke 12 i TONES 2 studien.

Post hoc analyser av ESS fra TONES 2

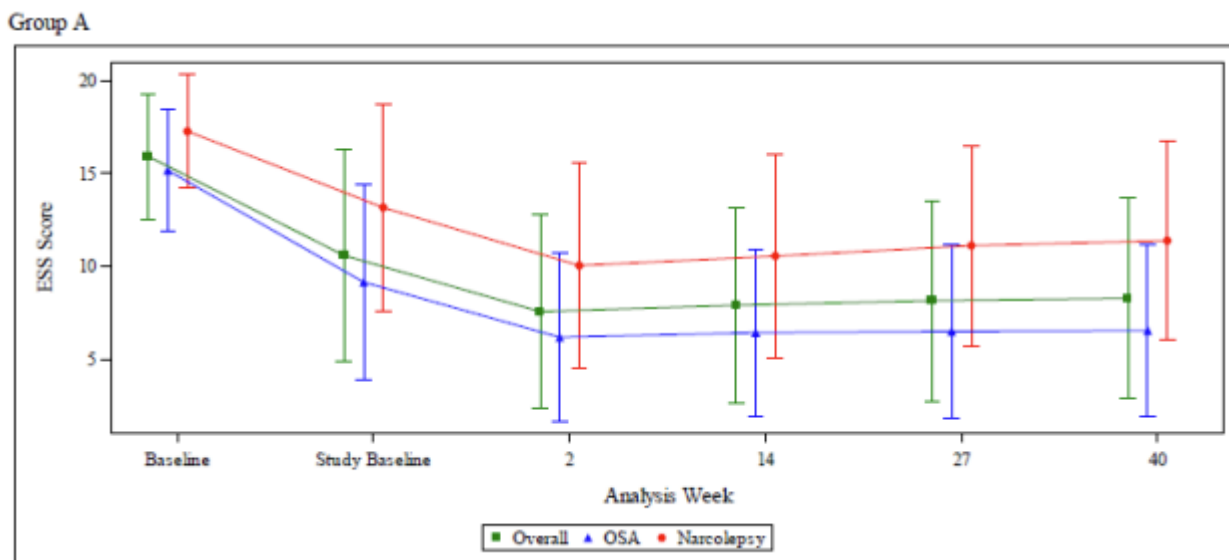
Ved baseline hadde samtlige pasienter en ESS score ≥ 10 , noe som indikerer dagsøvnighet. Etter 12 ukers behandling hadde 15,5 % av pasientene i placebogruppen en ESS score < 10 , mens tilsvarende var 30,5 %, 40,0 % og 49,2 % for pasientene som mottok henholdsvis solriamfetol 75 mg, 150 mg og 300 mg (10). Dette viser at effekten av solriamfetol på ESS er doseavhengig, men også at behandling med placebo tilsynelatende har hatt noe effekt.

ESS-score etter 40 uker oppfølging

Ved baseline for TONES 2 studien var gjennomsnittlig ESS score rundt 17. Etter 12 ukers behandling i TONES 2 studien hadde pasientene som fikk solriamfetol (alle styrker) en gjennomsnittlig ESS score på mellom 11,1 og 13,8 avhengig av dose. Pasienter med narkolepsi fra TONES 2 ble direkte inkludert i

gruppe A i oppfølgingsstudien TONES 5 studien uten behandlingspause (i tillegg til pasienter med obstruktiv søvnapné fra TONES 3).

TONES 5 var open label med unntak av at det midtveis i studien (ca uke 27) var en blindet, randomisert «withdrawal» periode hvor noen av pasientene mottok henholdsvis solriamfetol (N=140) og placebo (N=142), før alle pasientene deretter mottok solriamfetol den resterende studieperioden igjen.



Rød kurve = indikasjonen narkolepsi (alle doser), blå kurve = indikasjonen obstruktiv søvnapné (OSA) og grønn kurve = begge indikasjonene samlet. Forklaringer til x-aksen: Baseline = baseline i foreldrestudiene, Study baseline = baseline i oppfølgingsstudien TONES 5, uke 2, 14, 27 og 40 = uke 2, 14, 27 og 40 i oppfølgingsstudien (10)

Figur 4. ESS score (inkludert standardavvik) over tid fra open label fasen i oppfølgingsstudien TONES 5, gruppe A.

