

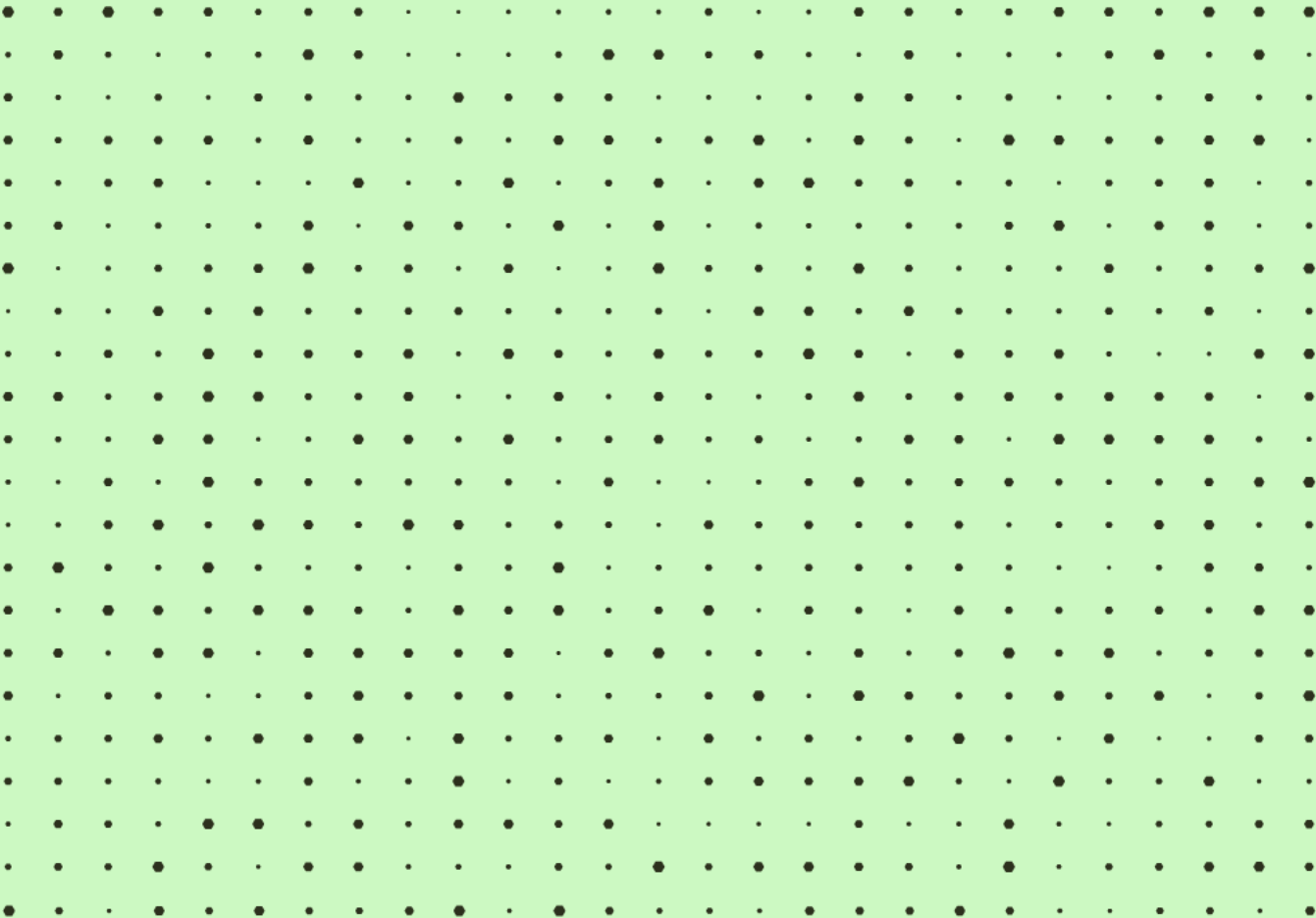
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Solriamfetol (Sunosi)

Til 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).

ID2024_008

03.06.2025



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.

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.

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. 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 den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i

systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

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 etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, 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. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av solriamfetol i behandlingsalgoritmen og pasientanslag.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_008 En metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, av solriamfetol (Sunosi) til 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). 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 (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).
Virkningsmekanisme	Sentraltvirkende sympatomimetikum, registrert i reseptgruppe C. 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 37,5 mg én gang daglig, etter oppvåkning. 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. OSA 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 ☒ Type: <i>Kostnad-per-QALY</i> Nei ☐

Sykdom

Obstruktiv søvnapné	
Om sykdommen	Obstruktiv søvnapné (OSA) er en lidelse med repeterende episoder med helt eller delvis opphør av luftstrøm under søvn. På grunn av avbrutt søvn som følge av mange oppvåkninger, er pasienter med søvnapné ofte søvnige på dagtid. For noen pasienter vil søvnigheten på dagtid være uttalt (excessive daytime sleepiness, EDS). Økt søvnighet på dagtid kan oppstå i både passive og aktive miljø. Ved påtrengende søvnighet er pasientene søvnige til tross for at de er i et aktivt miljø og forsøker å holde seg våkne, for eksempel ved føring av motorvogn.
Behandling i norsk klinisk praksis	CPAP er anbefalt primærbehandling av OSA. Sekundærbehandling inkluderer søvnapnéskinner, bløtdelskirurgi, posisjonsterapi og generell og fokusert trening i form av kondisjonstrening, styrketrening og fokusert orofaciell myofunksjonell terapi. Våkenstimulerende legemidler kan være aktuell tertiærbehandling, men ingen legemidler er foreløpig innført i Nye Metoder.
Pasientgrunnlag i Norge	Behandlingstrengende OSA forekommer hos 1 av 10 voksne personer i Norge. Estimer for EDS er sprikende i ulike kilder. Ubehandlet kan opptil 1/3 av pasientene ha EDS, mens dette kan reduseres betraktelig med riktig diagnostikk og behandling.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med OSA med uttalt søvnighet på dagtid til tross for primærbehandling
Intervensjon	Solriamfetol + primærbehandling
Komparator	Placebo + primærbehandling
Utfall	QALYs, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	TONES 3, placebokontrollert RCT i fase III
Analyseperspektiv	Begrenset helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 48 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Pharmanovia A/S og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen, som DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Solriamfetol + SOC	SOC alene	Differanse
Totale kostnader (NOK)	284 812	0	284 812
Totale QALYs	13,632	13,487	0,145
Totale leveår	30,2	30,2	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	NOK 1 961 464		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	N/A		
APT	0,9		

Den helseøkonomiske analysen tar utgangspunkt i effektdokumentasjon fra TONES 3 studien, som inkluderte pasienter med EDS til tross for forsøkt primærbehandling, denne populasjonen reflekterer markedsført populasjon. I Norge ønsker de medisinske fagekspertene først og fremst å behandle en mer begrenset populasjon, pasienter med *påtrengende* søvnighet til tross for forsøkt primær- og sekundærbehandling, hvor all restkollaps i de øvre luftveier og andre søvnsykdommer og indremedisinske tilstander er utelukket. Det har ikke vært mulig å gjøre en egen analyse for disse pasientene basert på det foreliggende dokumentasjonsgrunnlaget. Se diskusjon av dette under DMPs vurdering av usikkerhet.

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 3 (placebokontrollert RCT i fase III, varighet 12 uker) og TONES 5 (oppfølgingsstudie i fase III, varighet 40-52 uker). DMP vurderer at det er godt dokumentert at solriamfetol monoterapi har en klinisk relevant og positiv effekt på ønsket våkenhet på dagtid (EDS) ved OSA, målt ved en bedret ESS¹ score (pasientrapportert dagsøvnighet) og lengre søvnlatenstid (MWT²). Effekten av solriamfetol på EDS kom i løpet av første behandlingsuke, var doseavhengig og pasientene som mottok høyeste markedsførte dose solriamfetol (150 mg) hadde best effekt.

Analysen av data fra kliniske studier viste at behandling med solriamfetol øker systolisk blodtrykk, diastolisk blodtrykk og hjerterefrekvens på en doseavhengig måte. Preparatomtalen angir at solriamfetol er kontraindisert hos pasienter med hjerteinfarkt det siste året, ustabil angina pectoris, ukontrollert hypertensjon, alvorlige hjertearytmier og andre alvorlige hjerteproblemer.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med solriamfetol + primærbehandling i gjennomsnitt får 0,15 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med primærbehandling alene. Solriamfetol gjør at pasienter opplever mer ønsket våkenhet på dagtid og det er den forlengede tiden i dette sykdomsstadiet som gir helsegevinst.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med solriamfetol er doseavhengig og ligger mellom NOK 2 562 og 3 522, basert på maksimal AUP uten mva. Den helseøkonomiske analysen inkluderer også kostnader tilknyttet oppfølging ved behandlingsoppstart og opptitrering, men utover dette inngår ikke andre kostnader knyttet til behandling. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med solriamfetol er omtrent 280 000 NOK per pasient (diskontert). Dette er også den estimerte merkostnaden sammenlignet med dagens standardbehandling.

¹ ESS - Epworth Sleepiness Scale

² MWT - Maintenance of Wakefulness Test

DMP har estimert at merkostnad for solriamfetol sammenliknet med dagens standardbehandling basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er 2,0 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at uttalt søvnighet på dagtid (EDS) til tross for primærbehandling hos voksne pasienter med obstruktiv søvnapné (OSA) behandlet med dagens standardbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 1 QALY.

DMP vurderer at prognosetapet er høyere hos den begrensede populasjonen med påtrengende søvnighet til tross for at annen behandling er vurdert eller forsøkt.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP antar at 100 nye pasienter med påtrengende søvnighet (begrenset populasjon) årlig starter behandling, og at rundt 400 pasienter vil behandles i det femte året etter innføring. Dette anslaget tar utgangspunkt i en subgruppe pasienter med påtrengende søvnighet på dagtid som har forsøkt primær- og sekundærbehandling ved OSA, og hvor all restkollaps i de øvre luftveier og andre søvnsykdommer og indremedisinske tilstander er utelukket (dvs. solriamfetol som tillegg til tertiærbehandling). De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 17 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Budsjettberegningene er usikre. Dersom hele populasjonen som er omfattet av markedsføringstillatelsen (EDS til tross for primærbehandling) behandles, estimerer DMP et pasientgrunnlag på om lag 2 500 nye pasienter årlig. Dette tilsvarer en budsjettvirkning på 440 millioner NOK i år fem.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Det er kun effektdata fra TONES 3 (og ikke TONES 5) som inngår i den helseøkonomiske modellen som firma har sendt inn, og dette betyr at effekt fremskrives i et livstidsperspektiv basert på data fra en 12 uker lang periode. Behandlingsvarighet og dosering av solriamfetol fra TONES 5 (data fram til uke 52) brukes imidlertid i modellen. Rundt 85 % av studiepasientene fullførte TONES 3 og 74 % fullførte TONES 5. Det er knyttet usikkerhet rundt langtidseffekten grunnet kort oppfølgingstid og høyt frafall av studiepasienter i studiene.

