

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021\_021 pitolisant (Wakix) til behandling av narkolepsi  
med eller uten katapleksi hos voksne

Vurdering av innsendt dokumentasjon

30.03.2023

Statens legemiddelverk

## 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, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket 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 Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## Oppsummering

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet pitolisant (Wakix). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av pitolisant i henhold til bestilling (ID2021\_021), og godkjent preparatomtale.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (15.02.2021):

*En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pitolisant til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.*

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AOP Orphan.

### Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 500 pasienter med narkolepsi kan være aktuelle for behandling med pitolisant i løpet av de neste fem årene i Norge, men antallet er usikkert.

### Alvorlighet og prognosetap

Narkolepsi er en nevrologisk søvnsykdom. Alle med narkolepsi har ekstrem søvnighet på dagtid, og om lag 70 % har også katapleksi, som er kortvarige anfall med muskelsvakhet. 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.

### Behandling av narkolepsi i norsk klinisk praksis

Nær sagt alle med narkolepsi trenger behandling med legemidler, ofte kombinasjonsbehandling. De ulike symptomene behandles med ulike legemidler. Sentralstimulerende legemidler som modafinil og metylfenidat brukes for å redusere søvnighet på dagtid. Natriumoksybat demper aktiviteten i sentralnervesystemet, og kan redusere både søvnighet på dagtid og katapleksi. Antidepressiva brukes for å forebygge katapleksianfall.

Pitolisant har vært markedsført i Norge siden 2018, og hadde 61 brukere i 2020 ifølge Reseptregisteret. Pitolisant er aktuell både for pasienter med søvnighet som hovedsymptom/eneste symptom og for pasienter med katapleksi i tillegg. Komparatorer i metodevurderingen er modafinil for gruppen med søvnighet som hovedsymptom/eneste symptom, og natriumoksybat for gruppen med katapleksi i tillegg.

### Effektdokumentasjon

HARMONY I er en randomisert, dobbeltblindet studie som inkluderte 95 voksne pasienter med narkolepsi med eller uten katapleksi. Pasientene ble randomisert (1:1:1) til behandling med pitolisant, modafinil eller placebo i 8 uker. I studien var det tillatt å fortsette med legemidler mot katapleksi, men ikke sentralstimulerende legemidler. Primært utfallsmål var ESS-skår (Epworth Sleepiness scale), et subjektivt mål på dagsøvnighet. Resultatene fra HARMONY I viser at pitolisant gir en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i ESS-skår sammenlignet med placebo. Justert for baseline, var gjennomsnittlig forskjell -3,0 poeng (95 % KI -5,6 til -0,4,  $p=0,024$ ) til fordel for pitolisant. Resultatene viser også at det ikke var statistisk signifikant forskjell mellom pitolisant og modafinil i forbedring av ESS-skår. Justert for baseline, var gjennomsnittlig forskjell 0,12 poeng (95 % KI -2,5 til 2,7,  $p=0,173$ ) for pitolisant

sammenlignet med modafinil. Non-inferiority, det vil si om pitolisant «ikke er dårligere enn» modafinil, ble imidlertid ikke vist siden forskjellen var utenfor den prespesifiserte non-inferiority marginen på 2 poeng. Basert på studiedata, og innspill fra medisinske fageksperter om erfaringen med pitolisant og modafinil i klinisk praksis, vurderer Legemiddelverket likevel at det er rimelig å anta at pitolisant og modafinil har omtrent sammenlignbar effekt på dagsøvnighet.

HARMONY CTP er en randomisert, dobbeltblindet studie som inkluderte 106 voksne pasienter med narkolepsi med høy katapleksifrekvens (> 3/uke). Pasientene ble randomisert (1:1) til behandling med pitolisant eller placebo i 7 uker. I studien var det tillatt å fortsette med legemidler mot katapleksi, men ikke med sentralstimulerende legemidler. Primært utfallsmål var ukentlig katapleksirate (WCR, Weekly Rate of Cataplexi episodes). Resultatene fra HARMONY CTP viser at pitolisant gir en statistisk signifikant reduksjon i katapleksirate sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig WCR ble redusert med 75 % (fra 9,15 til 2,27 anfall per uke) i pitolisantgruppen og med 38 % (fra 7,31 til 4,52 anfall per uke) i placebogruppen.

Det finnes ikke kliniske studier som sammenligner pitolisant og natriumoksybat. Relativ effekt av pitolisant vs. natriumoksybat i innsendt dokumentasjon fra AOP Orphan er derfor basert på indirekte sammenligninger (ITC). På grunn av viktige forskjeller mellom studiene som sammenlignes, har Legemiddelverket ikke akseptert ITC-ene. Basert på studiedata, og innspill fra medisinske fageksperter om erfaringen med pitolisant og natriumoksybat i klinisk praksis, vurderer Legemiddelverket at det ikke er vist at pitolisant har en mereffekt sammenlignet med natriumoksybat på dagsøvnighet og katapleksi.

### Sikkerhet

De vanligste bivirkningene som er rapportert med pitolisant (forekommer hos inntil 1 av 10 personer) er søvnløshet, hodepine, kvalme, angst, irritabilitet, svimmelhet, depresjon, skjelvinger, søvnforstyrrelser, tretthet, oppkast, vertigo og dyspepsi. Alvorlige, men sjeldne, bivirkninger er unormalt vekttap og spontanabort.

### Kostnader

AOP Orphan har levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner pitolisant med natriumoksybat, og har lagt til grunn en mereffekt av pitolisant sammenlignet med natriumoksybat på ESS-skår og katapleksirate basert på ITC-er. Legemiddelverket vurderer at det ikke er vist mereffekt av pitolisant sammenlignet med natriumoksybat (se over), og har derfor ikke vurdert innsendt analyse fra AOP Orphan.

Legemiddelverket har sammenlignet årlige legemiddelkostnader per pasient for pitolisant, modafinil og natriumoksybat ved anbefalte doseringer:

	Legemiddelkostnad per år (maks AUP eks. mva.)
Pitolisant	40 760 – 81 530 NOK
Natriumoksybat	39 800 – 79 600 NOK*
Modafinil	10 460 – 20 930 NOK*

*\*Det er generisk konkurranse for modafinil og natriumoksybat, og de faktiske legemiddelkostnadene er lavere enn det som er presentert i tabellene.*

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

### **Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pitolisant ved behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi vil være om lag 30 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

### **Legemiddelverkets vurdering**

De kliniske studiene viser at pitolisant reduserer dagsøvnighet og antall katapleksianfall sammenlignet med placebo. Narkolepsi er en kronisk og livslang sykdom og pitolisant er beregnet for langvarig behandling. Viktige svakheter ved den kliniske dokumentasjonen er derfor svært kort studievarighet (8 uker) og få pasienter i studiene (31 pasienter i HARMONY I og 54 pasienter i HARMONY CTP ble behandlet med pitolisant). Nå er det imidlertid noen års erfaring med bruk av pitolisant i klinisk praksis, både i Norge og globalt, og de medisinske fagekspertene i denne metodevurderingen har erfaring med å behandle egne pasienter med pitolisant. Erfaringen til fagekspertene er at når man først har funnet dosering og legemiddelkombinasjon som fungerer for pasienten, så vil effekten vare over lang tid.

Legemiddelverket vurderer at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av pitolisant sammenlignet med henholdsvis modafinil og natriumoksybat. Dette er basert på tilgjengelige studiedata og innspill fra medisinske fagekspertene. Fagekspertene understreker at legemidlene har andre forskjeller som påvirker valg av behandling til den enkelte pasient. Eksempelvis har natriumoksybat spesielle risikoer for bivirkninger.

# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>INNHALDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>6</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>8</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>10</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>11</b>
1.1 Problemstilling.....	11
1.2 Narkolepsi.....	11
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	12
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap .....	12
1.4 Behandling av narkolepsi .....	13
1.4.1 Behandling med pitolisant.....	13
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	13
1.4.3 Plassering av pitolisant i behandlingstilbudet .....	15
1.4.4 Komparator .....	16
1.4.5 Behandling med modafinil .....	16
1.4.6 Behandling med natriumoksybat .....	17
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON</b> .....	<b>18</b>
2.1 HARMONY I.....	20
2.2 HARMONY CTP.....	22
2.3 Relativ effekt pitolisant vs modafinil .....	24
2.4 Relativ effekt pitolisant vs. natriumoksybat.....	24
<b>3 ØKONOMISK ANALYSE</b> .....	<b>28</b>
<b>4 BUDSJETTKONSEKVENSER</b> .....	<b>30</b>
4.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling.....	30
4.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....	32
4.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten .....	34

**REFERANSER..... 35**

**VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT ..... 36**

## Logg

<b>Bestilling:</b>	ID2021_021: Pitolisant (Wakix) til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne
<b>Bestillingsordlyd:</b>	En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pitolisant til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
<b>Forslagstiller:</b>	Haakon Lindekleiv, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
<b>Legemiddelfirma:</b>	AOP Orphan
<b>Preparat:</b>	Wakix
<b>Virkestoff:</b>	pitolisant
<b>Indikasjon:</b>	Wakix er indisert for voksne, for behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi.
<b>ATC-nr:</b>	N07XX11
<b>Prosess</b>	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	31-03-2016
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-01-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	13-01-2022
Saken tildelt saksutreder(e)	31-10-2022
Medisinske fagekspert kontaktet for første gang	29-11-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	29-11-2022
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	11 dager
Rapport ferdigstilt:	30-03-2023



Saksbehandlingstid:	429 dager. Dette inkluderer 291 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Saksutreder(e):	Kirsti Hjelme
Medisinske fagekspert(er):	Anna Wie Børsheim (Haukeland) Jutta Rummel (OUS) Karen Schønberg (OUS) Marielle Hovland (OUS)
<p>Medisinske fagekspert(er) har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske ekspert(er) har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

## Ordliste

AUP	Apotekenes utsalgpris
EMA	European Medicines Agency
ESS	Epworth Sleepiness scale
ITC	Indirect Treatment Comparison
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
MWT	Maintenance of Wakefulness Test
NevSom	Nasjonalt kompetansesenter for nevroutviklingsforstyrrelser og hypersomnier
NT1	Narkolepsi type 1, med katapleksi
NT2	Narkolepsi type 2, uten katapleksi
QALY	Kvalitetsjustert leveår
WCR	Weekly Rate of Cataplexi episodes

# 1 Bakgrunn

## 1.1 Problemstilling

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av pitolisant (Wakix) i henhold til bestilling (ID2021\_021), og godkjent preparatomtale.