Etter 2 ukers ublindert behandling i TONES 5 studien, var ESS score noe lavere enn før blindingen ble opphevet ved baseline. ESS score holdt seg deretter stabil hele oppfølgingsperioden for de pasientene som ikke avbrøt behandlingen. Figuren over må imidlertid tolkes med forsiktighet etter som kun 66,4 % av narkolepsipasientene fremdeles sto på behandling ved uke 40, jmfør tabell 9. En relativt stor andel pasienter avsluttet altså behandlingen, 10,2 % avsluttet behandling med solriamfetol grunnet bivirkninger, og resterende pasienter avsluttet behandlingen av andre årsaker, for eksempel mangel på effekt.

Ved begynnelsen av den randomiserte «withdrawal» perioden var ESS score for placebo og solriamfetol pasientene henholdsvis 7,8 og 7,3 (samlet for indikasjonene OSA og narkolepsi, og alle styrker solriamfetol). Etter den to uker lange «withdrawal» perioden hadde placebogruppen en ESS score på 12,6 og solriamfetolgruppen en score på 8,5. Forskjellen var statistisk signifikant. Lignende resultater ble vist for pasientene med narkolepsi og OSA. Disse resultatene viser at effekten av solriamfetol opphører når behandlingen avsluttes.

Eksplorativ analyse av endring av katapleksi episoder

Basert på eksplorative analyser vurderte EMA som en del av MT-prosessen at det var en tendens i favør av reduserte antall katapleksianfall ved behandling med solriamfetol, men at det ikke var noe klart mønster på tvers av dosearmene, og at det ikke var sannsynlig at solriamfetol hadde noen positiv virkning på antallet anfall. Det ble samtidig vurdert at behandlingen heller ikke hadde noen negativ innvirkning. I tillegg til EDS, er katapleksi det vanligste symptomet på narkolepsi, og det er også det mest spesifikke symptomet på sykdommen. Etersom solriamfetol tilsynelatende ikke har effekt på dette symptomet, fikk behandlingen ikke en generell behandlingsindikasjon for «behandling av narkolepsi», men heller en mer avgrenset indikasjon for reduksjon av EDS (10).

Sekundært endepunkt endring i PGlc og CGlc

De fleste av pasientene i TONES 2 studien ble vurdert av kliniker til «markedly ill» med score 5 ved baseline (10). Andelen pasienter hvor kliniker scoret forbedring (CGlc) ved behandling i TONES 2 studien økte numerisk ved uke 1, 4, 8 og 12 i placebogruppen og på de ulike dosene av solriamfetol. Etter 12 ukers behandling ble det rapportert forbedring for 41,4 % av pasientene i placebogruppen, sammenlignet med 69,5 %, 83,6 % og 83,1 % i solriamfetol 75 mg, 150 mg og 300 mg gruppene. Forskjellen i endring sammenlignet med placebogruppen var statistisk signifikant for pasienter som mottok solriamfetol i styrkene 150 mg og 300 mg, men ikke ved 75 mg. Resultatene fra pasientens egen vurdering med PGlc reflekterte CGlc resultatene (10).

DMPs vurdering av kliniske utfallsmål

Behandlingsmålet ved narkolepsi er god fungering i hverdagen og god kontroll på symptomene. Det er vist synergistisk effekt av å behandle både natt- og dagsymptomer. Det er ikke et mål å medisinerer bort alle korte sovepauser på dagtid, den beste behandlingen for dagtidssymptomer beskrives som en kombinasjon av medikamenter og korte sovepauser på dagtid, med bedre kvalitativ våkenhet og bedre dagtidsgenering (4).