Pharmanovia har sendt inn en helseøkonomisk modell som DMP har vurdert. I modellen er den estimerte nyttegevinsten drevet av bedring i ESS, som også er den eneste forklaringsvariabelen for livskvalitet i modellen. ESS er et subjektivt scoreverktøy, og det er en svakhet at effekt i den helseøkonomiske modellen drives av ESS resultater alene. ESS brukes i norsk klinisk praksis, men da sammen med andre medisinskfaglige vurderinger og ikke alene. Ettersom vurderingene av behandlingsnytte vil være mer kvalitative i klinisk praksis enn hva de var i studiene, kan det hende at de kliniske studiene/modellen ikke har fanget opp alle virkningene man vil se av solriamfetol i klinisk praksis.

Solriamfetol lindrer symptomer ved EDS, og har ikke effekt på underliggende årsaker. Medisinske fageksperter forteller at i klinisk praksis er det viktig å forsøke å åpne luftveiene med CPAP og andre metoder, behandle underliggende årsaker til OSA og utelukke andre søvnsykdommer og indremedisinske tilstander som kan føre til påtrengende søvnighet på dagtid, før medikamentell behandling med våkenstimulerende legemidler vurderes. Den helseøkonomiske analysen tar, i likhet med den markedsførte indikasjonen, utgangspunkt i effektdokumentasjon fra TONES 3 studien, altså OSA pasienter med EDS til tross for forsøkt primærbehandling, mens populasjonen i norsk klinisk praksis vil være mer begrenset. Ettersom solriamfetol er et våkenstimulerende legemiddel vurderer DMP imidlertid at relativ effekt og

sikkerhet av solriamfetol trolig ikke vil være vesentlig forskjellig dersom den gis som tillegg til tertiærbehandling heller enn primær- eller sekundærbehandling, og DMP vurderer at effektdata fra TONES 3 slik sett er relevant i den helseøkonomiske modellen.

De medisinske fagekspertene forteller videre at de ønsker å behandle pasienter med *påtrengende* søvnighet på dagtid med solriamfetol i norsk klinisk praksis. Det vil si pasienter som er søvnige til tross for at de er i et aktivt miljø og forsøker å holde seg våkne. Dette er også en mer begrenset populasjon enn den som ligger til grunn for den helseøkonomiske analysen. Studiedata og den helseøkonomiske analysen er ikke egnet til å estimere alvorlighet eller behandlingsnytte hos undergruppen med påtrengende søvnighet. DMP vurderer imidlertid at det kan antas høyere alvorlighet og større behandlingsnytte hos disse pasientene enn hos totalpopulasjonen. Vedvarende påtrengende søvnighet kan gi pasientene et funksjonstap som medfører redusert deltagelse i samfunnet, eksempelvis i yrkesutøvelse eller daglige aktiviteter, som å kjøre bil. Hvis disse pasientene får respons på behandling med solriamfetol, kan dette øke daglig fungering og kanskje gi en større nytte av behandlingen enn det som ble målt på ESS i TONES 3.

Gitt at det er svært mange pasienter med EDS eller påtrengende søvnighet på dagtid ved OSA, har budsjettkonsekvensene potensiale til å bli større enn hva DMP har beregnet. Samtidig vil kostnadseffektiviteten av behandling av den begrensede populasjonen være en annen enn den hos hele den markedsførte populasjonen. Behandlingen vil ikke kunne være kostnadseffektiv med mindre pasientene opplever en klinisk signifikant nytte, DMP anbefaler derfor at det settes start- og stoppkriterier for bruk av solriamfetol ved en eventuell innføring, slik at bruken kan kontrolleres.

Ettersom diagnostikk og evaluering av respons vil være forskjellig i klinisk praksis sammenlignet med studiene, anbefales det at eventuelle start- og stoppkriterier ikke tar utgangspunkt i studiens inklusjonskriterier, men heller utarbeides basert på innspill fra det medisinske fagmiljøet.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
Metode	4
Sykdom	5
Helseøkonomisk analyse	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
Innholdsfortegnelse	9
Liste over tabeller	11
Liste over figurer	12
Logg	13
Forkortelser	15
1. Bakgrunn	16
1.1 Oversikt over oppdraget	16
1.1.1 Intervensjon	16
1.1.2 Oppdragsramme	16
1.2 Obstruktiv søvnapné (OSA)	17
1.3 Forekomst av OSA og EDS i Norge	17
1.4 Behandling av OSA i norsk klinisk praksis	18
1.4.1 Legemiddelbehandling av EDS ved OSA	19
1.5 Forventet plassering av soliramfetol i behandlingsalgoritmen	20
2. Klinisk evidensgrunnlag	21
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier	21
3. Analysemetode og PICO	25
3.1 Problemstilling	25
3.2 Helseøkonomisk modell	25
3.3 Pasientpopulasjon	29
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	29
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell	30
3.3.3 Norsk klinisk praksis	30
3.3.4 DMPs vurdering	30
3.4 Intervensjon	32
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	32
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	33
3.4.3 DMPs vurdering	33
3.5 Komparator	34

3.6 Kliniske utfallsmål.....	34
3.6.1 Relativ effekt: solriamfetol vs. placebo	34
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser.....	41
3.6.3 Livskvalitet.....	42
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	44
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	44
3.7.2 Øvrige kostnader.....	45
4. Analyseresultater	46
4.1 Kostnad-per-QALY analyse.....	46
4.1.1 Firmaets grunnanalyse	46
4.1.2 DMPs hovedanalyse	46
4.1.3 Subgruppe av pasienter med høyere ESS-score enn totalpopulasjonen.....	47
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap	48
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	49
5. Budsjettberegninger	50
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Sunosi ved OSA og påtrengende søvnighet i Norge.....	50
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	51
5.3 Budsjettkonsekvenser	51
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	51
Referanser	53
Appendiks: Epworth Sleepiness Scale.....	54
Vedlegg: Kommentar fra firma	55

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder (1).....	16
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen	16
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen	21
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	26
Tabell 5. Baseline karakteristika for sikkerhetspopulasjonen i TONES 3 studien (14)	29
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	30
Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon.....	32
Tabell 12. Observerte verdier og primæranalyse av endring i ESS fra baseline til uke 12 for mITT* populasjonen i TONES 3. Kilde firma og (10).	36
Tabell 13. Primæranalyse av endring i MWT fra baseline til uke 12 for mITT* populasjonen i TONES 3. Kilde firma og (10)	37
Tabell 15. Legemiddelkostnader for intervensjon i den innsendte helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	44
Tabell 12. Opprinnelig innsendelse fra april 2024. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. .	46
Tabell 13. Oppdatert innsendelse fra mars 2025. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. .	46
Tabell 20. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	46
Tabell 22. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	49
Tabell 23. Antall pasienter (akkumulert for hvert år) de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	50
Tabell 24. Legemiddelkostnad ved solriamfetol 75 mg og 150 mg (NOK, maks AUP inkl. mva.).....	51
Tabell 25. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av solriamfetol til behandling av påtrengende søvnighet ved OSA (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).	52

Liste over figurer

Figur 1. Studiedesign TONES 5, gruppe A (11)	23
Figur 2. Endring i MWT (søvnløstid) og ESS (dagsøvnighet) mellom baseline og uke 12 i TONES 3 studien. Grå kurve = placebo, rød kurve = solriamfetol 75 mg, grønn kurve = solriamfetol 150 mg, mørk rød kurve = solriamfetol 300 mg. Solriamfetol 37,5 mg er ikke tegnet inn på figurene (10).....	38
Figur 3. ESS score (inkludert standardavvik) over tid fra open label fasen i oppfølgingsstudien TONES 5, gruppe A. 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).....	38
Figur 4. Resultater for subgrupper med ulike inngangskriterier	48

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	16-01-2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	18-03-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	08-04-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	04-06-2024
Saken tildelt saksutredere	20-08-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	06-09-2024
Rapport ferdigstilt	03-06-2025
Total tid hos DMP ³	421 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	261 dager
Saksbehandlingstid hos DMP⁴	160 dager
Herunder ⁵ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	57 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutredere	134 dager

³ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁴ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet 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 saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Henning Olberg	Helse Vest
Harald Hrubos-Strøm	Helse Sør-Øst
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling og pasientgrunnlag). 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 Os Husteli	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Håvard Haugnes	Saksutreder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AHI	Apné/hypopné indeks
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
CGI-C	Clinician Global Impression of Change
CPAP	Continuous positive airway pressure,
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DNRI	Dopamin- og noradrenalin-reopptakshemmer
EDS	Ekstrem søvnighet på dagtid (excessive daytime sleepiness)
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 Dimensions-5 Levels
ESS	Epworth Sleepiness Scale (spørreskjema for pasientrapportert dagsøvnighet)
FOSQ-10	Functional Outcomes of Sleep Questionnaire
HRQoL	Health-related quality of life
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention to treat
KMI	Kroppsmasse indeks
mITT	Modifisert Intention to treat
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
OSA	Obstruktiv søvnapné
PAP	Positive airway pressure
PGIc	Patient Global Impression of Change
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
REI	Respiratory Event Index
SF-36	36-item short form survey
ØNH	Øre-nese-hals

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 1. 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 (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).
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for solriamfetol	Indikasjon 1, ID2024_008: Indikasjonen som er omfattet av denne metodevurderingen. Indikasjon 2, ID2020_046: Solriamfetol til bedring av våkenhet og reduksjon av uttalt søvnighet på dagtid hos voksne pasienter med narkolepsi (med eller uten katapleksi).
Virkningsmekanisme	Sentraltvirkende sympatomimetikum, registrert i reseptgruppe C. 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 tabletter er tilgjengelig i styrkene 75 mg og 150 mg. Tablettene har delestrek, slik at en dose på 37,5 mg kan gis i klinisk praksis. Den anbefalte startdosen er 37,5 mg én gang daglig, administrert etter oppvåkning. 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. OSA 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 behandling av uttalt søvnighet ved søvnapné i Europa 16. januar 2020. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen	
Bestilling	ID2024_008 En metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, av solriamfetol (Sunosi) til 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). Prisnotat utarbeides ved Sykehusinnkjøp HF.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY	
PICO definert av bestillingen		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Voksne pasienter med OSA med uttalt søvnighet på dagtid til tross for primærbehandling	3.3
Intervensjon	Solriamfetol + primærbehandling (SoC)	3.4
Komparator	Placebo + primærbehandling (SoC)	3.5
Utfallsmål	QALYs, effekt, sikkerhet, behandlingsvarighet og ressursbruk	3.6

1.2 Obstruktiv søvnapné (OSA)

Obstruktiv søvnapné (OSA) er en lidelse med helt eller delvis opphør av luftstrøm under søvn forårsaket av repeterende kollaps av øvre luftveier. Dette medfører oksygenfall i blodet (hypoksi), noe som igjen kan føre til en lav-gradig betennelsestilstand i kroppen med frigivning av inflammatoriske cytokiner som bidrar til fettavleiringer i karveggen som igjen kan føre til arteriosklerose. Pustestoppene fører også til økt sympatisk aktivitet som igjen kan medføre en økning i både systolisk og diastolisk blodtrykk. Trykkforandringer i brystkassen under et pustestopp kan føre til mekanisk stress både på hjertet og de store pulsårene. Pasienter med OSA snorker ofte (2).