Beslutning fra Bestillerforum RHF (15.02.2021):

*En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pitolisant til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.*

Pitolisant fikk markedsføringstillatelse (MT) 31-03-2016 i EMA til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne, og har vært markedsført i Norge siden 01-05-2018. Pasienter har fått dekket pitolisant via ordningen med individuell stønad på blå resept før finansieringsansvaret ble overført til helseforetakene fra 01-02-2019. Pitolisant har ikke vært metodevurdert tidligere.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AOP Orphan. AOP Orphan har levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner pitolisant med natriumoksybat hos pasienter med narkolepsi med katapleksi. MT for pitolisant omfatter også pasienter med narkolepsi uten katapleksi, og Legemiddelverket har inkludert også denne pasientgruppen i metodevurderingen. For denne pasientgruppen vurderer Legemiddelverket at modafinil er relevant komparator. Relativ effekt av pitolisant vs. natriumoksybat er basert på indirekte sammenligninger, mens relativ effekt av pitolisant vs. modafinil er basert på en direkte sammenlignende studie.

Pitolisant (handelsnavn Ozawade) har fra 22-07-2021 også MT ved obstruktiv søvnapné. Metodevurdering av denne indikasjonen er bestilt ([ID2020\\_085](#)), men legemiddelfirmaet har foreløpig ikke sendt inn dokumentasjon til Legemiddelverket.

## 1.2 Narkolepsi

Narkolepsi er en nevrologisk søvnsykdom (1, 2). Alle med narkolepsi har ekstrem søvnighet (hypersomni) på dagtid i en eller annen form. 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 ekstreme søvnigheten kan også føre til automatiske handlinger (å fortsette med en aktivitet «halvt i søvne»), mikrosøvn, døsighet, konsentrasjonsvansker, redusert arbeidstempo og irritabilitet. Mange 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.

Det skilles mellom narkolepsi type 1 med katapleksi (NT1) og narkolepsi type 2 uten katapleksi (NT2). NT 1 skyldes tap av nevroner i hjernen som produserer det søvn- og våkenhetsregulerende hormonet hypokretin. Forskning tyder på at NT1 er en autoimmun sykdom. Årsaken til NT2 er ukjent.

### **1.2.1 Pasientgrunnlag**

I Norge antar man at mellom 1000 og 2500 personer har narkolepsi (1). Om lag 500 pasienter med narkolepsi (NT1 og NT2) antas å kunne være aktuelle for behandling med pitolisant i løpet av de neste fem årene i Norge, men antallet er usikkert. Estimatet for antall pasienter er nærmere begrunnet i kapittel 4.1.

### **1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap**

Narkolepsi kan gi en rekke ulike symptomer (1, 2). Hvor sterke symptomene er og hvor mye det påvirker hverdagen, varierer fra person til person. Noen kan få god kontroll over narkolepsien og fungere godt i hverdagen hvis de tar legemidler, tilpasser livsstilen sin og får tilrettelegging på jobb/skole og ellers i hverdagen. Hos andre kan sykdommen gi alvorlig funksjonssvikt og store utfordringer i hverdagen. Symptomene starter oftest ved alder 15 til 25 år. Hos 1/3 starter symptomene før fylte 15 år. Sykdommen er kronisk og livslang.

Legemiddelverket har ikke vurdert den innsendte helseøkonomiske analysen (se kapittel 3), og har derfor ikke beregnet alvorlighetsgrad.

## 1.4 Behandling av narkolepsi

### 1.4.1 Behandling med pitolisant

#### Indikasjon

Voksne: behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi.

#### Virkningsmekanisme

Pitolisant er en histamin H3-reseptorantagonist/invers agonist, som blokkerer histamin-autoreseptorene og derved øker aktiviteten av histaminerge nevroner i hjernen, et viktig aktiveringssystem med omfattende projeksjoner i hele hjernen. Pitolisant modulerer også ulike neurotransmittersystemer og øker frigjøringen av acetylkolin, noradrenalin og dopamin i hjernen.

#### Dosering<sup>1</sup>

Pitolisant skal brukes med lavest mulig effektiv dose, avhengig av responsen og toleransen hos den enkelte pasient, i samsvar med en opptitreringsplan, uten å overskride dosen på 36 mg/dag:

- Uke 1: Startdose på 9 mg per dag.
- Uke 2: Dosen kan økes til 18 mg per dag eller reduseres til 4,5 mg per dag.
- Uke 3: Dosen kan økes til 36 mg per dag.

Dosen kan reduseres (ned til 4,5 mg per dag) eller økes (opptil 36 mg per dag) etter legens skjønn og pasientens respons. Den totale dagsdosen skal administreres som en enkeltdose om morgenen sammen med frokost. Etersom data for langtids effekt er begrenset, skal behandlingens kontinuerlige effekt regelmessig vurderes av legen.

#### Bivirkninger

De vanligste bivirkningene som er rapportert med pitolisant (forekommer hos opptil 1 av 10 personer), er søvnløshet, hodepine, kvalme, angst, irritabilitet, svimmelhet, depresjon, skjelvinger, søvnforstyrrelser, tretthet, oppkast, vertigo og dyspepsi. De mest alvorlige bivirkningene er unormalt vekttap og spontanabort.

For mer informasjon, se preparatomtalen til Wakix (3).

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke noen nasjonal faglig retningslinje for behandling av narkolepsi i regi av Helsedirektoratet. I Norsk Elektronisk Legehåndbok (NevroNEL) er det satt opp en behandlingsalgoritme for medikamentell behandling av narkolepsi (sist revidert 18-07-2021)(4), basert på europeiske retningslinjer fra 2021 (5). Nasjonalt kompetansesenter for nevrouviklingsforstyrrelser og hypersomnier (NevSom), gir også råd om behandling med legemidler ved narkolepsi (sist oppdatert 23-06-2022) (2).

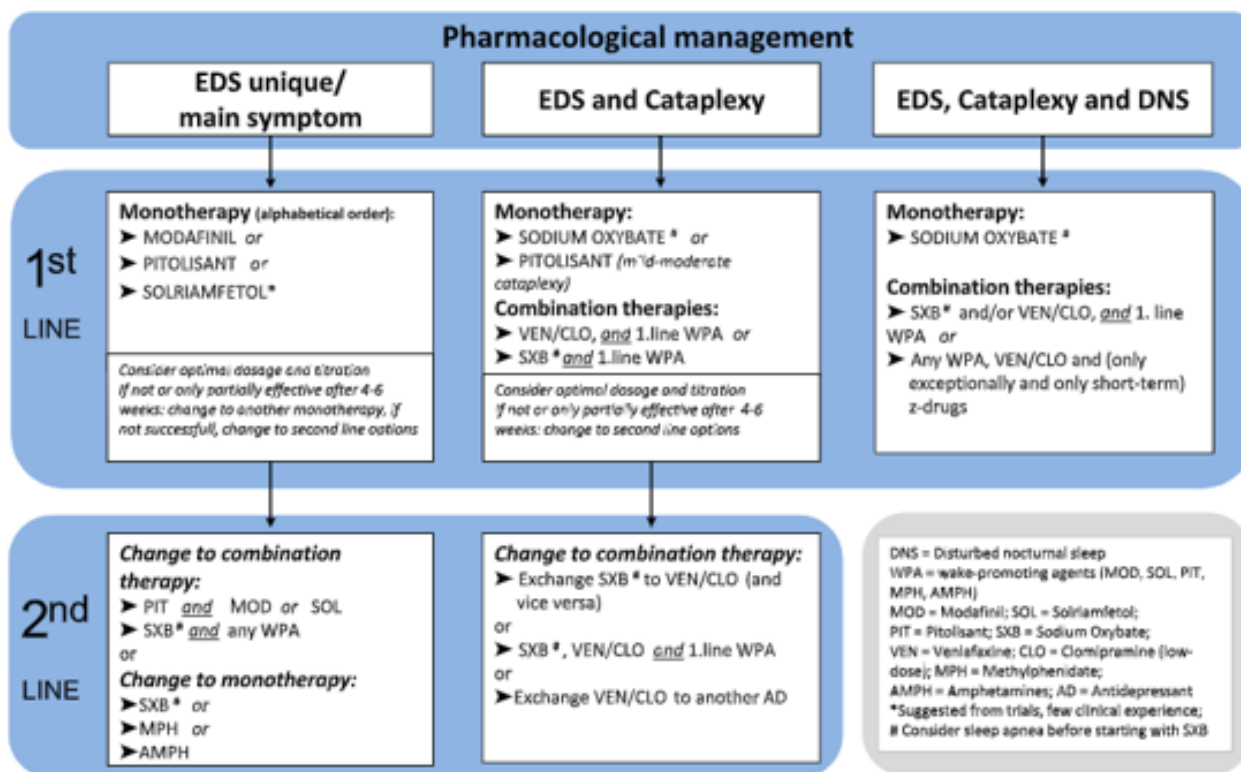
God behandling av narkolepsi er en kombinasjon av både legemidler og livsstilspasninger, som for eksempel sovepauser (power naps) på dagtid, god søvnhygiene og tilrettelegging i skole/utdanning/arbeid, fritid og hverdagsliv.

Nær sagt alle med narkolepsi trenger behandling med legemidler, ofte kombinasjonsbehandling. De medisinske fagekspertene forteller at de fleste pasientene trenger kombinasjonsbehandling med 2-3

---

<sup>1</sup> Pitolisanthydroklorid 10 mg, 20 mg og 40 mg per dag tilsvarer pitolisant 9 mg, 18 mg og 36 mg per dag. I publikasjoner av de kliniske studiene er doseringen ofte oppgitt som pitolisanthydroklorid.

legemidler. De ulike symptomene behandles med ulike legemidler. Sentralstimulerende legemidler som modafinil og metylfenidat brukes for å redusere søvnighet på dagtid. Natriumoksybat demper aktiviteten i sentralnervesystemet, og kan redusere både søvnighet på dagtid og katapleksi. Natriumoksybat antas også å ha effekt på dypsøvn. Tricykliske antidepressiva (klomipramin) og SSRI/SNRI (f.eks. venlafaksin) brukes for å forebygge katapleksianfall. Anbefalt behandlingsalgoritme for voksne med narkolepsi i de europeiske retningslinjene er vist i figuren under. Den samme algoritmen er gjengitt i NevroNEL.