Solriamfetol virker på våkenhet, et dagtidssymptom. I norsk klinisk praksis brukes det subjektive verktøyet ESS til å kvantifisere søvnigheten under utredning, og ESS gjentas også ved evaluering av behandlingseffekt. Søvnlatenstest ved MSLT utføres ved diagnostikk i norsk klinisk praksis (4). MWT brukes først og fremst i kliniske studier. Ettersom behandlingsmålet er bedre kvalitativ våkenhet og siden objektive verktøy for å måle søvnlatens også brukes i klinisk praksis, vurderer DMP at de ko-primære endepunktene er relevante.

I TONES studiene ble annen behandling som pasientene sto på ved screening, slik som natriumoksybat, pitolisant og modafinil avsluttet før inklusjon og behandling med solriamfetol/placebo. For studiepasientene medførte dette at de ikke fikk medikamentell behandling av nattsymptomer og eventuelle katapleksisymptomer, i tillegg til at dagsymptomene ikke var behandlet ved baseline. Den relative effekten av å tillegge solriamfetol til kombinasjonsregimer som synergistisk behandler både dag- og nattsymptomer (anbefalt i klinisk praksis) er ikke undersøkt, og det er dermed ikke kjent hvilken relativ effekt man kan forvente av å kombinere solriamfetol med andre legemidler i klinisk praksis.

DMP vurderer samtidig at det er godt dokumentert i TONES 2 studien at solriamfetol monoterapi har en klinisk relevant og positiv effekt på ønsket våkenhet på dagtid, målt ved en bedret ESS score og lengre søvnlatenstid. Effekten av solriamfetol ser ut til å være doseavhengig der pasientene som mottok solriamfetol 150 mg og 300 mg (ikke omfattet av MT) hadde best effekt på disse symptomene.

Mens pasientene i TONES 2 studien fikk en fast, randomisert dose solriamfetol, var dosejustering av solriamfetol tillatt fram til uke 14 i oppfølgingsstudien TONES 5 (40 ukers varighet), og behandlende lege fikk her beskjed om å titrere/doseeskalere solriamfetol opp til høyest tolererte dose, jfr kapittel 2.1. Ved uke 40 sto 66,4 % av pasientene fremdeles på behandling, noe som tyder på at ikke alle pasientene opplevde en relevant klinisk effekt og/eller ikke tolererte behandlingen og/eller avsluttet behandlingen av andre grunner. For pasienter som fortsatte på behandlingen ser effekten ut til å være stabil over tid.

Det var 10 % av pasientene som fikk solriamfetol 75 mg i TONES 5 studien, mens de resterende pasientene fikk 150 mg eller 300 mg. Ettersom effekten av solriamfetol er doseavhengig og at de fleste pasientene ser ut til å tolerere solriamfetol 150 mg (300 mg er ikke omfattet av MT) ved monoterapi, legger DMP til grunn at majoriteten av pasientene (90 %) vil behandles med dosen 150 mg i klinisk praksis. DMPs beregninger av legemiddelkostnader tar dermed utgangspunkt i denne dosen, se kapittel 3.2.

DMP vurderer at resultatene fra de sekundære endepunktene CGIc og PGIc støtter resultatene fra de ko-primære endepunktene. Placeboeffekten på både CGIc og PGIc var relativt høy, det ble rapportert om bedring (minimal, stor eller veldig stor) hos rundt 40 % av pasientene som mottok placebo.

3.4.2 Solriamfetol vs modafinil

DMP vurderer at den innsendte evidenssynthesen fra Pharmanovia ikke kan legges til grunn for relativ effekt av solriamfetol vs. modafinil i metodevurderingen, se kapittel 2.

I mangel på en oppdatert analyse har DMP sjekket «face validity» av resultatene fra innsendt ITC opp mot resultater fra primærstudiene TONES 2 og HARMONY I som bedre reflekterer doseavhengig effekt.

Metodevurderingen av pitolisant (13) refererer til den direkte sammenlignende studien HARMONI I hvor henholdsvis 30, 31 og 33 pasienter mottok placebo, pitolisant og modafinil. I modafinil-armen fikk majoriteten av pasientene (72,7 %) dosering 400 mg daglig.

Tabellene under presenterer ESS og MWT resultatene fra denne studien og TONES 2.