OSA er forbundet med ulike komorbiditeter. De hyppigst forekommende samtidige lidelsene assosiert med OSA er hjerte-kar sykdommer, fedme, diabetes type 2, gastroøsofageal reflukssykdom, hyperkolesterolemi, astma og depresjon (2). Fedme er den vanligste modifierbare risikofaktoren for utvikling av OSA. Alvorlig fedme gir økt risiko for moderat/alvorlig OSA. Stor mage/buk på grunn av fedme vil kunne presse på diafragma, men også en økt halsdiameter medfører at de øvre luftveiene lettere kolliderer og kroppen må jobbe mer og hardere for å klare å puste (2).

Vekstavvik som unormal ansiktsform, munnputing, og stor tunge disponerer for OSA. Den sterkeste genetiske disposisjon for OSA er knyttet til anatomiske forhold ved ansiktsform (2).

På grunn av avbrutt søvn som følge av mange oppvåkninger, er pasienter med søvnapné ofte søvnige på dagtid. Mange klager også over morgenhodepine, konsentrasjonsvansker og generelt økt tretthet (3). For noen pasienter vil søvnigheten på dagtid være uttalt (excessive daytime sleepiness, EDS).

1.3 Forekomst av OSA og EDS i Norge

Behandlingstrengende OSA forekommer hos 1 av 10 voksne personer i Norge (4). Forekomsten varierer med ulike aldersgrupper, ulike alvorlighetsgrader, ulike målemetoder og ut fra hvilke diagnosekriterier som benyttes (2). Diagnosen stilles ved at man registrerer pustebesvegelser, luftstrøm gjennom munn/nese og blodets oksygeninnhold i løpet av en natt, enten hjemme eller på en søvnklinikk. Antall pustestopp pr. time omtales som AH-Indeks, det vil si A= apné, en total obstruksjon >10 sekunder, H= hypopné, en delvis obstruksjon >10 sekunder og med ≥30 % reduksjon i luftstrøm (2, 5). For pasienter med en høy pretest

sannsynlighet for OSA kan diagnosen også stilles basert en noe enklere måling med REI (Respiratory Event Index) (5).

En publikasjon fra 2015 refererer til at om lag en tredjedel av pasientene med OSA også hadde ekstrem søvnighet på dagtid (EDS) (6). En svensk registerstudie (Ulander et. al., 2022) fant at henholdsvis 41,4 % og 44,6 % av menn og kvinner med OSA hadde EDS når cutoff var ESS⁶ ≥ 10 , og at 16,9 % og 24,0 % hadde EDS når cutoff var ESS ≥ 15 (7). Det er mange årsaker til EDS utover sykdommer slik som for eksempel OSA eller narkolepsi. For den generelle befolkningen er det estimert at 8,5 – 22 % av pasientene har EDS basert på selvrapportering med ESS (Pérez-Carbonell L. et al, 2022).

1.4 Behandling av OSA i norsk klinisk praksis

Det finnes ikke egne nasjonale retningslinjer for behandling av OSA, men Nasjonalt senter for søvnmedisin (SOVno) har publisert en praktisk nasjonal anbefaling som inkluderer behandling av OSA (5). Man skiller i klinisk praksis mellom primær, sekundær og tertiær utredning og behandling.

Primærutredning og -behandling

Primærutredning av OSA gjøres i Norge hovedsakelig av spesialister i ØNH (øre-nese-hals), lungemedisin og klinisk nevrofysiologi (5).

CPAP (continuous positive airway pressure) anbefales som primærbehandling av OSA fordi metoden vanligvis gir full normalisering av pustestoppfrekvensen (AHI < 5/time) (5). Pasienten sover da med en maske som er koblet til en CPAP maskin som genererer et kontinuerlig overtrykk. Dette bidrar til å holde luftveiene åpne under søvn (3). Den mest effektive behandlingen av OSA er CPAP, men behandlingsetterlevelsen er manglende hos minst en av fire pasienter (5). I studier benyttes ofte «mer enn 4 timer fem av syv netter» som god etterlevelse, men den norske anbefalingen er at CPAP brukes under hele søvnperioden (5). Pasienter som opplever symptomatisk effekt og som klarer å etablere gode vaner for bruk, har best etterlevelse over tid (5). Medisinske fageksperter oppgir at relativt mange pasienter har en anatomi som ikke er kompatibel med CPAP, og angir at inntil 50 % av pasientene ikke klarer å bruke CPAP, eller har en anatomi som forhindrer bruk like lenge som anbefalt per natt.

Bruk av benzodiazepiner og andre typer sovemedisiner er ikke anbefalt ved OSA, og alkohol kan forverre OSA (5).

Sekundærutredning og -behandling

Sekundærbehandling inkluderer søvnapnéskinner, bløtdelskirurgi, posisjonsterapi og generell og fokusert trening i form av kondisjonstrening, styrketrening og fokusert orofaciell myofunksjonell terapi (5).

Sekundærbehandling som søvnapnéskinne eller tonsillektomi krever ifølge fageksperter ikke ytterligere diagnostikk, mens dette er nødvendig før andre tiltak. Sekundærdiagnostikk bør ifølge fageksperter minimum inneholde undersøkelse hos ØNH lege, som vurderer indikasjon for ytterligere undersøkelser av kollaps/restkollaps i luftveiene ved kunstig søvn (Drug Induced Sedation Endoscopy, DISE). Dersom det ikke foreligger restkollaps og ØNH spesialist (og eventuelt lungespesialist) har utelukket alle faktorer som disse spesialistene kan diagnostisere og behandle, vil pasienten henvises videre til nevrolog, eventuelt bred indremedisinsk utredning. Dette innebærer også vurdering rundt sekundærdiagnoser knyttet til overvekt m.m.

⁶ ESS - Epworth Sleepiness Scale. ≥ 10 poeng indikerer dagsøvnighet (EDS). Score 10-12 indikerer mild EDS, score 13-15 indikerer moderat EDS og score 16-24 indikerer alvorlig EDS

Vektreduksjon er anbefalt som del av OSA behandlingen hos pasienter som er overvektig (8). 10 % vektreduksjon kan medføre opp til 47 % reduksjon i AHI (2). Aktuelle metoder for vektnedgang er diettintervensjon, medikamentell behandling og overvektskirurgi (5).

Tertiærbehandling med våkenstimulerende medikamenter

I de tilfellene hvor ØNH eller lungelege ikke har flere medisinske tiltak å vurdere eller forsøke, henvises pasienten videre til nevrolog, som har kompetanse på videre utredning inkludert polysomnografi. Pasienter med OSA som utredes for EDS har ofte sammensatte diagnoser med diverse tilleggssykdommer. Henviste pasienter vil også utredes for andre sykdommer og forhold som gir søvnighet, bla gjøres vurderinger rundt legemidler som gir søvnighet, utredning for ME m.m. Sentralt i denne vurderingen vil også være å utrede hvorvidt søvnigheten er påtrengende. Vurdering av påtrengende søvnighet gjøres ved hjelp av diverse måleverktøy, men det er den medisinfaglige skjønnsmessige vurderingen som er avgjørende. Ved påtrengende søvnighet er pasientene søvnige til tross for at de er i et aktivt miljø og forsøker å holde seg våkne, for eksempel ved bilkjøring. Med påtrengende søvnighet menes en uimotståelig søvntrang på dagtid eller en tendens til å døse av eller sovne (eksempelvis) under føring av motorvogn (5). Moderat til alvorlig grad av OSA (AHI/REI 15-29,9) vil i mange tilfelle gi påtrengende søvnighet på dagtid, men det er ikke sikkert at pasienten plages av påtrengende søvnighet selv ved alvorlig grad av OSA (AHI 30+) (5).

Medisinske fageksperter oppgir at dersom primær og sekundærbehandling har vært forsøkt, og pasienten har påtrengende restsøvnighet, kan tertiærbehandling med våkenstimulerende legemidler være indisert. Medikamentell behandling regnes som en «siste utveisbehandling», og medisinske fageksperter beskriver dette som siste skanse i de tilfellene hvor all annen behandling er forsøkt. De understreker at det *ikke* er tilstrekkelig å kun ha forsøkt primærbehandling med CPAP før man går over på medikamenter for behandling av restsøvnighet.

Man har nokså nylig begynt å behandle den aktuelle pasientgruppen med våkenstimulerende legemidler (modafinil og andre) i Norge, i hvert fall ved minst ett helseforetak, DMP har ikke oversikt over eventuell nasjonal praksis. Dette gjelder foreløpig en liten gruppe pasienter med påtrengende intraktable, yrkeshemmende, invalidiserende, plagsom og sjenerende søvnighet med høy ESS score og normalisert AHI (< 5/time) og/eller med mulige konsekvenser for bilkjøring. Erfaringen fra behandling med våkenstimulerende legemidler hos disse pasientene er at dette kan være veldig effektivt.