Figur 1 Behandlingsalgoritme for behandling av narkolepsi hos voksne (5)

De medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har snakket med bekrefter at de følger de europeiske retningslinjene/NevroNEL ved oppstart av behandling til nye pasienter, men er ikke kjent med om dette gjelder overalt i Norge. Pasienter som har stått på velfungerende behandling lenge blir ikke byttet over til de nyere legemidlene som er anbefalt som førstevalg i retningslinjene. Det betyr at også metylfenidat, deksamfetamin og venlafaksin er mye brukt i Norge i dag. Fagekspertene forteller også at pasientgruppen er vanskelig å behandle, og at det er behov for å ha flere behandlingsalternativer tilgjengelig.

Legemidlene som er nevnt i behandlingsalgoritmen er oppsummert i tabellen under.

Tabell 1 Legemidler brukt til behandling av narkolepsi i norsk klinisk praksis

Legemiddel	Indikasjon	Virker på søvnighet	Virker på katapleksi	Dosering	Resept-gruppe	Status finansiering
Pitolisant (Wakix)	Narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne	Ja	Ja	x1/dag (morgen), tabletter	C	Gjeldende metodevurdering
Modafinil (Modiodal, generika)	Behandling av overdreven søvnighet hos voksne assosiert med narkolepsi, med eller uten katapleksi.	Ja	Nei	x1-2/dag (morgen + evt. midt på dagen), tabletter	B	Innført ( <a href="#">ID2022_092</a> )
Natriumoksybat (Xyrem, generika)	Behandling av narkolepsi med katapleksi hos voksne, ungdom og barn $\geq 7$ år.	Ja	Ja	x2/dag (kveld + natt), mikstur	A	Innført ( <a href="#">ID2022_093</a> )
Solriamfetol (Sunosi) <i>Ikke markedsført i Norge</i>	Bedring av våkenhet og reduksjon av uttalt søvnighet på dagtid hos voksne pasienter med narkolepsi (med eller uten katapleksi)	Ja	Nei	x1/dag (morgen), tabletter	C	Metodevurdering bestilt ( <a href="#">ID2020_046</a> )
Metylfenidat (Ritalin tabletter)	Narkolepsi	Ja	Nei	x2-3/dag, tabletter	A	Blå resept (folketrygd) – forhåndsgodkjent refusjon
Amfetamin/deksamfetamin	Off-label	Ja	Nei	-	A	-
Klomipramin	Forsøksvis ved assosierte symptomer ved narkolepsi (katapleksi, hypnagoge hallusinasjoner og søvnparalyse).	Nei	Ja	x1/dag (kveld), tabletter	C	Blå resept (folketrygd) – forhåndsgodkjent refusjon
Venlafaksin	Off-label	Nei	Ja	-	C	-

### 1.4.3 Plassering av pitolisant i behandlingstilbudet

Pitolisant har MT til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi, og har i kliniske studier vist effekt både på dagsøvnighet og katapleksi. Det betyr at pitolisant er aktuell både for pasienter med søvnighet som hovedsymptom/eneste symptom og for pasienter med katapleksi i tillegg.

I de europeiske behandlingsretningslinjene og NevroNEL anbefales pitolisant til begge disse gruppene. Til pasienter med søvnighet som hovedsymptom/eneste symptom er også modafinil og solriamfetol anbefalt som førstevalg, og til pasienter med katapleksi er også natriumoksybat anbefalt som førstevalg. De medisinske fagekspertene sier at i klinisk praksis velger de gjerne pitolisant før natriumoksybat siden natriumoksybat har spesielle risikoer for bivirkninger (f.eks. misbruks- og avhengighetspotensial, CNS-depresjon, respirasjonsdepresjon og depresjon/selvordstanker), se kapittel 1.4.6. Legen må derfor ha god kjennskap til pasienten og pasientens livssituasjon før behandling med natriumoksybat kan startes.

Modafinil og natriumoksybat har vært i bruk i Norge i flere år, og pasienter har fått dekket disse legemidlene via ordningen med individuell stønad på blå resept før finansieringsansvaret ble overført til helseforetakene fra 01-02-2021. Det er generisk konkurranse for både modafinil og natriumoksybat. Begge legemidlene ble besluttet innført til bruk ved narkolepsi av Beslutningsforum for nye metoder 20-06-2022 ([ID2022\\_092](#) og [ID2022\\_093](#)).

Data fra Reseptregisteret viser at modafinil har flest brukere (813 brukere i 2020), etterfulgt av natriumoksybat (168 brukere i 2020) og pitolisant (61 brukere i 2020), se Tabell 7 kapittel 4.1.

Solriamfetol (Sunosi) fikk MT av EMA 16-01-2020, men er foreløpig ikke markedsført i Norge. Metodevurdering er bestilt av Bestillerforum RHF ([ID2020\\_046](#)), men Legemiddelverket har ikke mottatt dokumentasjon fra legemiddelfirmaet.

#### **1.4.4 Komparator**

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at modafinil er relevant komparator for pasienter med dagsøvnighet som hovedsymptom/eneste symptom, og natriumoksybat er relevant komparator for pasienter med katapleksi i tillegg.

#### **1.4.5 Behandling med modafinil**

##### Indikasjon

Behandling av overdreven søvnighet hos voksne assosiert med narkolepsi, med eller uten katapleksi. Overdreven søvnighet er definert som vanskelighet med å opprettholde våkenhet og en økt sannsynlighet for å sovne i upassende situasjoner.

##### Virkningsmekanisme

Modafinil forbedrer våkenhet. De presise virkningsmekanismene for denne effekten av modafinil er ukjent.

##### Dosering

Anbefalt startdose er 200 mg daglig, som en enkeltdose om morgenen eller fordelt på to doser: én om morgenen og én midt på dagen. Doser på opptil 400 mg som enkeltdose eller fordelt på to doser kan brukes hos pasienter med utilstrekkelig respons på den initiale dosen på 200 mg modafinil.

##### Bivirkninger

Den hyppigste rapporterte bivirkningen er hodepine som berører omtrent 21 % av pasientene. De mest alvorlige bivirkningene er alvorlig utslett, multiorgan hypersensitivitetsreaksjon, utvikling eller forverring av psykiatriske lidelser, selvmordsrelatert adferd, aggressiv eller fiendtlig adferd.

For mer informasjon, se preparatomtalen til Modiodal (6).



### **1.4.6 Behandling med natriumoksybat**

#### Indikasjon

Behandling av narkolepsi med katapleksi hos voksne pasienter, ungdom og barn fra og med 7 år.

#### Virkningsmekanisme

Natriumoksybat har dempende effekt på sentralnervesystemet og reduserer uttalt søvnighet på dagtid og katapleksi, og gir mindre fragmentert nattesøvn. Den eksakte virkningsmekanismen av natriumoksybat er ukjent.

#### Dosering

Anbefalte startdose er 4,5 g/dag fordelt på to like doser (2,25 g/dose). Dosen bør titreres til effekt vises innenfor akseptabel bivirkningsprofil opp til maksimalt 9 g/dag fordelt på to like doser (4,5 g/dose) ved å justere opp eller ned i trinn på 1,5 g/dag (dvs. 0,75 g/dose). Minst 1-2 uker anbefales mellom hver doseøkning.

#### Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos voksne var svimmelhet, kvalme og hodepine, som forekommer hos 10 % - 20 % av pasientene. De mest alvorlige bivirkningene er selvmordsforsøk, psykose, respirasjonsdepresjon og konvulsjoner. Natriumoksybat, som er natriumsaltet av GHB, er et CNS-dempende virkestoff med velkjent misbrukspotensial.

Siden natriumoksybat har spesielle risikoer for bivirkninger har produsenten blitt pålagt å lage opplæringsmateriell til helsepersonell, pasienter og pårørende (7).

For mer informasjon, se preparatomtalen til Xyrem (8).

## 2 Innsendt klinisk dokumentasjon

Effekt og sikkerhet av pitolisant ved narkolepsi er undersøkt i de randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studiene HARMONY I, HARMONY IBIS og HARMONY CTP (9). I tillegg er det gjort en åpen langtidsstudie, HARMONY III. Hovedstudiene som lå til grunn for MT var HARMONY I og HARMONY IBIS.

Legemiddelverket vurderer at HARMONY I og HARMONY CTP er mest relevante for metodevurderingen. I disse studiene blir effekten av pitolisant på de to viktigste symptomene ved narkolepsi undersøkt, henholdsvis søvnighet på dagtid i HARMONY I og katapleksi i HARMONY CTP. Videre blir pitolisant i HARMONY I sammenlignet direkte med modafinil, en relevant komparator i norsk klinisk praksis (se kapittel 1.4.4).

HARMONY IBIS og HARMONY III er mindre relevante. I HARMONY IBIS var maksimaldosen pitolisant 18 mg/dag, mens anbefalt dose i preparatomtalen er inntil 36 mg/dag. Ifølge EMA kan dette, i tillegg til at studien hadde manglende statistisk styrke, være årsaken til at det ikke ble vist statistisk signifikant mereffekt av pitolisant sammenlignet med placebo i HARMONY IBIS. HARMONY III er en åpen studie uten kontrollarm, og det var tillat med samtidig behandling med sentralstimulerende legemidler og legemidler mot katapleksi. Studiedesignet gjør det derfor vanskelig å vurdere effekten av pitolisant basert på HARMONY III.