Tabell 10. Resultater fra HARMONY I studien (13)

	Placebo (N 30)	Pitolisant (N 31)	Modafinil (N 33)
ESS-skår (poeng)			
Baseline	18,9	17,8	18,5
8 uker	15,6	12,0	11,6
MWT (minutter)			
Baseline	8,4	7,4	8,8
8 uker	7,6	9,7	15,1

Tabell 11. Resultater fra TONES 2 (jfr. også kapittel 3.4)

	Placebo (N 58)	Solriamfetol		
		75 mg (N 59)	150 mg (N 55)	300 mg (N 59)
ESS-skår (poeng)				
Baseline	17,3	17,3	17,0	17,2
12 uker	15,7	13,8	11,5	11,1
MWT minutter				
Baseline	6,1	7,5	7,7	8,7
12 uker	7,9	12,7	17,7	19,9

DMPs vurdering av relativ effekt og sikkerhet for solriamfetol vs. modafinil.

Narkolepsi er en kronisk sykdom som krever livslang behandling. Effekten av samtlige legemidler er undersøkt sammenlignet med placebo eller hverandre over en relativt kort tidsperiode i kontrollerte studier (≤ 12 uker, inkludert TONES 2 og HARMONY I), og relativ effekt utover denne perioden er ikke kjent. Resultater fra oppfølgingsstudien TONES 5 (40 uker, uten kontrollarm) viser at relativt mange pasienter avslutter behandling med solriamfetol (jfr. kapittel 3), noe som kan påvirke anslag for relativ effekt over en lengre tidsperiode. DMP vurderer at det hadde vært ønskelig med resultater fra direkte sammenlignende studier eller studier med en placeboarm som fulgte pasientene over en lengre periode,

DMP vurderer at det samlede evidensgrunnlaget tyder på at solriamfetol og modafinil monoterapier på gruppenivå trolig ikke har vesentlig forskjellig effekt på våkenhet på dagtid.

I klinisk praksis behandles over halvparten, kanskje så mange som 2/3 av pasientene med kombinasjonsbehandling. Det er vist synergistisk effekt av å behandle både natt- og dagsymptomer (4), og dette samt eventuelle andre additive effekter på symptomer ved EDS ved kombinasjonsbehandling er ikke

undersøkt i studiesammenheng. På samme måte er ikke sikkerhetsprofilen ved kombinasjonsbehandling undersøkt. Dette gjør at en vurdering av relativ effekt ved monoterapi ikke nødvendigvis er representativ ved kombinasjonsbehandling, noe som i dette tilfellet ytterligere begrenser verdien av å kvantifisere eventuelle effektforskjeller mellom ulike legemidler gitt som monoterapi.

Utover vurderingen av relativ effekt på gruppenivå anerkjenner DMP at narkolepsi er en kompleks sykdom hvor pasientene har behov for individuelt tilpasset behandling, slik at pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av et legemiddel eller en legemiddelkombinasjon kan ha bedre effekt av et annet legemiddel/legemiddelkombinasjon. Dette kommer i tillegg til kvalitative forskjeller i sikkerhetsprofilene til de ulike behandlingene.

Andre aspektet ved behandling med solriamfetol sammenlignet med andre sentralstimulerende legemidler

Virkningsmekanismene til de ulike sentralstimulerende legemidlene som benyttes ved narkolepsi er ufullstendig kjent. Solriamfetol er en selektiv dopamin- og noradrenalin-reopptakshemmer (DNRI). Det er beskrevet at også modafinil, metylfenidat og amfetaminer trolig øker dopaminerg og noradrenerg neurotransmisjon (7, 10, 21). Små forskjeller i neurotransmitterbalansen kan ha klinisk betydning. Enkelte pasienter vil av individuelle årsaker respondere dårlig på modafinil, og for disse pasientene kan solriamfetol være et alternativ.

Hvor lenge de ulike legemidlene virker kan påvirke både ønsket våkenhet på dagtid, men også gi en uønsket effekt med forlenget innsovningstid på kveld/natt. Halveringstiden for solriamfetol er 7 timer (1), mens halveringstiden for modafinil er 15 timer (7). Metylfenidat og amfetaminer er tilgjengelig i ulike formuleringer med ulike virketider (21).