1.4.1 Legemiddelbehandling av EDS ved OSA

Per i dag har FDA godkjent tre legemidler til behandling av EDS ved OSA (modafinil, solriamfetol og pitolisant), mens EMA har godkjent to (solriamfetol og pitolisant) (9). Disse legemidlene promoterer våkenhet på dagtid, men behandler ikke underliggende OSA. Legemidlene er ikke innført til behandling av EDS ved OSA i Nye Metoder.

Modafinil har ikke behandling av EDS ved OSA som godkjent indikasjon i Norge, men er markedsført og innført i Nye Metoder til behandling av EDS ved narkolepsi (ID2022_092). Modafinil hadde, men har ikke lengre, europeisk MT for EDS ved OSA grunnet EMAs vurderinger rundt risiko for nevropsykiatriske tilstander/lidelser og risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med arytmier og ukontrollert hypertensjon (9). En amerikansk retningslinje fra AASM (2006) anbefaler modafinil ved EDS og OSA for pasienter som opplever uttalt søvnighet på dagtid til tross for effektiv PAP behandling hvor det ikke er noen andre identifiserbare årsaker for EDS. Dette innebærer utredning av etterlevelse av PAP behandling, korrigering av eventuelt dårlig tilpasset PAP-maske, dårlig søvnhygiene, andre søvnlidelser slik som narkolepsi, eller depresjon (8).

1.5 Forventet plassering av solriamfetol i behandlingsalgoritmen

Solriamfetol kan lindre symptomer ved EDS (10), men vil ikke ha effekt på den underliggende årsaken til hvorfor pasientene har OSA. Solriamfetol er indisert til å behandle en følgetilstand ved OSA, men er ikke en behandling av OSA. Preparatomtalen for solriamfetol presiseres at primærbehandling av OSA skal fortsette (1).

De medisinske fagekspertene har gitt innspill på at den EMA-godkjente/markedsførte indikasjonen for solriamfetol, hvor EDS ikke har blitt godt nok behandlet med primærbehandling (CPAP), omfatter en bredere populasjon enn den man vil behandle i norsk klinisk praksis. Solriamfetol er en behandling som først er aktuell ved påtrengende søvnighet på dagtid, og kun dersom ØNH-spesialist (eventuelt lungespesialist eller indremedisiner) og spesialist i nevrologi har utelukket alle andre muligheter for å åpne de øvre luftveiene ved søvn, søvnsykdommer og indremedisinske tilstander, i tillegg til at både primær- og sekundærbehandling ved OSA er forsøkt.

DMPs konklusjon om komparator

DMP vurderer at solriamfetol vil komme i tillegg til dagens ikke-medikamentelle standardbehandling.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

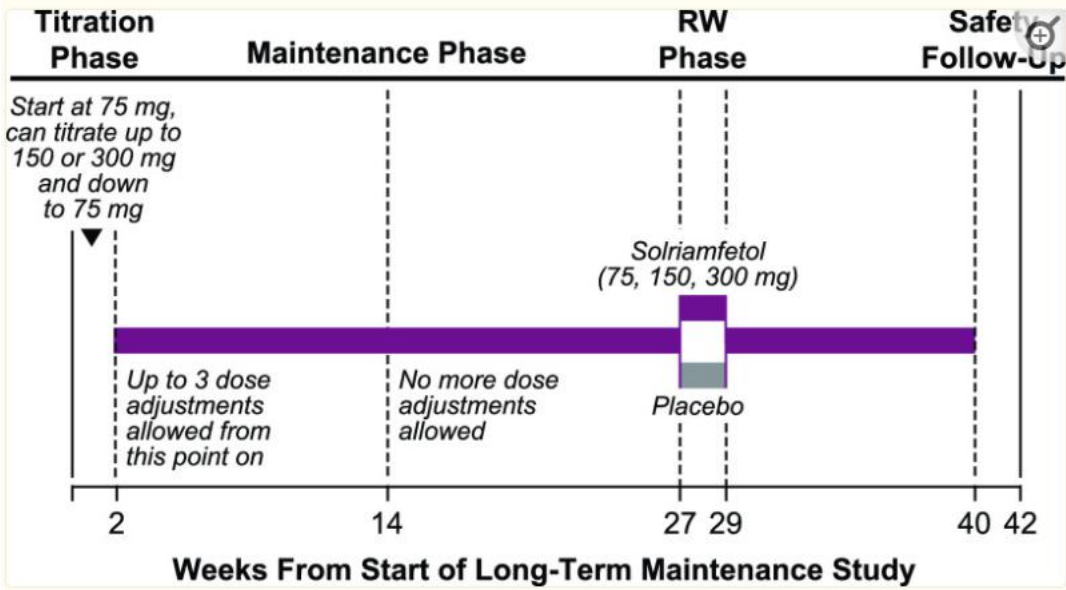
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

TONES 3 (10)	
Studie ID	NCT02348606
Design	Fase 3, multisenter, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie.
Studielokasjon	Canada, Frankrike, Tyskland, Nederland, USA
Populasjon	Totalpopulasjon: N=474 ved baseline (N=308 ved studieslutt i uke 12) Inklusjonskriterier: OSA diagnose Stabil bruk av primær OSA behandling i minst 1 måned før baseline Søvnlatens <30 minutter ESS score ≥10 Vanligvis en total sovetid på minst seks timer per natt KMI mellom 18 og <45 kg/m². Eksklusjonskriterier: Yrke med variabelt skiftarbeid, eller dersom pasienten vanligvis legger seg senere enn kl. 0100 på natta Daglig inntak av koffein >600 mg/dag Historie med eller tilstedeværelse av bipolar lidelse, bipolar relatert lidelse, schizofreni, schizofrenispektrum lidelse, eller andre psykotiske lidelser Historie med eller tilstedeværelse av klinisk signifikant eller ustabil medisinsk tilstand, atferdsmessig eller psykiatrisk tilstand som kan påvirke studieresultatene Historie med eller tilstedeværelse av signifikant kardiovaskulær sykdom inkludert hjerteinfarkt, hypertensjon, angina pectoris, klinisk signifikante arytmier, klinisk signifikant hjerteklaffsykdom, revaskularisering med eller uten pacemaker, eller hjertesvikt. Pasientene måtte avslutte eventuell annen behandling med psykostimulerende legemidler (eks modafinil, pitolisant, amfetamin, metylfenidat, natriumkysybat) før oppstart med studiebehandlingen.
Intervensjon	Solriamfetol tabletter administrert en gang daglig, kombinert med primær OSA behandling, i 12 uker Sikkerhetspopulasjon: Solriamfetol 37,5 mg, N=58 ved baseline (N=49 ved studieslutt) Solriamfetol 75 mg, N=62 ved baseline (N=54 ved studieslutt) Solriamfetol 150 mg, N=117 ved baseline (N=106 ved studieslutt) Solriamfetol 300 mg, N=118 ved baseline (N=94 ved studieslutt)
Komparator	Placebo tabletter administrert en gang daglig, kombinert med primær OSA behandling, i 12 uker N=119 ved baseline (N=101 ved studieslutt)
Ko-primære endepunkt	-Endring i MWT (søvnlatenstid) mellom baseline og uke 12 (målt utfra de 4 første testene, hver test 40 minutter lang). -Endring i ESS Score mellom baseline og uke 12
Sekundært endepunkt	-Global bedring (minimal, stor og veldig stor) vurdert av pasienten selv (PGIc) og av kliniker (CGI-C) -HRQoL ved:

	-EQ-5D-5L -FOSQ-10 -SF-36 versjon 2 -Sikkerhet
Observasjonstid	12 ukers varighet.
Datakutt	Februar 2017
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal
TONES 5 (10)	
Studie ID	NCT02348632
Design	Oppfølgingsstudie i fase III. Gruppe A: Pasienter med narkolepsi som hadde mottatt solriamfetol og fullført TONES 2 (N=186) og pasienter med OSA som hadde fullført TONES 3 (N=333). Disse pasientene hadde ikke opphold i behandling med solriamfetol mellom foreldrestudiene og TONES 5. Gruppe B: Pasienter med narkolepsi og OSA som hadde fullført diverse andre studier og mottatt solriamfetol. Disse pasientene hadde avsluttet solriamfetol, og startet på nytt med behandlingen i TONES 5. Pasientene i gruppe A og B mottok solriamfetol i til sammen om lag 52 uker. Til sammen ble 643 pasienter inkludert ved baseline i gruppene A og B (417 OSA, 226 narkolepsi) 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. Se også figur 1 under.
Studielokasjon	Samme som foreldrestudiene
Populasjon	Samme som foreldrestudiene
Intervensjon	Uavhengig av hvilken dose solriamfetol 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 3 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 ilt 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 start og til slutt 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)

DMPs vurdering

TONES 3 studien er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er placebo kombinert med primær OSA behandling (CPAP). Behandling med våkenstimulerende legemidler ved OSA er ikke utbredt i norsk klinisk praksis, og placebo er en akseptabel komparator for metodevurderingen. I norsk klinisk praksis vil denne typen medikamentell behandling hovedsakelig være aktuell som tertiærbehandling. Ettersom solriamfetol er et våkenstimulerende legemiddel uten effekt på kausale årsaker til OSA, vurderer DMP at relativ effekt og sikkerhet av solriamfetol trolig ikke vil være vesentlig forskjellig dersom den gis som tillegg til tertiærbehandling heller enn til primærbehandling, og at effekt- og sikkerhetsdata fra TONES 3 er relevante for å gjøre en helseøkonomisk analyse uavhengig av plassering i behandlingsalgoritmen.

Den placebokontrollerte TONES 3 studien var 12 uker lang, og det er fra denne perioden man har informasjon om relativ effekt på endepunkter knyttet til endring av EDS. DMP vurderer at oppfølgingstiden i TONES 3 er kort og bidrar til usikkerhet rundt langtidseffekten av behandlingen, gitt at pasientgruppen har en kronisk sykdom med et langvarig behov for behandling. Utover TONES 3 informerer oppfølgingsstudien TONES 5 om effekt, sikkerhet og behandlingsvarighet i ytterligere 40 uker hos pasienter behandlet med solriamfetol, men siden denne studien ikke hadde en kontrollarm, og placeboeffekten var stor, vurderer DMP at det er rimelig at relativ effekt i den helseøkonomiske modellen baserer seg på TONES 3, og at TONES 5 kun brukes til å informere behandlingsvarighet utover 12 uker, samt dosering etter titrering.