Tabell 2 Kliniske studier av pitolisant ved narkolepsi

	HARMONY I (9, 10)	HARMONY IBIS (9)	HARMONY CTP (9, 11)	HARMONY III (12)
Studiedesign	Randomisert, dobbeltblindet, 8 uker	Randomisert, dobbeltblindet, 8 uker	Randomisert, dobbeltblindet, 8 uker	Åpen, enarmet, 12 måneder
Pasienter	Voksne >18 år med narkolepsi med/uten katapleksi ESS-skår $\geq$ 14 Samtidig katapleksi-behandling tillatt N = 95	Voksne >18 år med narkolepsi med/uten katapleksi ESS-skår $\geq$ 14 Samtidig katapleksi-behandling tillatt N = 166	Voksne >18 år med narkolepsi med høy katapleksifrekvens (> 3/uke) ESS-skår $\geq$ 12 Samtidig katapleksi-behandling tillatt N = 106	Voksne >18 år med narkolepsi med/uten katapleksi ESS-skår $\geq$ 12 Samtidig katapleksi-behandling og sentralstimulerende tillatt N = 102
Intervensjon	Pitolisant (n = 32) maks 36 mg/dag	Pitolisant (n = 67) maks 18 mg/dag	Pitolisant (n = 54) maks 36 mg/dag	Pitolisant (n = 102) maks 36 mg/dag
Komparator	Placebo (n = 30) Modafinil (n = 33)	Placebo (n = 33) Modafinil (n = 66)	Placebo (n = 52)	Ingen
Primært utfallsmål	ESS, 1. superiority vs placebo 2. non-inferiority vs. modafinil	ESS, 1. superiority vs placebo 2. non-inferiority vs. modafinil	WCR	Sikkerhet
Noen sekundære utfallsmål	MWT EQ-5D	MWT EQ-5D	ESS MWT EQ-5D	ESS EQ-5D

**ESS:** Epworth Sleepiness scale, **MWT:** maintenance of wakefulness test, **WCR:** Weekly Rate of Cataplexi episodes

Primært utfallsmål i HARMONY I er ESS skår (Epworth Sleepiness scale). ESS er et subjektivt utfallsmål på dagsøvnighet. Pasientene vurderer sin egen sannsynlighet for å sovne i åtte ulike situasjoner på en 4-poengsskala (0-3). Total ESS-skår er fra 0 til 24, og jo høyere skår jo større grad av dagsøvnighet. En forskjell på >3 poeng i ESS-skår var definert som klinisk relevant for sammenligningen mellom pitolisant og placebo, og for sammenligningen mellom pitolisant og modafinil var marginen for non-inferiority satt til 2 poeng.

Primært utfallsmål i HARMONY CTP er ukentlig katapleksirate (WCR, Weekly Rate of Cataplexi episodes), basert på endring i gjennomsnittlig antall katapleksianfall mellom de 2 baseline-ukene og de 4 ukene med fast dosering på slutten av studien. Studiedeltagerne førte dagbok, og ble bedt om å rapportere alle katapleksianfall definert som plutselige og forbigående episoder (varighet fra flere sekunder til noen få minutter) med partiell eller generalisert tap av muskelkraft utløst av følelser.

## Legemiddelverkets vurdering

HARMONY I og HARMONY CTP er multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier med parallelle grupper.

Det er en styrke ved dokumentasjonsgrunnlaget at pitolisant er sammenlignet direkte med modafinil, en av de relevante komparatorene, i en randomisert, dobbeltblindet klinisk studie (HARMONY I). Relativ effekt av pitolisant vs. natriumoksybat i innsendt dokumentasjon er basert på indirekte sammenligninger (ITC), se kapittel 2.4.

Ifølge EMA er ESS skår et passende utfallsmål for å vurdere ekstrem søvnighet på dagtid ved narkolepsi, og EMA viser til at ESS-skår ofte har vært brukt i kliniske studier tidligere (9). Siden ESS er et subjektivt utfallsmål, er det positivt at det objektive utfallsmålet MWT (maintenance of wakefulness test) er et sekundært utfallsmål i HARMONY I. MWT måler tiden til innsovning ved fire 40-minuttersperioder med to timers mellomrom i løpet av en dag.

Narkolepsi er en kronisk og livslang sykdom og pitolisant er beregnet for langvarig behandling. Viktige svakheter ved den kliniske dokumentasjonen er derfor svært kort studievarighet (8 uker) og få pasienter i studiene (31 pasienter i HARMONY I og 54 pasienter i HARMONY CTP ble behandlet med pitolisant). Kliniske data om langtidseffekt og -sikkerhet er derfor begrenset. Nå er det imidlertid noen års erfaring med bruk av pitolisant i klinisk praksis, både i Norge og globalt, og de medisinske fageksperterne i denne metodevurderingen har erfaring med å behandle egne pasienter med pitolisant.

## 2.1 HARMONY I

HARMONY I inkluderte pasienter >18 år med narkolepsi med eller uten katapleksi, og med ESS-skår  $\geq 14$  (9, 10). Median alder ved baseline var fra 33 til 40 år i de tre behandlingsgruppene, 54 % var menn, 81 % hadde katapleksi og gjennomsnittlig ESS-skår ved baseline var ca. 18. Studiedeltagerne kunne ikke bruke sentralstimulerende minst 14 dager før baseline, men det var 45 % som hadde brukt sentralstimulerende tidligere, for det meste modafinil (39 %) eller metylfenidat. I studien var det tillatt å fortsette med stabil dosering av legemidler mot katapleksi, og 33 (35 %) av studiedeltagerne gjorde det. Av disse var det 8 pasienter (4 i placebogruppen, 2 i pitolisantgruppen og 2 i modafinilgruppen) som brukte natriumoksybat og 25 som brukte antidepressiva.

Pitolisant ble gitt i fleksibel dosering på 9 mg, 18 mg eller 36 mg daglig de første 3 ukene, og deretter med fast dosering i 5 uker. I studiefasen med fast dosering var det 19 (61,3 %) pasienter som fikk pitolisant 36 mg/dag, 8 (25,8 %) pasienter som fikk 18 mg/dag og 2 (6,5 %) pasienter som fikk 9 mg/dag. Det var 2 (6,5 %) pasienter som ikke fikk stabil dosering.

Komparatorer i HARMONY I var placebo og modafinil. Modafinil ble gitt i fleksibel dosering på 100 mg, 200 mg eller 400 mg daglig de første 3 ukene, og deretter med fast dosering i 5 uker. I studiefasen med fast dosering var det 24 (72,7 %) pasienter som fikk modafinil 400 mg/dag, 4 (12,1 %) pasienter fikk 200 mg/dag og 2 (6,1 %) pasienter fikk 100 mg/dag. Det var 3 (9,1 %) pasienter som ikke fikk stabil dosering. Etter behandlingsfasen på 8 uker, fikk alle studiedeltagerne placebo i 1 uke («withdrawal»).

Resultatene fra HARMONY I viser at pitolisant gir en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i ESS-skår sammenlignet med placebo. Justert for baseline, var gjennomsnittlig forskjell -3,0 poeng (95 % KI -5,6 til -0,4,  $p=0,024$ ) til fordel for pitolisant. Resultatene viser også at det ikke var statistisk signifikant forskjell mellom pitolisant og modafinil i forbedring av ESS-skår. Justert for baseline, var gjennomsnittlig

forskjell 0,12 poeng (95 % KI -2,5 til 2,7, p=0,173) for pitolisant sammenlignet med modafinil. Non-inferiority ble ikke vist siden forskjellen var utenfor den prespesifiserte non-inferiority marginen på 2 poeng. Resultatene på dagsøvnighet fra HARMONY I for primærutfallsmålet ESS og det sekundære utfallsmålet MWT er vist i tabellen under.

Tabell 3 Resultater fra HARMONY I

	Placebo (n=30)	Pitolisant (n=31)	Modafinil (n=33)
<b>ESS-skår (poeng)</b>			
Baseline	18,9	17,8	18,5
8 uker	15,6	12,0	11,6
Endring	-3,4	-5,8	-6,9
Pitolisant vs. placebo*	-3,0 (95 % KI -5,6 til -0,4, p=0,024) Superiority for pitolisant vs placebo vist		
Pitolisant vs. modafinil*	0,12 (95 % KI -2,5 til 2,7, p=0,173) Non-inferiority for pitolisant vs modafinil ikke vist		
<b>MWT (minutter)</b>			
Baseline	8,4	7,4	8,8
8 uker	7,6	9,7	15,1
Endring (uke 8/baseline)	0,88	1,32	1,72
Pitolisant vs. placebo	1,47 (95 % KI 1,01 til 2,14, p=0,044)		
Pitolisant vs. modafinil	0,77 (95 % KI 0,52 til 1,13, p=0,173)		

\* mixed linear model including ESS baseline and groups as fixed effects and Centers as random effect (9).

I HARMONY I ble bivirkninger rapportert hos 71 % (22/31) i pitolisant-gruppen, 79 % (26/33) i modafinil-gruppen og 33 % (10/30) i placebo-gruppen. Hodepine var den vanligste bivirkningen i alle gruppene. Andre vanlige bivirkninger var søvnløshet, abdominalt ubehag og kvalme for pitolisant, og abdominalt ubehag, kvalme, diaré, svimmelhet, angst og irritabilitet for modafinil. Alvorlige bivirkninger oppstod hos 1 pasient i pitolisant-gruppen (abdominalmerter) og 5 pasienter i modafinil-gruppen (abdominalmerter, unormal oppførsel, abstinenssymptomer, lymfadenopati, sykdom i det indre øret). Ingen av pasientene i placebo- eller pitolisant-gruppene hadde abstinenssymptomer i «withdrawal»-fasen av studien, sammenlignet med 3 pasienter i modafinil-gruppen.

### Legemiddelverkets vurdering

Studiepasientene i HARMONY I ser i hovedsak representative ut for aktuelle norske pasienter ifølge de medisinske fagekspertene. Fagekspertene påpeker imidlertid at nydiagnostiserte pasienter som er aktuelle å behandle med pitolisant i norsk klinisk praksis vil være yngre enn studiepopulasjonen, og i

mindre grad ha brukt andre legemidler tidligere. Denne forskjellen mellom studiepopulasjonen og norsk populasjon vil trolig ikke påvirke overførbareheten av studieresultatene for relativ effekt mellom pitolisant og modafinil til klinisk praksis.