De ulike preparatene er også i ulike reseptgrupper; solriamfetol er registrert som et C-preparat, modafinil som et B-preparat og metylfenidat og amfetaminene som A-preparater. Dette betyr at misbrukspotensialet er vurdert ulikt for disse legemidlene.

Som beskrevet i kapittel 3.4.3 har legemidlene også ulike interaksjonsprofiler. Dette gjelder både sentralstimulerende legemidler og pitolisant.

DMP vurderer at alle disse aspektene kan ha klinisk relevans ved individualisert behandling.

Medisinske fageksperter som DMP har konsultert understreker at narkolepsi er en svært kompleks sykdom og at pasientene har behov for bedre behandling og persontilpasset behandling. Ekspertene beskriver store individuelle forskjeller i effekt og bivirkninger av de ulike narkolepsimedisinene, noe som gjør det nødvendig å ha mange behandlingsalternativer tilgjengelig. Fagekspertene ønsker å kunne tilby behandling med solriamfetol.

Fagekspertene trekker fram at fordeler med solriamfetol vil være muligheten for samtidig bruk av valgfri hormonell antikonsepsjon for kvinner i fertil alder, at behandlingen doseres kun en gang daglig, at den kan tas med eller uten mat, at det er et godt rasjonale for virkningsmekanismen, og at effekten ser ut til å være god på ESS og MWT. Halveringstiden på rundt 7 timer er også en fordel, slik at pasientene kan klare både å holde seg våkne lenge på dagen samtidig som innsovning på kvelden ikke påvirkes.

3.4.3 Uønskede medisinske hendelser

EMA har vurdert at solriamfetol doser over 150 mg daglig ikke ga tilstrekkelig økt effekt veid mot doserelaterte bivirkninger, og dosen 300 mg har derfor ikke fått markedsføringstillatelse (10).

De hyppigst rapporterte bivirkningene ved behandling med solriamfetol i studiesammenheng var hodepine (11,1 %), kvalme (6,6 %) og redusert appetitt (6,8 %). De fleste av de hyppigst rapporterte

bivirkningene oppsto de første 2 ukene etter behandlingsstart og opphørte hos de fleste pasientene etter en median varighet på mindre enn 2 uker (1).

Utvalgte forsiktighetsregler (1)

- *Psykiatriske symptomer:*

Solriamfetol har ikke blitt evaluert hos pasienter med tidligere eller samtidig psykose eller bipolar lidelse. Det bør utvises forsiktighet ved behandling av slike pasienter på grunn av psykiatriske bivirkninger som kan forverre symptomer (f.eks. maniske episoder) på underliggende psykiatriske lidelser (1).

- *Blodtrykk og hjertefrekvens:*

Analyser av data fra kliniske studier viste at behandling med solriamfetol øker systolisk blodtrykk, diastolisk blodtrykk og hjertefrekvens på en doseavhengig måte (1).

Epidemiologiske data viser at kronisk blodtrykksøkning øker risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE), inkludert slag, hjerteinfarkt og kardiovaskulær død. Mange pasienter med narkolepsi eller OSA har flere risikofaktorer for MACE, inkludert hypertensjon, diabetes, hyperlipidemi og høy kroppsmasseindeks (KMI) (1).

Bruk hos pasienter med hjerteinfarkt det siste året, ustabil angina pectoris, ukontrollert hypertensjon, alvorlige hjertearytmier og andre alvorlige hjerteproblemer er kontraindisert (1).

Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan ha høyere risiko for blodtrykksøkning og økning i hjertefrekvens på grunn av den forlengede halveringstiden til solriamfetol (1).

- *Misbruk:*

Solriamfetol ble undersøkt i en studie for mulig misbrukspotensial hos mennesker og viste lavt misbrukspotensial. Resultater fra denne kliniske studien viste at solriamfetol gir høyere preferanse for legemiddelet «Drug Liking score» enn placebo, men vanligvis tilsvarende eller lavere enn fentermin (et svakt stimulerende middel). Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med en anamnese med misbruk av stimulerende midler (f.eks. metylfenidat, amfetamin) eller alkohol, og disse pasientene skal overvåkes for tegn på feilbruk eller misbruk av solriamfetol (1).