Effekt og sikkerhet er ikke undersøkt hos pasienter med historie med eller tilstedeværelse av en rekke psykiatriske lidelser og kardiovaskulær sykdom, men DMP vurderer at eksklusjonskriteriene i studiene er rimelig gitt at dette er kontraindikasjoner for behandling med sentralstimulerende legemidler, inkludert solriamfetol.

3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

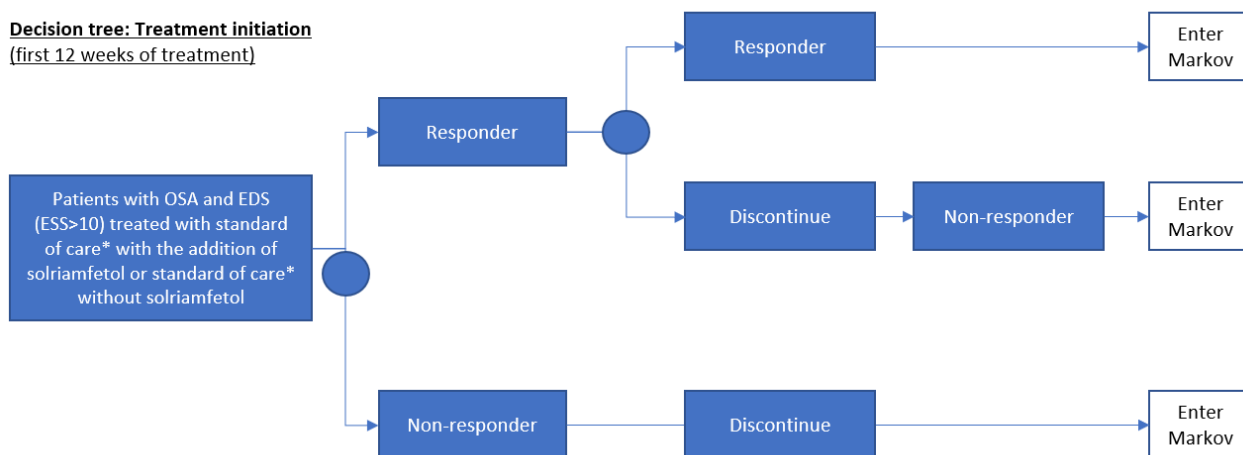
For å estimere kostnadseffektiviteten av solriamfetol, har Pharmanovia levert en kostnad-per-QALY analyse hvor «solriamfetol + SOC» sammenlignes med «placebo + SOC» hos pasienter med søvnapné (OSA) og uttalt søvnighet på dagtid (EDS). I den helseøkonomiske modellen er den estimerte nyttegevinsten drevet av bedring i ESS, som også er den eneste forklaringsvariabelen for livskvalitet i modellen.

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

3.2 Helseøkonomisk modell

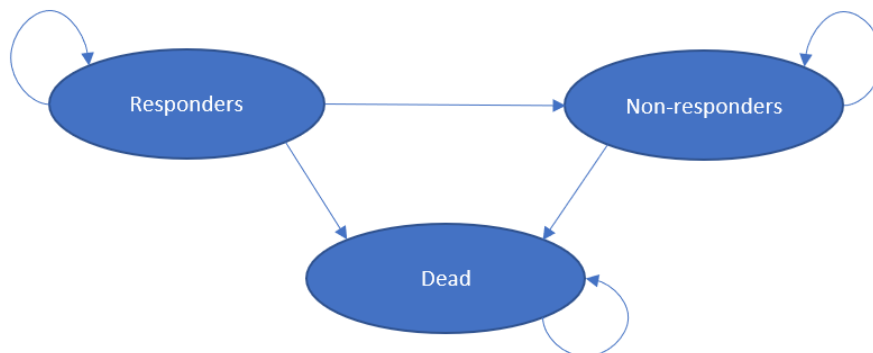
Den innsendte helseøkonomiske analysen består av et beslutningstre (responsinndelingstre) som leder inn i en Markov-modell. Pasienter i modellen er inndelt etter respons/ikke-respons, hvorav effekten (andel respondere) og gjennomsnittlig nyttegevinst av respons (livskvalitet) beregnes basert på inkluderte individnivå data (IPD) fra TONES 3. Modellen tillater endring av både inngangskriterier (ESS ved baseline) og responskriterium (poeng endring i ESS-skår ved uke 12). Responsandelen og gjennomsnittlige nytteverdier for de definerte respondere/ikke-respondere beregnes basert på de individuelle pasientene i TONES 3 som møter de definerte kriteriene. I de innsendte analysene er inngangskriteriet en ESS skår over 10, og en 3 poengs bedring eller bedre er nødvendig for å defineres som responder. En andel pasienter vil avslutte behandling tidlig i behandlingsforløpet grunnet bivirkninger. Dette skjer typisk relativt raskt etter oppstart. Noen pasienter vil også avslutte behandling over tid grunnet avtagende behandlingseffekt.

Decision tree: Treatment initiation
(first 12 weeks of treatment)



Abbreviations: EDS, excessive daytime sleepiness; ESS, Epworth Sleepiness Scale; OSA, obstructive sleep apnoea.

Markov Model: Maintenance treatment
(After the first 12 weeks)



- **Respons:**
 - I dette stadiet antas pasienter som hadde respons å ha en vedvarende helsetilstand fra uke 12 og får behandling med enten solriamfetol eller SoC/placebo. Pasienter kan ved en fast rate avslutte behandling enten grunnet manglende behandlingseffekt eller bivirkninger. Pasienter som avslutter behandling flyttes over til «non-respons»-gruppen. I firmaets grunnanalyse, antas alle pasienter i placebo-armen å ha «non-respons» etter uke 12.
- **Ikke-respons:**
 - I dette stadiet antas pasienter som ikke hadde respons å ha en vedvarende helsetilstand fra uke 12. Pasienter som ikke responderer på behandling innen 12 uker, avslutter behandling med solriamfetol og behandles med SoC/placebo. Pasienter som hadde respons, men som avslutter behandling over tid, antas å ha samme behandlingseffekt som pasienter som aldri hadde respons av behandling.
- **Død:**
 - Pasienter kan dø av sykdomsuavhengige årsaker, og reflekterer bakgrunns mortaliteten i den norske befolkningen.

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Markov-model
Sykluslengde	Årlig
Perspektiv	Begrenset helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid (48 år)

DMPs vurdering

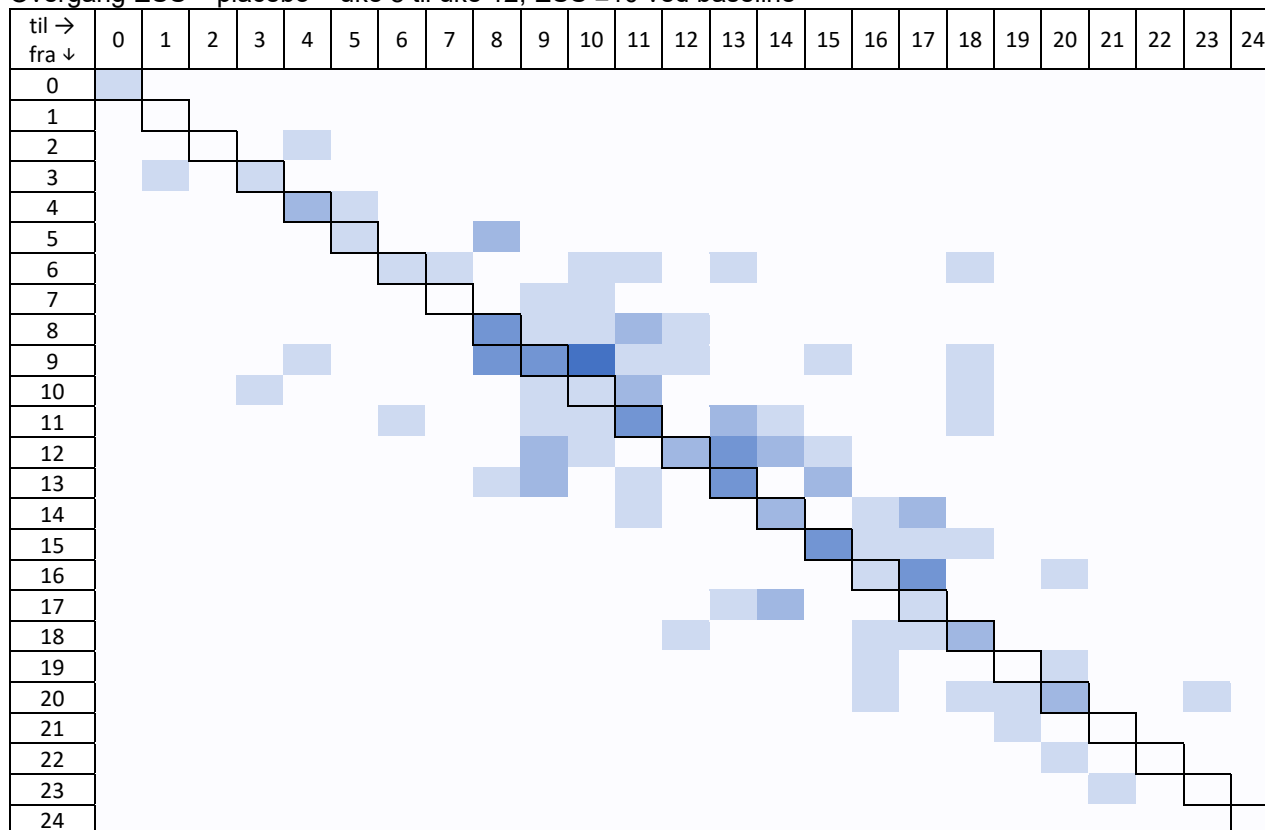
Modellen er enkel, forståelig og usedvanlig transparent. Pasientnivådata er inkludert i modellen og benyttes direkte til utregning av effekt. Pasientnivådata har også tillatt DMP å validere innsendte nyttevekter og antagelser rundt individuell sykdomsutvikling. I den originale innsendelsen var det benyttet en metode Pharmanovia kalte «sentring», som fjernet den gjennomsnittlige «placebo»-responsen fra den individuelle pasientens respons blant pasienter på aktiv behandling. Firma hadde også antatt at pasienters baseline ESS verdi var representativ for fremtidig ESS score. Siden pasientnivådata var inkludert, kunne DMP enkelt vurdere rimeligheten av disse antagelsene. DMP vurderte at disse antagelsene ikke var rimelige, og Pharmanovia har vært imøtekommende på å endre antagelsene. Til tross for at firmaets

opprinnelige antagelser ble ansett som urimelige, berømmer vi firmaet for transparensen i innsendt helseøkonomisk modell.