Dosering av pitolisant i HARMONY I ser i hovedsak ut til å være representativ for norsk klinisk praksis. De medisinske fagekspertene forteller at omtrent alle pasientene kommer opp i dosering av pitolisant > 18 mg/dag, og at flertallet (60 – 70 %) får 36 mg/dag. Det er få pasienter som blir stående på laveste dosering (9 mg/dag). Noen pasienter opplever bivirkninger på høyeste dosering, og må bruke lavere dosering selv om de da kan få suboptimal effekt.

Studieresultatene tyder på at på gruppenivå har pitolisant og modafinil omtrent lik effekt på dagsøvnighet, og dette stemmer også med erfaringen de medisinske fagekspertene har fra klinisk praksis.

Studievarighet var kun 8 uker i HARMONY I. Nå er det imidlertid noen års erfaring med bruk av pitolisant i klinisk praksis. Erfaringen til de medisinske fagekspertene er at når man først har funnet dosering og legemiddelkombinasjon som fungerer for pasienten, så vil effekten vare over lang tid. Endringer i livssituasjon kan kreve endringer av legemiddelbehandling.

## 2.2 HARMONY CTP

HARMONY CTP inkluderte pasienter >18 år med narkolepsi med katapleksi (9, 11). Inklusjonskriterier var > 3 katapleksianfall per uke og ESS-skår  $\geq 12$ . Ved baseline var gjennomsnittlig antall katapleksianfall per uke 11 i pitolisantgruppen og 9 i placebogruppen. ESS-skår var omtrent 17 i gjennomsnitt i begge grupper. Median alder ved baseline var 34 og 39 år i de to gruppene, og rundt halvparten var menn. I studien var det tillatt å fortsette med pågående katapleksibehandling med natriumoksybat eller antidepressiva hvis dosene hadde vært stabile i minst 1 måned før randomisering. I pitolisantgruppen var det 41 % av pasientene som hadde brukt legemidler mot kaptapleksi de foregående 3 månedene, og 7 % fortsatte med denne behandlingen i studien. I placebogruppen var det 80 % av pasientene som hadde brukt legemidler mot kaptapleksi de foregående 3 månedene, og 16 % fortsatte med denne behandlingen i studien. Samtidig bruk av sentralstimulerende legemidler var ikke tillatt i studien.

Pitolisant ble gitt i fleksibel dosering på 9 mg, 18 mg eller 36 mg daglig de første 3 ukene, og deretter med fast dosering i 4 uker. I studiefasen med fast dosering var det 35 (65 %) pasienter som fikk pitolisant 36 mg/dag, 9 (17 %) pasienter fikk 18 mg/dag og 7 (13 %) pasienter fikk 9 mg/dag. Etter behandlingsfasen på 7 uker, fikk alle studiedeltagerne placebo i 1 uke («withdrawal»).

Resultatene fra HARMONY CTP viser at pitolisant gir en statistisk signifikant reduksjon i katapleksirate sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig ukentlig katapleksirate ble redusert med 75 % (fra 9,15 til 2,27 anfall per uke) i pitolisantgruppen og med 38 % (fra 7,31 til 4,52 anfall per uke) i placebogruppen. Resultatene på katapleksirate i HARMONY CTP for primærutfallsmålet WRC er vist i tabellen under.

Tabell 4 Resultater fra HARMONY CTP

WRC	Placebo (n=51)	Pitolisant (n=54)
Baseline	7,31	9,15
7 uker	4,52	2,27
Endring	38 %	75 %
Pitolisant vs placebo	Rate ratio 0,51 (95 % KI 0,44 – 0,60), p>0,0001	

I HARMONY-CTP ble bivirkninger rapportert hos 35 % (19/54) i pitolisant-gruppen og 31 % (16/51) i placebo-gruppen. Disse bivirkningene ble vurdert å være behandlingsrelaterte hos 28 % (15/54) i pitolisant-gruppen og 12 % (6/51) i placebo-gruppen. Hodepine var den vanligste bivirkningen i begge gruppene. Andre vanlige bivirkninger var irritabilitet, angst og kvalme for pitolisant og søvnløshet for placebo. Alvorlige bivirkninger oppstod hos 1 pasient i pitolisant-gruppen (kvalme) og ingen i placebo-gruppen. Ingen av pasientene i pitolisant-gruppen hadde abstinenssymptomer i «withdrawal»-fasen av studien, sammenlignet med 1 pasienter i placebo-gruppen.

### Legemiddelverkets vurdering

Studiepasientene i HARMONY CTP ser i hovedsak representative ut for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis ifølge de medisinske fagekspertene. Fagekspertene har imidlertid samme kommentar som til HARMONY I-studien om at nydiagnostiserte pasienter som er aktuelle å behandle med pitolisant i norsk klinisk praksis vil være yngre enn studiepopulasjonen i HARMONY CTP, og i mindre grad ha brukt andre legemidler tidligere, se kapittel 2.1.

Det er forskjeller mellom studiearmene ved baseline når det gjelder andel pasienter som tidligere hadde brukt, eller fortsatt bruker, annen katapleksibehandling. Det var flere pasienter i placebo-gruppen enn i pitolisantgruppen som stod på samtidig katapleksibehandling (16 % vs. 7 %). Denne forskjellen alene kan ha bidratt til at relativ effekt av pitolisant vs. placebo er underestimert i studien.

Dosering av pitolisant i studiefasen med fast dosering er i stor grad sammenfallende i HARMONY CTP og HARMONY I, se kapittel 2.1. I begge studiene får flertallet av pasientene > 18 mg/dag pitolisant, og over 60 % av pasientene får 36 mg/dag. Dette stemmer overens med erfaringene fra klinisk praksis ifølge de medisinske fagekspertene.

Placeboeffekten var høy i HARMONY CTP. Dette kan henge sammen med at subjektive og emosjonelle trigger har betydning for katapleksianfall. Pitolisant viser likevel en tydelig mereffekt sammenlignet med placebo i reduksjon av katapleksirate.

Studiepasientene får behandling med pitolisant i kun 7 uker i HARMONY CTP. De medisinske fagekspertene viser til at det nå er noen års erfaring med bruk av pitolisant i klinisk praksis, se kapittel 2.1.

## 2.3 Relativ effekt pitolisant vs modafinil

AOP Orphan har ikke inkludert modafinil som komparator i innsendt dokumentasjon. Legemiddelverket vurderer at modafinil er en relevant komparator for pasientgruppen med søvnighet som hovedsymptom/eneste symptom, se kapittel 1.4.4.

Pitolisant er sammenlignet direkte med modafinil i HARMONY I, se kapittel 2.1. Resultatene fra HARMONY I viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom pitolisant og modafinil i forbedring av dagsøvnighet. Non-inferiority, det vil si om pitolisant «ikke er dårligere enn» modafinil, ble imidlertid ikke vist siden forskjellen var utenfor den prespesifiserte non-inferiority marginen på 2 poeng.

Studieresultatene tyder på at pitolisant og modafinil har omtrent lik effekt på dagsøvnighet, og dette stemmer med erfaringen de medisinske fagekspertene har fra klinisk praksis. Fagekspertene understreker at legemidlene har andre forskjeller som påvirker valg av behandling til den enkelte pasient, og som gjør at det er behov for begge legemidlene i behandlingstilbudet. Erfaringen fra klinisk praksis er at pitolisant er bedre tolerert enn modafinil. Hodepine er f.eks. svært vanlig med modafinil forteller fagekspertene. Det er også en fordel at pitolisant oppleves å gi en jevnere effekt på våkenhet, mens modafinil kan gi en «booster»-effekt. Modafinil har heller ikke effekt på katapleksi, slik som pitolisant.

*Oppsummert vurderer Legemiddelverket at det er rimelig å anta at pitolisant og modafinil har omtrent sammenlignbar effekt på dagsøvnighet.*

## 2.4 Relativ effekt pitolisant vs. natriumoksybat

### Innsendt dokumentasjon

AOP Orphan viser til at det ikke finnes studier som direkte sammenligner pitolisant og natriumoksybat. Relativ effekt av pitolisant vs. natriumoksybat i innsendt dokumentasjon er derfor basert på parvise indirekte sammenligninger (ITC). Utfallsmålene som sammenlignes er katapleksi og ESS. AOP Orphan har gjort ITC-er for hvert av de to utfallsmålene, basert på følgende studier:

- Katapleksi: HARMONY CTP for pitolisant (9, 11) vs U.S. Xyrem Multicenter Study group trial for natriumoksybat (13)
- ESS: HARMONY I for pitolisant (9, 10) vs Xyrem International Study for natriumoksybat (14)

Dette er placebokontrollerte studier, og placebo er brukt som felles komparator i ITC-ene.

Resultatene fra ITC-ene utført av AOP Orphan er at pitolisant har en liten mereffekt sammenlignet med natriumoksybat på reduksjon av katapleksirate og ESS, og disse resultatene inngår i den innsendte helseøkonomiske analysen.

### Legemiddelverkets vurdering

En forutsetning for å kunne gjøre en ITC er at studiene som inngår i sammenligningen er tilstrekkelig like når det gjelder studiedesign og pasientkarakteristika. AOP Orphan har i innsendt dokumentasjon ikke diskutert sammenlignbarhet mellom studiene som inngår i ITC-ene. Legemiddelverkets vurdering er basert på publisert informasjon fra studiene.



For utfallsmålet katapleksi er data til ITC-en hentet fra HARMONY CTP for pitolisant (9, 11) og fra U.S. Xyrem Multicenter Study group trial for natriumoksybat (13). Legemiddelverket vurderer at det er flere viktige utfordringer når det gjelder sammenlignbarhet mellom disse studiene:

- I Xyrem-studien ble natriumoksybat gitt i kun 4 uker, og det er katapleksirater ved uke 2 og uke 4 som inngår i ITC-analysen. Det kan imidlertid ta flere måneder før den fulle katapleksieffekten av natriumoksybat inntre (2). Effekten av natriumoksybat vil derfor sannsynligvis være underestimert i en sammenligning basert på 4-ukersdata.
- Doseringen av natriumoksybat i Xyrem-studien er ikke i tråd med anbefalt dosering i preparatomtalen og dermed heller ikke i tråd med antatt dosering i klinisk praksis. Ifølge preparatomtalen er anbefalt startdose 4,5 g/døgn, og deretter anbefales trinnvis titrering med 1,5 g/døgn med minst 1-2 uker mellom hver doseøkning, opptil maks. 9 g/døgn. I Xyrem-studien ble pasientene randomisert til 4 uker behandling med enten 3, 6 eller 9 g/døgn, uten titrering. I studien var det altså ikke en individuelt tilpasset gradvis titrering av dosen til effekt innenfor akseptabel bivirkningsprofil, slik preparatomtalen anbefaler. Videre er laveste dose i studien (3 g/døgn) lavere enn anbefalt startdose i preparatomtalen (4,5 g/døgn). Det er derfor mulig at noen av pasientene som fikk 3 eller 6 g/døgn i studien, kunne fått bedre effekt med høyere dose, og at noen av pasientene som fikk 6 eller 9 g/døgn i studien fikk uakseptable bivirkninger som kunne vært unngått med trinnvis titrering eller lavere vedlikeholdsdosering.