Solriamfetol er registrert i reseptgruppe C.

Behandlingsvarighet og seponering:

Til sammen 239 pasienter ble randomisert, og 236 pasienter gikk inn i sikkerhetspopulasjonen til TONES 2 studien og 195/236 pasienter (82,6 %) fullførte studien, respektivt 88,1 % i placebogruppen, 83,1 %, 86,4 % og 72, % i solriamfetol 75 mg, 150 mg 300 mg gruppene (10).

I TONES 5 studien, indikasjon narkolepsi, fullførte 66,4 % av pasientene som mottok solriamfetol (alle styrker) den 40 uker lange studieperioden. 10,2 % avsluttet behandling med solriamfetol grunnet bivirkninger (10).

Samtidig bruk av solriamfetol eller modafinil og andre legemidler:

Solriamfetol og modafinil har noe ulik profil når det gjelder induksjon/hemming av enzymaktivitet (levermetabolisme), men effektene er beskrevet som beskjedne og sannsynligvis ikke klinisk signifikante for de fleste pasienter ved samtidig bruk av andre legemidler (1) (18). NevroNEL omtaler CYP-testing ved bruk av visse legemidler (19).

Norsk Legemiddelhandbok og preparatomtalen til modafinil anbefaler at behandlende lege er obs på redusert effekt av samtidig TCA/SSRI/SNRI og warfarinbehandling. Det oppgis også at modafinil og

pitolisant kan redusere effekt av hormonelle antikonsepsjonsmidler (7, 18). Legemiddelhåndboka oppgir også at tri- eller tetrasykliske antidepressiver kan svekke effekten av pitolisant (20).

En medisinsk fagekspert oppgir at det er ulikt om og hvordan interaksjonsproblematikk og nødvendig interaksjonstesting håndteres i Norge.

Preparatomtalen for solriamfetol oppgir at samtidig bruk av monoaminoksidase (MAO)-hemmere er kontraindisert for solriamfetol (1).

4. Legemiddelkostnader

Det er bestilt en analyse med modafinil og pitolisant som komparatorer.

DMP mener det er relevant å se hen til prisnivået for andre våkenstimulerende legemidler som er innført til behandling av narkolepsi og presenterer en sammenligning av legemiddelkostnader for solriamfetol, pitolisant og modafinil. Øvrige kostnader for behandling og oppfølging er ikke tatt med, men antas å være omtrent like mellom disse legemiddelbehandlingene. Dette er tilsvarende av hva som ble gjort i metodevurderingen av pitolisant, [ID2021_021](#).

Plassering av solriamfetol i behandlingsalgoritmen – enten på linje med modafinil eller avgrenset til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt på modafinil – vil ha betydning for hvilket prisnivå som er akseptabelt.

Legemiddelpris per pakning er hentet fra legemiddelsok.no og vist i tabell 12, og legemiddelkostnad ved anbefalte doseringer i preparatomtalene er vist i tabell 13.

Tabell 12. Legemiddelpris (NOK) per pakning

Legemiddel	Legemiddelform	Styrke	Antall/mengde	Maks AUP	Maks AUP eks. mva.
Solriamfetol	Tablett	75 mg	28 stk	2 949	2 359
Solriamfetol	Tablett	150 mg	28 stk	4 055	3 244
Pitolisant	Tablett	4,5 mg	30 stk	4 188	3 350
Pitolisant	Tablett	18 mg	30 stk	4 188	3 350
Modafinil	Tablett	100 mg	90 stk	1 613	1 290

Tabell 13. Legemiddelkostnad ved anbefalt dosering (NOK, maks AUP eks. mva.)