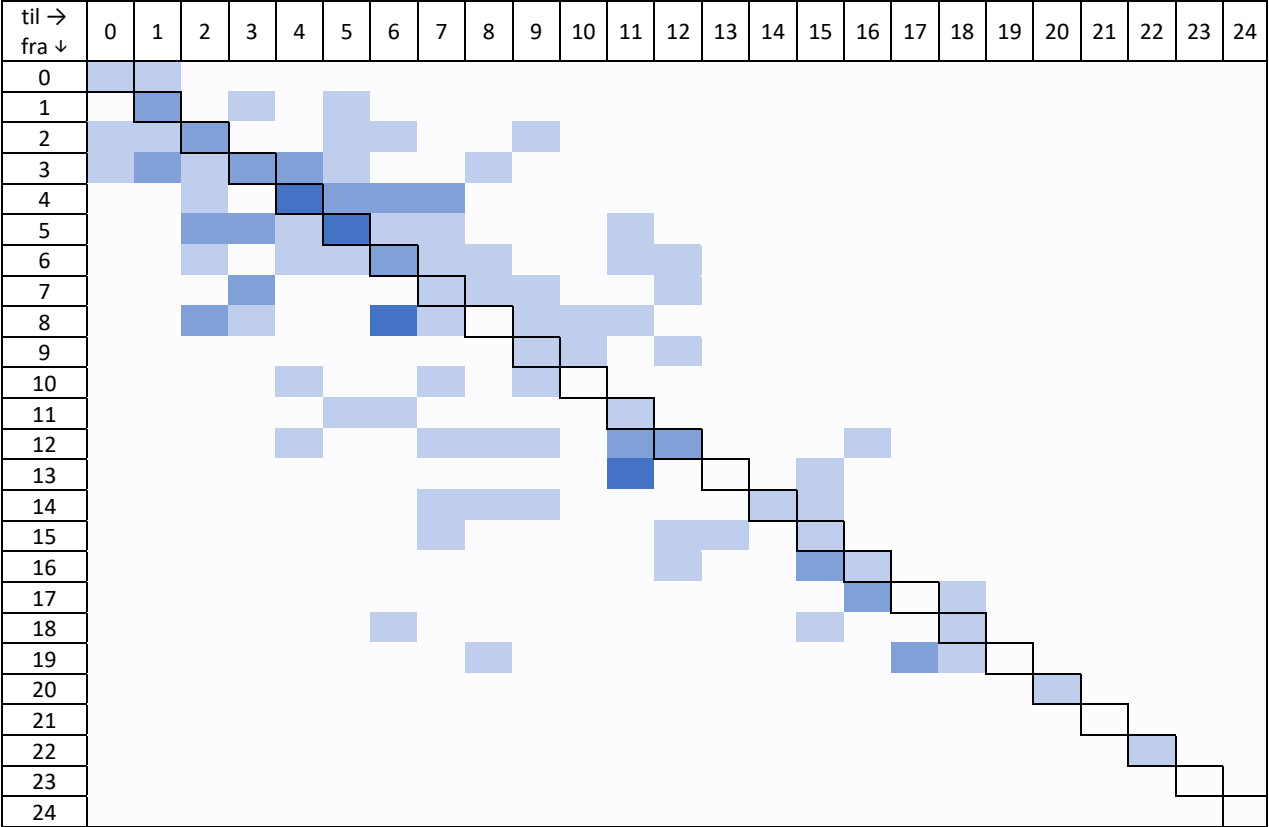
Modellen anses som hensiktsmessig til å vurdere kostnadseffektiviteten av solriamfetol i behandling av EDS grunnet søvnapné. Framskrivning av en behandlingseffekt over en livstidshorisont basert på en studieperiode på 12 uker medfører imidlertid stor usikkerhet i estimatene.

Antagelsen om at pasienter som opprinnelig opplevde en endring av sin ESS skår ved uke 12, beholder denne skåren i fremtiden holder trolig ikke i klinisk praksis. Det er en tidvis betydelig individuell variasjon i ESS-skår mellom oppfølgingsbesøk, men andelen pasienter som i snitt vil ha de forskjellige ESS-scorene over tid vil imidlertid trolig være nokså representativ. DMP har estimert overgangsmatriser mellom uke 8 til uke 12 for placebo-armen og 150 mg solriamfetol-armen, representert under. Disse inngår ikke i selve modelleringen av tilstanden, men understøtter antagelsen om at fordelingen av ESS-scorer i fremtiden vil være nokså stabil. Figurene viser en tendens til at overgangene følger diagonalen (= ingen endring i ESS-score), og at det ikke er flere over diagonalen (= forverring) enn under diagonalen (= forbedring). Altså i snitt nokså stabilt. Figurene viser også at solriamfetol-pasientene generelt har lavere ESS-score enn placebo-pasientene. Endringer over 4 uker er imidlertid trolig ikke en sterk prediktor for utvikling over lang tid. Endringene mellom oppfølgingsbesøk kan trolig også delvis forklares av ESS-verktøyets noe suboptimale test-retest pålitelighet.

Overgang ESS – placebo – uke 8 til uke 12, ESS ≥ 10 ved baseline



Overgang ESS – solriamfetol 150 mg – uke 8 til uke 12, ESS ≥10 ved baseline



I modellen er en stopp-regel implementert etter 12 uker, hvor en bedring på ≥3 ESS-poeng er satt som kriterium for fortsatt behandling. En slik stopp-regel kan være hensiktsmessig i modellering av pasientgrupper, da det sier noe om andelen pasienter man kan forvente har utilstrekkelig / liten effekt av behandling og hvor behandlingen trolig bør seponeres. En tilsvarende stopp-regel er imidlertid lite egnet som stopp-regel på individnivå i klinisk praksis, da en bedring eller forverring på 3 ESS-poeng er innenfor naturlige svingninger i pasientens tilstand. DMP anbefaler derfor at eventuelle kriterier utarbeides basert på innspill fra det medisinske fagmiljøet. Betydningen av stopp-regelen er minimert i DMPs analyser.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen med tilpasninger er tilstrekkelig egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av solriamfetol ved behandling av uttalt søvnighet på dagtid (EDS) hos voksne pasienter med obstruktiv søvnapné (OSA).

Innsendt helseøkonomisk analyse er i henhold til DMPs retningslinjer.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Til sammen 476 pasienter ble inkludert og randomisert i TONES 3 studien. Av disse mottok 474 pasienter behandling (placebo eller solriamfetol) og disse er inkludert i sikkerhetspopulasjonen. 459 pasienter møtte på minst en studieoppfølging og utgjør mITT (modifisert intention to treat) populasjonen (14).

Ved inklusjon var pasientene om lag 53 år gamle. Det var inkludert flere menn enn kvinner. I underkant av en tredjedel av de inkluderte pasientene brukte ikke primær OSA behandling ved baseline (14). Etterlevelse (adherence) for primærbehandling var jevnt fordelt mellom armene (10). 17,6 % av pasientene i placeboarmen og 13,5 % i solriamfetol armene hadde tidligere gjennomgått kirurgi for OSA (14).

Tabell 5. Baseline karakteristika for sikkerhetspopulasjonen i TONES 3 studien (14)

Variable	Placebo (n = 119)	Solriamfetol			
		37.5 mg (n = 58)	75 mg (n = 62)	150 mg (n = 117)	300 mg (n = 118)
Age, yr, mean (SD)	54.1 (11.4)	57.1 (10.2)	54.4 (11.5)	52.7 (10.6)	53.2 (10.6)
Sex, male, n (%)	77 (64.7)	39 (67.2)	35 (56.5)	72 (61.5)	74 (62.7)
Race, n (%)					
White	87 (73.1)	45 (77.6)	46 (74.2)	93 (79.5)	90 (76.3)
Black/African-American	26 (21.8)	10 (17.2)	14 (22.6)	18 (15.4)	21 (17.8)
Asian	4 (3.4)	3 (5.2)	1 (1.6)	3 (2.6)	6 (5.1)
Other	2 (1.6)	0	1 (1.6)	3 (2.6)	1 (0.8)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	33.1 (5.2)	34.1 (5.3)	33.4 (5.7)	33.3 (4.8)	32.9 (5.6)
MWT sleep latency, min, mean (SD)	12.4 (7.2)	13.6 (8.1)	13.1 (7.2)	12.5 (7.2)	12.0 (7.3)
ESS score, mean (SD)	15.6 (3.3)	15.1 (3.5)	14.8 (3.5)	15.1 (3.4)	15.2 (3.1)
CGI-S, n (%)					
1 = Normal, not at all ill	0	0	0	0	0
2 = Borderline ill	3 (2.5)	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.8)
3 = Mildly ill	8 (6.7)	5 (8.6)	4 (6.5)	7 (6.0)	10 (8.5)
4 = Moderately ill	48 (40.3)	28 (48.3)	31 (50.0)	53 (45.3)	44 (37.3)
5 = Markedly ill	39 (32.8)	14 (24.1)	15 (24.2)	41 (35.0)	44 (37.3)
6 = Severely ill	15 (12.6)	9 (15.5)	7 (11.3)	14 (12.0)	17 (14.4)
7 = Among the most extremely ill	4 (3.4)	1 (1.7)	3 (4.8)	0	2 (1.7)
Missing	2 (1.7)	0	1 (1.6)	0	0
Primary OSA therapy adherence, n (%)					
Adherent	83 (69.7)	40 (69.0)	45 (72.6)	80 (68.4)	86 (72.9)
Nonadherent	36 (30.3)	18 (31.0)	17 (27.4)	37 (31.6)	32 (27.1)

Definition of abbreviations: BMI = body mass index; CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; ESS = Epworth Sleepiness Scale; MWT = Maintenance of Wakefulness Test; OSA = obstructive sleep apnea.

Pasienter inkludert i TONES 3 hadde en gjennomsnittlig ESS score på om lag 15, noe som indikerer moderat sannsynlighet for å sovne i ulike situasjoner på dagtid. 54 % av studiepasientene hadde en ESS score ≥15, mens 12 % hadde en ESS score ≥20 (300 mg ekskludert).