Doseringen av pitolisant i HARMONY CTP ble på den annen side tilpasset individuelt. Pasientene startet med 4,5 mg pitolisant daglig de første 7 dagene, og deretter 9 mg daglig de neste 7 dagene. Ved studiebesøket uke 2, bestemte utprøver videre dosering basert på individuell vurdering av klinisk effekt og sikkerhet, og dosen ble redusert til 4,5 mg, opprettholdt på 9 mg eller økt til 18 mg daglig. Ved studiebesøket uke 3 kunne utprøver igjen vurdere og justere doseringen til endelig dosering i studiefasen med fast dosering (4,5 mg, 9 mg, 18 mg eller 36 mg daglig). Hyppige studiebesøk og individuelle dosetilpasninger har sannsynligvis bidratt til at dosering av pitolisant er optimalisert i HARMONY CTP. Kanskje også i større grad enn det som vil være mulig ved vanlig oppfølging i klinisk praksis.

- Andre legemidler mot katapleksi var tillatt i HARMONY CTP, men ikke i Xyrem-studien. I HARMONY CTP var det tillatt å fortsette med pågående katapleksibehandling med natriumoksybat eller antidepressiva hvis dosene hadde vært stabile i minst 1 måned før randomisering, og det var 4 (7 %) pasienter i pitolisantgruppen og 8 (16 %) pasienter i placebogruppen som gjorde dette. I Xyrem-studien ble legemiddelbehandling mot katapleksi avsluttet før randomisering til natriumoksybat eller placebo, ved en gradvis nedtrapping over en 4-ukersperiode etterfulgt av en utvaskingsperiode.
- Sentralstimulerende legemidler var ikke tillatt i HARMONY CTP, men var tillatt i Xyrem-studien. Av de 136 pasientene som ble inkludert i Xyrem-studien, var det 113 (83 %) som ble behandlet med sentralstimulerende.

For utfallsmålet ESS er data til ITC-en hentet fra HARMONY I for pitolisant (9, 10) og fra Xyrem International Study for natriumoksybat (14). Også her vurderer Legemiddelverket at det er flere viktige utfordringer når det gjelder sammenlignbarhet mellom studiene:

- Doseringen av natriumoksybat i Xyrem-studien er ikke i tråd med anbefalt dosering i preparatomtalen og dermed ikke i tråd med antatt dosering av natriumoksybat i klinisk praksis. I Xyrem-studien ble

pasientene i natriumoksybat-armen randomisert til å få 4,5 g, 6 g eller 9 g/døgn. Alle pasientene i natriumoksybat-armen startet med 4,5 g/døgn, i tråd med anbefalt startdose i preparatomtalen. Deretter ble 6 g og 9 g-dosene opptitrert med 1,5 g per uke. I studien var det altså ikke en individuelt tilpasset gradvis titrering av dosen til effekt vises innenfor akseptabel bivirkningsprofil slik preparatomtalen anbefaler. Det er derfor mulig at noen av pasientene som var randomisert til 4,5 eller 6 g/døgn i studien, kunne fått bedre effekt med høyere dose, og at noen av pasientene som var randomisert til 6 eller 9 g/døgn i studien fikk uakseptable bivirkninger som kunne vært unngått med lavere dosering.

Doseringen av pitolisant i HARMONY I ble på den annen side tilpasset individuelt. Pasientene startet med 9 mg pitolisant daglig de første 7 dagene, og deretter 18 mg daglig de neste 7 dagene. Ved studiebesøket på dag 14, bestemte utprøver videre dosering basert på individuell vurdering av klinisk effekt og sikkerhet, og pasientene kunne få 9 mg, 18 mg eller 36 mg daglig. Ved studiebesøket på dag 21 kunne doseringen reduseres ved utilfredsstillende toleranse til endelig dosering i studiefasen med fast dosering (9 mg, 18 mg eller 36 mg daglig). Den laveste anbefalte dosen i preparatomtalen (4,5 mg pitolisant) ble ikke brukt i studien.

- Sentralstimulerende legemidler var ikke tillatt i HARMONY I, men var tillatt i Xyrem-studien. Det var 78 % av pasientene som brukte sentralstimulerende i Xyrem-studien, og de mest brukte var modafinil (41 %), metylfenidat (24 %) og deksamfetamin (19 %). Sentralstimulerende legemidler gis for å redusere dagsøvnighet, og vil dermed bidra til å forbedre ESS-resultatet i Xyrem-studien sammenlignet med hvis natriumoksybat eller placebo ble gitt alene.
- Andre legemidler mot katapleksi (inkl. natriumoksybat) var tillatt i HARMONY I, men ikke i Xyrem-studien. I HARMONY I var det 33 (35 %) av studiedeltagerne som fortsatte med katapleksi-legemidler, enten natriumoksybat (8 pasienter) eller antidepressiva (25 pasienter). I Xyrem-studien ble legemiddelbehandling mot katapleksi avsluttet før randomisering til natriumoksybat eller placebo, ved en gradvis nedtrapping over en 21-dagersperiode etterfulgt av en utvaskingsperiode.

Oppsummert vurderer Legemiddelverket at studiene av hhv pitolisant og natriumoksybat ikke er sammenlignbare nok til å kunne gjøre indirekte sammenligninger av effekt på våkenhet og katapleksi. For det første var varighet av Xyrem-studiene kun 4 uker, mens de medisinske fagekspertene forteller at det tar 4 – 6 måneder å finne ønsket dosering av natriumoksybat i klinisk praksis. For det andre var det i Xyrem-studiene heller ikke en individuelt tilpasset gradvis titrering av natriumoksybat-dosen, basert på en vurdering av effekt og bivirkninger, slik det vil være i klinisk praksis, og slik det ble gjort med pitolisant i HARMONY-studiene. Legemiddelverket vurderer at disse to momentene kan ha underestimert effekten av natriumoksybat i en sammenligning med pitolisant. Videre var det forskjeller mellom pitolisant- og natriumoksybat-studiene i samtidig bruk av andre legemidler mot katapleksi og sentralstimulerende legemidler, og det er uklart om dette kan være effektmodifiserende faktorer som også kan påvirke validiteten av ITC-ene. I publikasjonene av Xyrem-studiene var det begrenset informasjon om pasientkarakteristika, og dette gjør det utfordrende å vurdere om det også kan være andre viktige forskjeller mellom pasientene i Xyrem-studiene og HARMONY-studiene.

Klinisk erfaring og tilgjengelige studiedata tyder ikke på at pitolisant har bedre effekt enn natriumoksybat på våkenhet og katapleksi ifølge de medisinske fagekspertene. Erfaringen fra klinisk praksis er at natriumoksybat er mer potent enn pitolisant, og også kan gi bedre effekt ved utfordringer med oppstykket søvn. Pitolisant velges likevel gjerne før natriumoksybat i klinisk praksis siden natriumoksybat har spesielle risikoer for bivirkninger (f.eks. misbruks- og avhengighetspotensial, CNS-depresjon,

respirasjonsdepresjon og depresjon/selv mordstanker). Behandling med natriumoksybat krever derfor god kjennskap til pasienten og pasientens livssituasjon.

*Oppsummert vurderer Legemiddelverket at det ikke er vist at pitolisant har en mereffekt sammenlignet med natriumoksybat på dagsøvnighet og katapleksi.*

### 3 Økonomisk analyse

AOP Orphan har levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner pitolisant med natriumoksybat hos pasienter med narkolepsi med katapleksi (NT1). I innsendt analyse har AOP Orphan lagt til grunn en mereffekt av pitolisant sammenlignet med natriumoksybat på ESS-skår og katapleksirate basert på parvise indirekte sammenligninger (ITC).

Legemiddelverket har inkludert hele den godkjente indikasjonen til pitolisant i metodevurderingen (både NT1 og NT2), og vurderer at både modafinil og natriumoksybat er relevante komparatorer, se kapittel 1.4.4. Legemiddelverket har videre vurdert at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av pitolisant sammenlignet med henholdsvis modafinil (se kapittel 2.3) og natriumoksybat (se kapittel 2.4). Dette er basert på tilgjengelige studiedata og innspill fra medisinske fageksperter. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert innsendt kostnad per QALY-analyse fra AOP Orphan.

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

Legemiddelpris per pakning er vist i Tabell 5, og legemiddelkostnad ved anbefalte doseringer i preparatomtalene er vist i Tabell 6.

Tabell 5 Legemiddelpris (NOK) per pakning.

Legemiddel	Legemiddelform	Styrke	Antall/mengde	Maks AUP	Maks AUP eks. mva.
pitolisant	tablett	4,5 mg	30 stk	4 188	3 350
pitolisant	tablett	18 mg	30 stk	4 188	3 350
natriumoksybat	mikstur	500 mg/ml	180 ml	2 726	2 181
modafinil	tablett	100 mg	90 stk	1 613	1 290

Tabell 6 Legemiddelkostnad ved anbefalt dosering (NOK, maks AUP eks. mva.)

	Dosering per dag	Kostnad per dag	Kostnad per måned	Kostnad per år
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
natriumoksybat	4,5 g	109	3 271	39 800
	9 g	218	6 542	79 599
modafinil	200 mg	29	860	10 464
	400 mg	57	1 720	20 928

Vektet årlig kostnad for pitolisant, basert på dosering i HARMONY-studiene (se kapittel 4.2) og innspill fra de medisinske fagekspertene, er ca. 73 000 NOK per pasient (maks. AUP eks. mva.).