	Dosering per dag	Kostnad per dag	Kostnad per måned*	Kostnad per år
Solriamfetol	75 mg	84	2 554	30 648
	150 mg	116	3 526	42 312
Pitolisant	4,5 mg	112	3 350	40 764
	9 mg (2 x 4,5 mg)	223	6 701	81 528
	18 mg	112	3 350	40 764
	36 mg (2 x 18 mg)	223	6 701	81 528
Modafinil	200 mg	29	860	10 464

	400 mg	57	1 720	20 928
--	--------	----	-------	--------

*Beregner 30,4 dager per måned

Det er generisk konkurranse for modafinil, og de faktiske legemiddelkostnadene er lavere enn det som er presentert i tabellene over. Pitolisant er et patentert legemiddel, men også her foreligger det RHF-pris.

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av pitolisant, modafinil og solriamfetol til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil komme frem i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

5. Budsjett

5.1 Estimert av antall pasienter aktuell for behandling med solriamfetol ved narkolepsi i Norge

Medisinske fageksperter som DMP har konsultert anslår utfra antatt prevalens av sykdommen at det er 1000-2500 pasienter med narkolepsi i Norge, men oppgir samtidig at man ikke vet hvor mange norske pasienter som har diagnosen narkolepsi.

Tabellen under viser hvor mange pasienter som hentet ut minst en pakning av legemidlene modafinil, natriumoksybat og pitolisant i perioden 2019-2023.

Tabell 14. Antall pasienter som hentet ut minst en pakning av legemidlene modafinil, natriumoksybat og pitolisant i perioden 2019-2023. Kilde Legemiddelregisteret

			2019	2020	2021	2022	2023
N06BA07 - modafinil	Begge kjønn	Alle aldre	820	814	852	889	979
N07XX04 - natriumoksybat	Begge kjønn	Alle aldre	151	168	200	204	220
N07XX11 - pitolisant	Begge kjønn	Alle aldre	51	61	104	125	143

Medisinske fageksperter oppgir at veldig mange narkolepsipasienter får forskrevet modafinil som første behandling og bruker det. Likevel vet man ikke hvor stor andel av narkolepsipasientene i Norge som bruker modafinil og heller ikke hvor mange av de 979 pasientene i tabellen over som er narkolepsipasienter, ettersom modafinil også blir forskrevet til pasienter med diagnosen idiopatisk hypersomni og at det også av og til brukes til behandling av dagtidssøvnhighet ved andre nevrologiske sykdommer. DMP antar at antallet pasienter behandlet med modafinil (all bruk, inkludert narkolepsi) vil holde seg relativt stabil kommende periode dersom solriamfetol ikke tas i bruk.

Medisinske fageksperter har gitt innspill på at man ved oppstart med solriamfetol kanskje vil se samme mønster for antall pasienter behandlet med solriamfetol som for pitolisant i tabellen over, men med 500 pasienter på sikt og ca 200 pasienter i 2024 for pitolisant (jmfør metodevurderingen fra 2023, [ID2021_021](#)).

DMP vurderer at opptaket av nye pasienter på ulike narkolepsilegemidler, inkludert pitolisant, historisk ikke har gått veldig raskt i Norge, og antar at man vil se en lignende trend dersom solriamfetol innføres på H-resept. I TONES 5 studien (indikasjon narkolepsi) fullførte 66,4 % av pasientene som mottok solriamfetol (alle styrker) den 40 uker lange studieperioden (10), og DMP antar derfor ikke at alle pasienter som starter på solriamfetol i norsk klinisk praksis nødvendigvis vil fortsette på behandlingen. Basert på det samlede grunnlaget har DMP lagt til grunn at 50-150 pasienter årlig vil få behandling med solriamfetol dersom solriamfetol innføres, se tabellen under.

Tabell 15. Antall pasienter (akkumulert for hvert år) de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med solriamfetol dersom solriamfetol blir innført	50	75	100	125	150
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med modafinil, dersom solriamfetol blir innført	925	900	900	875	850
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med modafinil, dersom solriamfetol IKKE blir innført	975	975	1000	1000	1000

5.2 Budsjettkonsekvenser

DMP antar basert på innspill fra medisinske fageksperter og studiedata at de fleste pasienter bruker modafinil 400 mg, og at man hovedsakelig vil bruke solriamfetol 150 mg i norsk klinisk praksis. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.).