Søvnlatenstid ble målt som en del av MWT (Maintenance of Wakefulness Test) i TONES 3. MWT måler objektivt evnen til å holde seg våken i tidsperioder hvor pasienten *ikke* mottar stimuli. En økt evne til å holde seg våken når pasienten forsøker å holde seg våken, reflekteres i denne testen som forlenget søvnlatenstid (15). Ved baseline hadde pasientene en MWT/søvnlatenstid på 12-13 minutter, mens en MWT >30,4 ± 11,2 minutter kan regnes som innenfor normalen hos friske pasienter (10, 15).

CGIs (Clinical Global Impression of Severity) er en del av et verktøy (CGI) utviklet for å måle symptom alvorlighet ved ulike mentale lidelser. Kliniker rater pasienten etter vurdering. De fleste av pasientene i TONES 3 studien ble vurdert til «moderat syk», score 4 på en skala hvor 0 representerer ikke syk og 7 representerer ekstremt alvorlig sykdom (10).

På forespørsel har firma levert pasientkarakteristika for populasjonen som var compliant for primær OSA behandling ved baseline (N=251). Disse var jevnt over sammenfallende med totalpopulasjonens.

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen i TONES 3. Modellen har en noe uvanlig tilnærming i at man kan velge inklusjonskriterie fritt over $ESS > 10$. DMP har endret dette til $ESS \geq 10$ i sin analyse, i henhold til studiepopulasjonen. Valg av ESS-inklusionskriterium, påvirker fordelingen av alder, kjønn, etc. I tabellen under, presenteres variabler ved valg av $ESS \geq 10$.

Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	54	TONES 3, $ESS \geq 10$
Andel kvinner (%)	37,5%	TONES 3, $ESS \geq 10$
Gjennomsnitt ESS ved baseline	15,2	TONES 3, $ESS \geq 10$

3.3.3 Norsk klinisk praksis

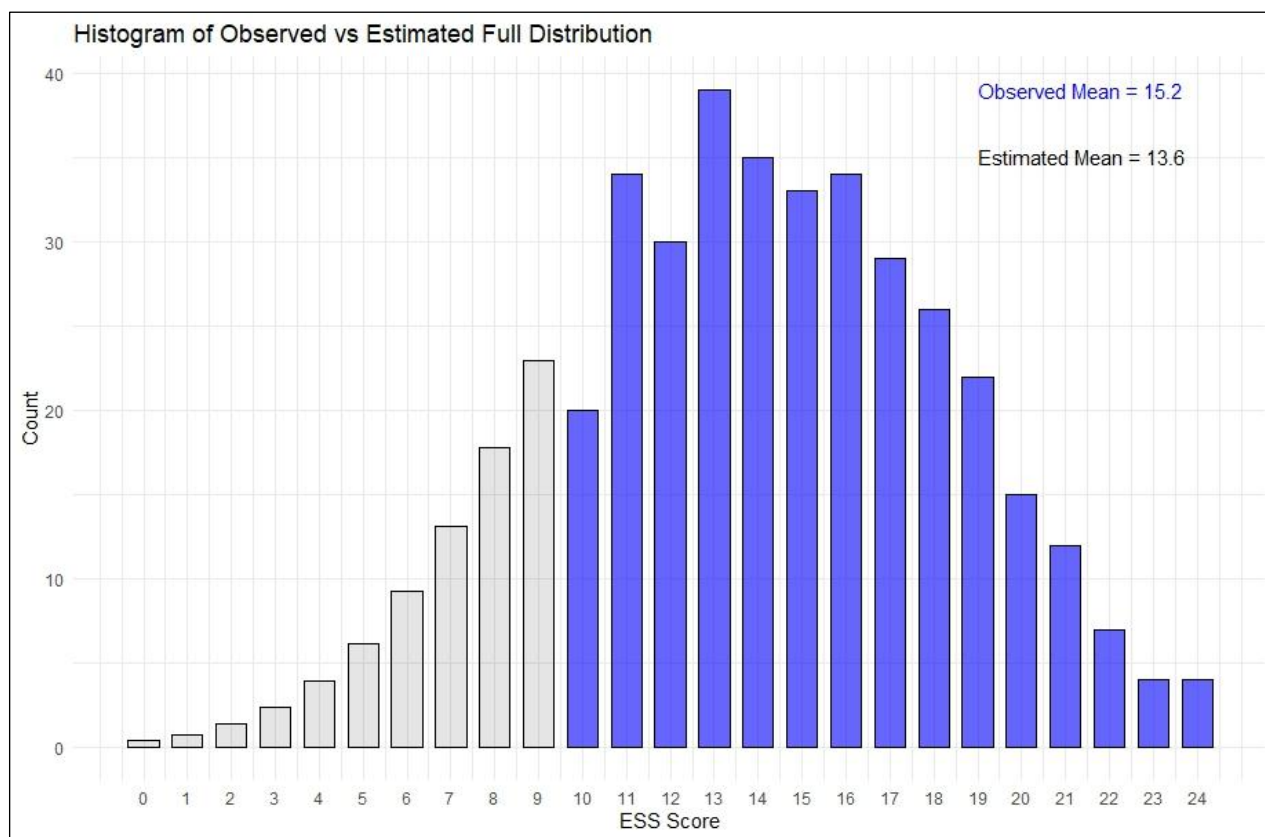
Se kapittel 1.4 og 1.5 for beskrivelse av hvilke pasienter man ønsker å behandle i norsk klinisk praksis og hvordan disse diagnostiseres.

3.3.4 DMPs vurdering

Basert på inklusjons- og eksklusjonskriteriene, spesielt $ESS \geq 10$, gir gjennomsnittlig ESS score ved baseline trolig et skjevt bilde av pasientenes normale ESS score. De blå stolpene i diagrammet under viser fordelingen av ESS-verdier blant pasienter inkludert i TONES 3 ved baseline. Grunnet inklusjonskriteriet på $ESS \geq 10$, er den venstre delen av den tilsynelatende normalfordelte distribusjonen fraværende. Vi har benyttet MLE (maximum likelihood estimation) for å estimere den underliggende fordelingen. DMP mener at en ESS skår på om lag 13,6 er mer representativ for populasjonen inkludert i TONES 3, enn den gjennomsnittlige ESS-verdien ved baseline. Ved å korrigere for denne skjevheten kan vi forklare majoriteten av placeboeffekten observert i TONES 3 som et resultat av regresjon-mot-gjennomsnittet (eng. regression to the mean). Pasienter i placebo-armen i TONES 3 hadde en gjennomsnittlig ESS score på 15,6 ved baseline, mens de ved uke 1 hadde en gjennomsnittlig score på 12,9.

«Regression to the mean»-effekten forsterkes trolig ved bruk av strengere inklusjonskriterier i modellen. Ved eksempelvis et inklusjonskriterium på $ESS \geq 15$ i modellen, har pasienter en baseline ESS-score på 18,5, mens de etter en uke med placebo-behandling har en gjennomsnittlig ESS-score på 14,4.

Den forventede «regression to the mean»-effekten er en av hovedgrunnene til at DMP mente det var nødvendig å fjerne firmaets bruk av «sentring» og at pasienter som ikke responderer på behandling ikke returnerer til sin opprinnelige baseline verdi, da det ville gitt et uriktig bilde av pasientenes sykdomsalvorlighet.



I TONES 3 studien var i underkant av en tredjedel av de inkluderte pasientene ikke compliant for primær OSA behandling (CPAP). Preparatomtalen understreker at solriamfetol *ikke* skal brukes til behandling av underliggende luftveisobstruksjon hos pasienter med OSA, og at primærbehandling av OSA skal fortsettes hos disse pasientene (1). Medisinske fageksperter oppgir at relativt mange norske pasienter har en anatomi som ikke er kompatibel med CPAP. Disse pasientene får behandling av eventuelle underliggende luftveisobstruksjoner. Fagekspertene estimerer at inntil 50 % av norske pasientene per i dag ikke klarer å bruke CPAP, eller har anatomi som forhindrer bruk like lenge som anbefalt per natt. DMP vurderer dermed at studiepopulasjonen er representativ for norsk klinisk praksis med hensyn på compliance av CPAP.

I norsk klinisk praksis klassifiseres alvorligheten av OSA ved den sykdomsspesifikke AH-indeksen, jfr kapittel 1.2, men dette er ikke rapportert for pasientene som ble inkludert i TONES 3. Det er imidlertid ikke nødvendigvis noen sammenheng mellom alvorligheten av OSA og alvorligheten EDS. Ved baseline i TONES 3 var «global» alvorlighet av sykdom rapportert ved PGIs og CGIs, og denne var balansert mellom behandlingsarmene.

Utover tidligere nevnte problemstilling med at studiepopulasjonen er bredere enn den populasjonen man vil behandle i norsk klinisk praksis, vurderer DMP at studiepopulasjonen ellers er representativ for norske pasienter. Studiepasientene hadde en rekke komorbiditeter relatert til OSA, og det er en styrke at pasientene ikke var for sterkt selektert med hensyn på disse. Pasientene hadde en gjennomsnittlig KMI på rundt 33, noe som innebærer fedme. Mange av studiepasientene hadde også hypertensjon (48,7 %), hyperlipidemi (47,9 %), gastrisk refluks (26,8 %), diabetes mellitus (29,6%), depresjon (23,1%), fedme (12,7 %), og angst (11,8 %) (14).