Det er generisk konkurranse for modafinil og natriumoksybat, og de faktiske legemiddelkostnadene for disse er lavere enn det som er presentert i tabellene over.

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

## 4 Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. Pasienter har fått dekket Wakix (pitolisant) via ordningen med individuell stønad på blå resept før finansieringsansvaret ble overført til helseforetakene fra 01-02-2019. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om (dvs. fortsette dagens praksis – eksisterende pasienter fortsetter med Wakix og nye pasienter får Wakix)
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk (dvs. utfasing av dagens praksis – eksisterende pasienter fortsetter med Wakix, mens nye pasienter ikke får Wakix)

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

### 4.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

AOP Orphan har kun inkludert pasienter med katapleksi (NT1) i innsendt dokumentasjon, og anslår en prevalens på 1200 pasienter og en insidens på 40 pasienter med NT1. Prevalensen er basert på en norsk studie fra 2009, som fant en prevalensrate på 0,022 % og om lag 1000 pasienter med NT1 i Norge (15). Insidensen er beregnet basert på en insidensrate på 0,74 per 100 000 for NT1 funnet i en studie utført i USA (16). AOP Orphan viser videre til tall fra Reseptregisteret med antall brukere av pitolisant, som har økt fra 6 brukere i 2017 til 61 brukere i 2020 (se Tabell 7). Basert på disse opplysningene har AOP Orphan estimert at [redacted] pasienter med NT1 vil behandles med pitolisant om fem år.

MT for pitolisant omfatter også pasienter med narkolepsi uten katapleksi, det vil si både NT1 og NT2, og Legemiddelverket har inkludert begge pasientgruppene i egne estimater av antall pasienter som er aktuelle for behandling (se under).

Tabellen under viser antall brukere per år av modafinil, natriumoksybat og pitolisant basert på data fra Reseptregisteret. Antall brukere har økt hvert år for alle disse legemidlene. Medisinske fagekspert mener at bruken av pitolisant og natriumoksybat kommer til å fortsette å øke fremover, mens antall brukere av modafinil kanskje har stabilisert seg.

Tabell 7 Antall brukere av modafinil, natriumoksybat og pitolisant per år. Kilde: Reseptregisteret.

År	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
modafinil	228	295	275	272	288	291	329	349	366	436	486	548	582	678	704	816	813
natriumoksybat	0	12	23	26	28	33	49	58	63	84	96	103	116	142	141	151	168
pitolisant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	29	51	61

Pitolisant har vært i bruk i Norge siden 2017, og Reseptregisterdata viser at antall brukere har økt med gjennomsnittlig 18 brukere per år etter dette. Hvis vi legger til grunn samme vekst videre, tilsvarer dette 98 brukere av pitolisant i 2022.

Medisinske fagekspert sier det er vanskelig å anslå hvor mange nye pasienter som vil være aktuelle for behandling med pitolisant fremover. Anslagsvis halvparten av nydiagnostiserte pasienter og 25 % av de eksisterende narkolepsipasientene kan komme til å få behandling med pitolisant den neste

femårsperioden ifølge de medisinske fagekspertene. Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i disse anslagene for å estimere antall pasienter som er aktuelle for behandling med pitolisant fremover.

Når det gjelder insidens av narkolepsi, viser AOP Orphan til en studie som fant at gjennomsnittlig insidensrate var 1,37 per 100 000 personår mellom 1960 og 1989 i Minnesota, USA (16). I hvilken grad disse resultatene er overførbare til Norge i dag er usikkert. Resultatet stemmer imidlertid godt overens med nyere data fra Folkehelseinstituttet. De fant en insidens for narkolepsi på 1,40 per 100 000 personår etter svineinfluensaepidemien (17). En insidensrate på 1,4 per 100 000 tilsvarer omtrent 75 nye pasienter per år i Norge. Hvis halvparten av de nye pasientene starter med pitolisant, slik de medisinske fagekspertene estimerer, tilsvarer dette at om lag 38 nydiagnostiserte pasienter starter med pitolisant hvert år. Det første året i budsjettberegningene har Legemiddelverket dermed antatt at 98 eksisterende pasienter fortsetter med pitolisant og at 38 nydiagnostiserte pasienter starter med pitolisant, totalt 136 pasienter, se Tabell 8.

De medisinske fagekspertene antar videre at 25 % av de eksisterende narkolepsipasientene kan komme til å få behandling med pitolisant den neste femårsperioden. Tall fra Reseptregisteret viser at det var om lag 815 brukere av modafinil i 2019 og 2020 (se Tabell 7), og de medisinske fagekspertene tror at antall brukere av modafinil kan ha stabilisert seg. Modafinil brukes ofte i kombinasjon med andre narkolepsilegemidler. Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i antall brukere av modafinil for å beregne antall eksisterende narkolepsipasienter som etter hvert vil få behandling med pitolisant. I det femte budsjettåret antar Legemiddelverket at totalt 204 (25 % av 815) eksisterende narkolepsipasienter vil få behandling med pitolisant, og at disse pasientene vil tilkomme gradvis i løpet av femårsperioden. Disse pasientene vil komme i tillegg til eksisterende pasienter på pitolisant (98 pasienter) og nydiagnostiserte pasienter som starter behandling med pitolisant (38 nye pasienter per år).

Legemiddelverket har gjort en rekke forenklinger i budsjettberegningene. For det første har vi ikke tatt hensyn til fortrenging av andre legemidler. De medisinske fagekspertene antar at pitolisant ikke kommer til å fortrenge annen behandling i særlig grad, men at pitolisant vil bli brukt i kombinasjon med andre narkolepsilegemidler. Kostnadene for andre narkolepsilegemidler er også lave sammenlignet med kostnaden for pitolisant. For det andre har vi tatt utgangspunkt i faste brukere av pitolisant, og har antatt at ingen pasienter slutter med pitolisant i løpet av femårsperioden. Dette er basert på innspillet fra medisinske fagekspertene om at når man først har funnet dosering og legemiddelkombinasjon som fungerer for pasienten, så er erfaringen fra klinisk praksis at effekten vil vare over lang tid. I beregningene har vi altså ikke tatt hensyn til at noen pasienter vil starte behandling med pitolisant, men må avslutte på grunn av bivirkninger eller manglende effekt, slik det vil være i klinisk praksis.

Antall pasienter med NT1 og NT2 som forventes å bli behandlet med pitolisant i de første fem årene er presentert i Tabell 8. Dette gjelder for situasjonen der pitolisant besluttes å tas i bruk.

Tabell 8 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Wakix over den neste femårs-perioden – dersom Wakix blir anbefalt for bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter	136	224	313	401	490

Dersom pitolisant ikke blir anbefalt for bruk, har Legemiddelverket lagt til grunn at eksisterende pasienter fortsetter med pitolisant, men at ingen nye pasienter får pitolisant. Antall pasienter er presentert i Tabell 9.

Tabell 9 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Wakix over den neste femårs-perioden – dersom Wakix IKKE blir anbefalt for bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter	98	98	98	98	98

## 4.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelkostnaden for pitolisant er avhengig av dosering. I tabellen under har Legemiddelverket beregnet fordelingen mellom de ulike doseringene for pasienter som fikk stabil dosering i HARMONY I og HARMONY CTP.

Tabell 10 Dosering av pitolisant (Wakix) i HARMONY I og HARMONY CTP i studiefaser med fast dosering

	HARMONY I		HARMONY CTP	
	Antall pasienter	Andel	Antall pasienter	Andel
9 mg	2	7 %	7	14 %
18 mg	8	28 %	9	18 %
36 mg	19	66 %	35	69 %
Totalt	29	100 %	51	100 %

Doseringen av pitolisant i HARMONY-studiene stemmer overens med erfaringen til de medisinske fagekspertene. De medisinske fagekspertene forteller at omtrent alle pasientene kommer opp i dosering av pitolisant > 18 mg/dag, og at flertallet (60 – 70 %) får 36 mg/dag.



Basert på data fra de kliniske studiene og innspill fra de medisinske fagekspertene, har Legemiddelverket antatt at 70 % får 36 mg/dag, 20 % får 18 mg/dag og 10 % får 9 mg/dag. Dette gir en vektet årlig kostnad for pitolisant på ca. 92 000 NOK per pasient (maks AUP, inkl. mva.), se tabellen under.

Tabell 11 Vektet legemiddelkostnad (maks. AUP inkl. mva.) per år per pasient for Wakix (pitolisant)

	Dosering per dag	Kostnad per år	Fordeling	Vektet kostnad per år
pitolisant	4,5 mg	50 954	0 %	0
	9 mg	101 908	10 %	10 191
	18 mg	50 954	20 %	10 191
	36 mg	101 908	70 %	71 336
Totalt			100 %	91 717

Legemiddelverket har i tillegg sett på antall brukere og omsetning av pitolisant i Reseptregisteret, og beregnet en gjennomsnittlig årlig kostnad på 62 012 NOK per pasient (maks AUP, inkl. mva.), se tabellen under.

Tabell 12 Antall brukere og omsetning (NOK) av Wakix (pitolisant) i perioden 2017 – 2020. Kilde: Reseptregisteret.

År	Antall brukere	Omsetning (NOK)
2017	6	229 622
2018	29	2 126 008
2019	51	2 646 417
2020	61	3 710 982

Årlig kostnad basert på Reseptregisterdata (62 012 NOK/pasient) gjenspeiler at pasienter starter behandling til ulike tider i løpet av året, og at etterlevelsen er lavere enn 100 % i klinisk praksis. Som forventet er denne kostnaden derfor lavere enn årlig kostnad beregnet for en «helårspasient» basert på estimert dosering (91 717 NOK/pasient). Legemiddelverket mener det er sannsynlig at gjennomsnittlig årlig kostnad per pasient beregnet fra Reseptregisterdata vil øke over tid, etter hvert som andelen faste brukere («helårspasienter») av pitolisant øker. I budsjettberetningene har Legemiddelverket brukt en legemiddelkostnad per pasient lik gjennomsnittet av de to estimatene, det vil si 77 000 NOK.