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 16.

Tabell 16. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av solriamfetol til behandling av narkolepsi (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Solriamfetol blir innført	26 509 500	27 186 750	28 509 000	29 186 250	29 863 500
Solriamfetol blir ikke innført	25 155 000	25 155 000	25 800 000	25 800 000	25 800 000
Budsjettvirkning av anbefaling	1 354 500	2 031 750	2 709 000	3 386 250	4 063 500

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 4 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen, samt behandlingsvarighet.

Referanser

1. European Medicines Agency. Sunosi - Summary of Product Characteristics 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunosi-epar-product-information_en.pdf.
2. Narkolepsi: Helsenorge; Sist oppdatert 21. november 2019 [Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/sovn sykdommer/narkolepsi/>].
3. Narkolepsi: NevSom (OUS); Sist oppdatert 09.12.2022 [Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/nevsom/narkolepsi>].
4. (NevroNEL) NeL. Narkolepsi. 2024.
5. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten: ID2021_021 pitolisant (Wakix) til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne. 2023.
6. Bassetti CL, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. European journal of neurology. 2021;28(9):2815-30.
7. Norsk legemiddelhandbok. Modafinil. 2023.
8. Norsk legemiddelhandbok. Natriumoksybat. 2023.
9. narkolepsiregister) NmkfnN. Rapport for 2023. 2023.
10. European Medicines Agency. Assessment report for Sunosi. Procedure No EMEA/H/C/004893/00002019.
11. Weaver TEea. Long-term effects of solriamfetol on quality of life and work productivity in participants with excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy or obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2021;17(10):1995-2007.
12. Zhan S, Ye H, Li N, Zhang Y, Cheng Y, Wang Y, et al. Comparative Efficacy and Safety of Multiple Wake-Promoting Agents for the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy: A Network Meta-Analysis. Nature and Science of Sleep. 2023:217-30.
13. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. ID2021_021 pitolisant (Wakix) til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne 2023.
14. Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, Corser BC, Emsellem H, Plazzi G, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. Annals of neurology. 2019;85(3):359-70.
15. Svenska Sömnapnéregistret. Riktlinjer för utredning av misstänkt sömnapné hos vuxna 2018 [Available from: https://registercentrum.blob.core.windows.net/sesar/r/Riktlinjer_for_utredning_av_misstankt_somnapne_hos_vuxna-8--r1lwpRBloV.pdf].
16. M. Johns. About the ESS 2024 [Available from: <https://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>].
17. Krahn LEea. Recommended protocols for the Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test in adults: guidance from the American Academy of Sleep Medicine. JCSM. 2021;17(12).
18. European Medicines Agency (EMA). Preparatomtale for Modoidal. 2022.
19. Norsk Helseinformatikk. Narkolepsi 2024 [updated 16.01.24. Available from: <https://nhi.no/livsstil/egenomsorg/narkolepsi>].
20. Norsk legemiddelhandbok. Pitolisant. 2023.
21. Norsk legemiddelhandbok. Metylfenidat og lisdeksamfetamin/deksamfetamin/amfetamin. 2017.

Appendiks: Epworth Sleepiness Scale

Table 1. Epworth Sleepiness Scale (16)

Epworth Sleepiness Scale

Scale

0= No chance of dozing 1= Slight chance of dozing 2= Moderate chance of dozing 3= High chance of dozing

How often do you doze?

Sitting and reading	0	1	2	3
Watching television	0	1	2	3
Sitting in a public inactive place (theater or meeting)	0	1	2	3
Riding in a car for one hour without a break (as a passenger)	0	1	2	3
Lying down in the afternoon when circumstances permit	0	1	2	3
Sitting and talking to someone	0	1	2	3
Sitting quietly after lunch, without alcohol	0	1	2	3
Stopped in traffic for a few minutes	0	1	2	3
Total _____				

Vedlegg: Firmakommentar

Firma har hatt tilbud om å skrive en kommentar på 1-2 sider som legges ved metodevurderingen, men har ikke benyttet seg av dette tilbudet.