Tall fra Farmalogg viser at totalomsetningen for pitolisant var 6,7 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva.) i 2022. En estimert budsjettvirkning det første året på 7,5 millioner NOK (98 pasienter x 77 000 NOK/pasient) i et scenario der dagens praksis videreføres synes dermed å være rimelig (se Tabell 13).

### 4.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av Wakix (pitolisant) er presentert i Tabell 13.

Tabell 13 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Wakix (pitolisant) ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Wakix (pitolisant) blir innført	10 433 500	17 248 000	24 062 500	30 877 000	37 691 500
Wakix (pitolisant) blir IKKE innført	7 546 000	7 546 000	7 546 000	7 546 000	7 546 000
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	2 887 500	9 702 000	16 516 500	23 331 000	30 145 500

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Wakix (pitolisant) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 30 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 30-03-2023

Anette Grøvan  
fung. enhetsleder

Kirsti Hjelme  
saksutreder

## Referanser

1. Narkolepsi: Helsenorge; Sist oppdatert 21. november 2019 [Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/sovnsykdommer/narkolepsi/>].
2. Narkolepsi: NevSom (OUS); Sist oppdatert 09.12.2022 [Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/nevsom/narkolepsi>].
3. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;327(2):138-50.
4. Narkolepsi - NEL - Norsk elektronisk Legehåndbok Sist oppdatert: 21. nov. 2022 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/nevrologi/tilstander-og-sykdommer/sovnsykdommer/narkolepsi>].
5. 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.
6. Preparatomtale Modiodal [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/1998-04558.pdf>].
7. Xyrem - Oppplæringsmaterieill og veiledning ved bruk [Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/xyrem-ucb-565556#spc-preparatomtale>].
8. Preparatomtale Xyrem [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xyrem-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xyrem-epar-product-information_no.pdf)].
9. Wakix: EPAR - Public assessment report [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wakix-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wakix-epar-public-assessment-report_en.pdf)].
10. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology*. 2013;12(11):1068-75.
11. Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, Poverenova I, Krylov S, Jankovic S, et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2017;16(3):200-7.
12. Dauvilliers Y, Arnulf I, Szakacs Z, Leu-Semenescu S, Lecomte I, Scart-Gres C, et al. Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study. *Sleep*. 2019;42(11):zsz174.
13. Group UXMS. A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep*. 2002;25(1):42-9.
14. Xyrem® T, Group IS. A double-blind, placebo-controlled study demonstrates sodium oxybate is effective for the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2005;1(04):391-7.
15. Heier MS, Evsiukova T, Wilson J, Abdelnoor M, Hublin C, Ervik S. Prevalence of narcolepsy with cataplexy in Norway. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009;120(4):276-80.
16. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The Epidemiology of Narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: A Population-Based Study. *Sleep*. 2002;25(2):197-202.
17. Narkolepsi etter svineinfluensapandemien: Folkehelseinstituttet; 2017 [Available from: <https://www.fhi.no/nyheter/2017/pandemi/>].

## Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

### AOP Health comments to NoMA report ID2021\_021 pitolisant (Wakix) for the treatment of narcolepsy with or without cataplexy in adults.

AOP Health would like to thank NoMA for the communication during the evaluation and for allowing us to provide input to the report.

Narcolepsy is a rare and disabling hypothalamic disorder affecting the sleep and wakefulness regulation. The majority (60-70%) of the patients suffer from narcolepsy with cataplexy (type 1 Narcolepsy, NT1) associated with hypocretin deficiency. Narcolepsy without cataplexy is defined as type 2 (NT2). Narcolepsy presents with a variety of sleep-wake and other symptoms. The overall aim of most symptomatic treatments should focus on improving the sleep-wake cycle of narcoleptic patients with particular attention on daytime performance. Treatment goals and choice of treatments should take into consideration the individual patient's symptom pattern, preferences, and existing comorbidities.<sup>1)</sup>

The 2021 European Narcolepsy guidelines place Wakix as one of the alternative 1<sup>st</sup> line treatments for patients with EDS as main symptom and for patients with EDS and Cataplexy.<sup>1)</sup> According to NoMA report, clinical experts in Norway confirm that they follow the European guidelines, and these guidelines are also adapted in the NevroNEL treatment recommendations.

AOP considered sodium oxybate as the most relevant comparator for Wakix due to effect on both EDS and cataplexy. For the assessment of Wakix, NoMA has decided to use modafinil (for NT2) and sodium oxybate (for NT1) as comparators. Since the cost per QALY- analysis provided by AOP comparing Wakix with sodium oxybate has not been accepted by NoMA a simplified cost calculation has been done, comparing yearly cost of Wakix, modafinil and sodium oxybate. It is important to note that neither of the comparators in question have previously been methodologically evaluated by NoMA. Both modafinil and sodium oxybate were introduced for treatment of narcolepsy in Norway on Decision forum meeting June 2022.<sup>2)</sup>

The Norwegian Medicines Agency considers that Wakix has not been shown to have increased efficacy at group level compared to modafinil and sodium oxybate, respectively. In the NoMA report it is stated that this is in line with the clinical experience. However, the clinical experts emphasize that there are other important differences between the treatments regarding considerations around adverse events and other concerns that guide choice of therapy.

According to a recent network analysis pitolisant is non-inferior to modafinil in relieving EDS, but superior to modafinil in reducing cataplexy, outranking modafinil in NT1 patients. For NT2 patients pitolisant and modafinil perform equally, despite a slight superiority of pitolisant in EDS relief.<sup>3)</sup> Additionally, a network analysis comparing modafinil, sodium oxybate and pitolisant found that all substances have a similar effect in reducing EDS. Only sodium oxybate and pitolisant were shown to have comparable beneficial effect on cataplexy. In this analysis it was also concluded that pitolisant had the best treatment ranking for the benefit/risk ratio.<sup>4)</sup>

According to input to "NyeMetoder" from NevSom, Wakix should be available to narcolepsy patients due to:

- Wakix is, together with sodium oxybate, the only EMA-approved pharmaceutical with effect on both cataplexy and EDS available for adults with narcolepsy.<sup>5)</sup>
- Wakix, is together with sodium oxybate, the only first-line monotherapy option for patients with both EDS and cataplexy in the new European treatment guidelines and NevroNEL treatment recommendations.<sup>5)</sup>
- Wakix has a different adverse event profile compared to sodium oxybate: accordingly, Wakix is an important option to sodium oxybate with co-existing depression, severe psychiatric illness, sleep apnoea and drug/addiction problems.<sup>5)</sup>
- Wakix is the only wake promoting agent that is a non-controlled substance with no addiction potential, few psychiatric adverse events and a favourable cardiovascular safety profile – hence fulfilling an otherwise unmet need.<sup>5)</sup>

NevSom also notes that pharmaceuticals with a potential to reduce the large indirect costs connected to the disease should be evaluated thoroughly and over a long time before changes are made to reimbursement. <sup>5)</sup>

Furthermore, the input from NevSom underlines that there are no other treatment options with mode of action via the histamine pathway and a favourable adverse events profile similar to Wakix, accordingly no other treatment options can substitute for Wakix. <sup>5)</sup>

The Norwegian system to evaluate cost-effectiveness does not allow for indirect costs to be included in the base-case model. Narcolepsy leads to significantly lower levels of employment and income and higher health-related and social transfer costs. For patients with narcolepsy good symptom control can be the driver to be able to study or work. Potential implication of suboptimal treatment limiting the patient's ability to perform in study or work could potentially constitute a major impact to the total health economy picture. Loss of work productivity due to sickness absenteeism can form a major part of a narcolepsy patient's daily life. <sup>1) 5) 6)</sup>

As discussed in the NoMA report the efficacy of Wakix in narcolepsy with or without cataplexy in adults has been shown in a number of clinical trials. A paediatric investigation plan for Wakix has also been running, and the results from a trial on safety and efficacy of Wakix in this population has just been published. <sup>7)</sup> European Medicines Agency has recently approved an extension to the Wakix indication, with the new full-EMA approved indication as follows: "Wakix is indicated in adults, adolescents and children from the age of 6 years for the treatment of narcolepsy with or without cataplexy". <sup>8)</sup>

Narcolepsy is a rare and complex disease with a clear need for as many treatment options available as possible. If Wakix will no longer be reimbursed in Norway, many patients will be left without treatment or with inadequate treatment due to adverse events of the remaining pharmaceutical treatment options. Furthermore, Wakix is an important treatment option with a clear place in therapy according to the European guidelines. For Norwegian doctors to be able to continue treating patients with narcolepsy according to European guidelines, Wakix needs to be introduced by Decision forum. When Wakix was approved for patients with narcolepsy, an unmet need was filled, and in case reimbursement is lost this need/gap will be left open.

- 1) Bassetti L, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol.* 2021;00:1-16.
- 2) Protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder, 20.JUN2022, sak 083-2022  
[https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2020062022\\_Protokoll.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2020062022_Protokoll.pdf) Accessed 27MAR2023
- 3) Lehert P, Szoek C. Comparison of modafinil and pitolisant in narcolepsy: a non-inferiority meta-analytical approach. *Drugs Context.* 2020 Jul 8;9:2020-6-2. doi: 10.7573/dic.2020-6-2. PMID: 32699548; PMCID: PMC7357684.
- 4) Lehert P, Falissard B. Multiple treatment comparison in narcolepsy: a network meta-analysis. *SLEEPJ.* 2018;41(12):1-13
- 5) Sakspapirer til Bestillerforum RHF 15.02.2021, saksnummer 036-21, innspill til Metode ID2021\_021 Pitolisant til behandling av uttalt søvnighet (excessive daytime sleepiness) hos pasienter med narkolepsi.  
<https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Sakspapirer%20til%20Bestillerforum%20RHF%2015.02.2021%20-%20Offentlige.pdf> Accessed 27MAR2023.
- 6) Jennum PK, S. Kjellberg, J. The Economic Consequences of Narcolepsy. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2009;5(3):240-5.
- 7) Dauvilliers Y, et al. Safety and efficacy of pitolisant in children aged 6 years or older with narcolepsy with or without cataplexy: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2023 Apr;22(4):303-311. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00036-4. PMID: 36931805.
- 8) European Commission, Public Health – Union Register of medicinal products. Product information; Wakix.  
<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1068.htm> Accessed 27MAR2023.