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Pharmanovia, men fjerner «sentring» av IPD og legger til grunn at ESS skår for placebo-gruppen ved uke 12 vil være representativ for pasientenes fremtidige ESS-skår, ettersom denne er mer representativ for populasjonen inkludert i TONES 3, sammenlignet med den gjennomsnittlige ESS-verdien ved baseline.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 7. Karakteristikk ved intervensjon

	Klinisk dokumentasjon (10)	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Tilgjengelige doser	Solriamfetol tabletter 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, eller 300 mg administrert en gang daglig.	Solriamfetol tabletter 37,5 mg, 75 mg, eller 150 mg administrert en gang daglig.	Det antas at solriamfetol vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 37,5 mg – 150 mg én gang daglig, administrert etter oppvåkning. Dosen 300 mg er ikke omfattet av markedsføringstillatelsen
Dosering	TONES 3 (10): Pasientene ble randomisert til en fast dose ved inklusjon i studien og dosen ble ikke tilpasset individuelt: Solriamfetol 37,5 mg: 17 % Solriamfetol 75 mg: 17 % Solriamfetol 150 mg: 33 % Solriamfetol 300 mg: 33 % TONES 5 (10, 16): Pasientene ble titrert til høyest tolererte dose: Solriamfetol 37,5 mg: Ikke tilgjengelig Solriamfetol 75 mg: 10 % Solriamfetol 150 mg: 32,2 % Solriamfetol 300 mg: 57,9 %	Firmas antagelse: Solriamfetol 37,5 mg: 40 % Solriamfetol 75 mg: 40 % Solriamfetol 150 mg: 10 % Solriamfetol 300 mg: 0 %	DMP antar at pasienter som i TONES 5 fikk dosen 300 mg vil få 150 mg i klinisk praksis: Solriamfetol 37,5 mg: 0 % Solriamfetol 75 mg: 10 % Solriamfetol 150 mg: 90 % Solriamfetol 300 mg: 0 %
Seponeringsrate uke 1-12	Andel pasienter som fullførte studien TONES 3 (10): Solriamfetol alle styrker: 85,5 %	Solriamfetol 150 mg: 88 % hadde respons og fortsatte behandling etter uke 12.	DMP legger til grunn at seponeringsrate og behandlingsvarighet i norsk klinisk praksis vil være sammenlignbart med TONES 3 og 5 og antagelser fra den helseøkonomiske modellen, dvs at flere pasienter avslutter behandling
Seponeringsrate etter uke 12	TONES 5, indikasjon OSA (10, 16) Årlig diskontering fra og med uke 12: Grunnet manglende effekt: 3,6 % Grunnet bivirkninger: 3,9 %	Årlig seponeringsrate fra og med uke 12: Grunnet manglende effekt: 3,6 % Grunnet bivirkninger: 3,9 %	

Pasienter på behandling etter 1 år	TONES 5, indikasjon OSA, uke 1-40/52, andel pasienter som fullførte studien (10, 16): Solriamfetol alle styrker: 73,9 %	Sammenlignbart med TONES 3 + 5	grunnet manglende effekt eller bivirkninger relativt kort tid etter behandlingsstart, sammenlignet med andelene etter uke 12. DMP antar at rundt 74 % av pasientene fremdeles står på behandling 1 år etter behandlingsstart.
------------------------------------	--	--------------------------------	--

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Modellen regner en kostnadseffektivitetsratio (IKER) for behandlingsarmer separat og vekter resultatet deretter. I firmaets basecase, har de vektet 40%, 40% og 20% for henholdsvis 37,5 mg/dag, 75 mg/dag og 150 mg/dag.

3.4.3 DMPs vurdering

Dosering:

Preparatomtalen anbefaler en startdose på 37,5 mg, og at denne, avhengig av klinisk respons kan titreres til et høyere nivå, dvs 75 mg eller 150 mg daglig (1). Effekt av solriamfetol har videre vist seg å være doseavhengig med best effekt i høyere doser, jamfør kapittel 3.6. DMP antar basert på dette at de fleste pasientene i klinisk praksis vil benytte dosen 150 mg daglig (høyeste markedsførte dose). Ettersom dosen 300 mg ikke er omfattet av markedsføringstillatelsen, antar DMP at pasienter som brukte denne dosen i studiesammenheng, vil bruke 150 mg i klinisk praksis.

I TONES 3 studien ble pasientene tildelt en fast dose solriamfetol ved randomisering, og dosen kunne ikke senere individualiseres ved titrering. Tilgjengelige doser i denne studien var 37,5 mg, 75 mg, 150 mg og 300 mg. Med mindre pasientene avsluttet behandlingen, sto de på denne dosen fram til uke 12. DMP vurderer at dette kan påvirke overførbarheten av studiedata til klinisk praksis. Fast dosering i studien kan ha underestimert effekten (de lave dosene) og/eller overestimert bivirkninger/seponering (de høye dosene).

Til forskjell fra TONES 3, startet samtlige pasienter i TONES 5 (40/52 ukers varighet) dosetitrering/eskalering over 2 uker ved studiestart, og til sammen var det også mulig å justere dosen tre ganger ilt en 12 uker lang periode. Tilgjengelige doser i denne studien var 75 mg, 150 mg og 300 mg. Utprøverne ble bedt om å titrere/eskalere til maksimalt tolererte dose av solriamfetol.

Ettersom det ser ut til at effekten av solriamfetol er doseavhengig med best effekt av de to høyeste dosene, legger DMP til grunn at majoriteten av pasientene vil behandles med dosen 150 mg (300 mg er ikke omfattet av MT) ved beregning av ressursbruk, se kapittel 3.4.1 og 3.7.2.

DMP vurderer at doseringen i Pharmanovias grunnanalyse er lavere enn hva man kan forvente i klinisk praksis, i tillegg til at den er vesentlig forskjellig fra begge TONES studiene. I valget mellom dosering som fra TONES 3 eller TONES 5 studien vurderer DMP at TONES 5 studien er mest relevant for norsk klinisk praksis, ettersom dosen her ble titrert/individualisert og siden det var flere pasienter som ble behandlet med høye doser i denne studien. I hovedanalysen antar DMP derfor at fordelingen mellom dosene 37,5 mg, 75 mg og 150 mg er 0:10:90, tilsvarende som TONES 5. Det samme antas ved beregning av ressursbruk, se kapittel 3.4.1 og 3.7.2. I modellen regnes IKER for hver solriamfetol-dosering separat før

resultatet vektet. Intern validitet er dermed ivarettatt selv om DMP velger en annen fordeling av doseringer i modellen enn det var i TONES 3 studien, som effektdata hentes fra.

Behandlingsvarighet:

DMP vurderer at seponeringsrate /behandlingsvarighet i den helseøkonomiske modellen samsvarer med TONES 3 og TONES 5 studien, jfr Tabell 7. I modellen blir årlige rater etter uke 12 informert av TONES 5 (40/52 ukers varighet) og det antas at disse er stabile i hele modellens tidshorison (livstidsperspektiv). Det er usikkerhet knyttet til denne antagelsen ettersom den baserer seg på data fra en relativt kortere periode, men i mangel på andre kilder som kan informerer bedre vurderer DMP at dette er en rimelig antagelse.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Pharmanovia, men endrer dosering av solriamfetol i henhold til fordeling i TONES 5 studien og forventet dosering i norsk klinisk praksis.

3.5 Komparator

Som beskrevet i kapitlene 1.4, 1.5 og 2.1 er behandling med våkenstimulerende legemidler først og fremst aktuelt som tertiærbehandling. DMP vurderer at komparator i TONES 3, CPAP/SOC + placebo er relevant for å vurdere den relative effektstørrelsen, og også som inputdata i den helseøkonomiske modellen, men med de bemerkningene og vurderingene rundt primærbehandling vs. tertiærbehandling som er presentert tidligere i rapporten.

I den helseøkonomiske modellen er det ikke knyttet kostnader til SOC, dette gjelder for både intervensjons- og komparatorarmen. Ettersom det er naturlig at SOC inneholder det samme enten SOC brukes alene eller sammen med solriamfetol, vurderer DMP at dette er rimelig.

Vurderingen av relativ effekt og modelleringen av denne beskrives i kapittel 3.6.

3.6 Kliniske utfallsmål

3.6.1 Relativ effekt: solriamfetol vs. placebo

Det er kun effektdata for ESS kombinert med studieegne nyttevekter (EQ-5D), samt sikkerhetsdata fra TONES 3 som inngår i den helseøkonomiske analysen som Pharmanovia har sendt inn.

Datakutt fra TONES 3 var februar 2017. Studien hadde 12 ukers varighet.

Datakutt fra TONES 5 var desember 2017. Studien hadde 40-52 ukers varighet. Dette er en ukontrollert støttestudie og kun behandlingsvarighet og dosering etter titrering for solriamfetol informerer den helseøkonomiske modellen.

Data fra «solriamfetol 300 mg» armen er ikke inkludert i modellen, ettersom denne ikke er omfattet av markedsføringstillatelsen.

I følgende tekst presenteres både data som er benyttet i den helseøkonomiske modellen, samt andre data som DMP vurderer at er relevante for å belyse effekten av solriamfetol vs. placebo.

3.6.1.1 Ko-primære utfallsmål - Endring i MWT og ESS

Ko-primære utfallsmål i TONES 3 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 3 hadde en gjennomsnittlig ESS score på om lag 15 ved baseline, tilsvarende moderat EDS.

Etter 12 ukers behandling med solriamfetol 150 mg og 300 mg hadde pasientene en gjennomsnittlig ESS score på rundt 7, noe som tilsvarer en normal søvnighet for friske personer. Pasienter behandlet med solriamfetol 37,5 mg og 75 mg hadde også en redusert, men høyere ESS score på rundt 10, dette tilsvarer en normal søvnighet (helt i øvre sjikt). Også pasienter behandlet med placebo hadde en bedret ESS score ved uke 12, men denne var lavere enn hos pasientene behandlet med solriamfetol. Forskjellene var statistisk signifikant (10).

Tabell 8. Observerte verdier og primæranalyse av endring i ESS fra baseline til uke 12 for mITT* populasjonen i TONES 3. Kilde firma og (10).

Characteristic	Placebo	Solriamfetol			
		37.5 mg	75 mg	150 mg	300 mg*
Baseline					
Baseline, n	114	56	59	116	115
Baseline ESS, mean (SD)	15.6 (3.32)	15.1 (3.53)	15.0 (3.51)	15.1 (3.37)	15.1 (3.09)
12 weeks					
Week 12, n	102	49	54	106	94
ESS week 12, mean (SD)	12.2 (4.54)	9.7 (5.29)	10.0 (5.23)	7.5 (4.67)	7.1 (4.84)
Primary Analysis Week 12 ^a					
LS Mean (SE)	-3.3 (0.45)	-5.1 (0.64)	-5.0 (0.62)	-7.7 (0.44)	-7.9 (0.46)
LS Mean Difference, 95% CI	N/A	-1.9	-1.7	-4.5	-4.7
p-value	N/A	0.0161	0.0233	<0.0001	<0.0001

*mITT populasjonen utgjør N=460, mens sikkerhetspopulasjonen utgjør N=474. 14 pasienter hvor det ikke er gjennomført minimum en måling av ESS og MWT post baseline er tatt ut fra mITT populasjonen vs. sikkerhetspopulasjonen (10)

I populasjonen som etterlevde primær OSA behandling, var andel pasienter som hadde en ESS endring ≥3 sammenlignbar med ITT populasjonen (kilde firma).

MWT

I TONES 3 studien ble MWT målt ved 5 tidspunkt etter oppvåkning (på samme dag). 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).

I TONES 3 studien ble MWT beregnet basert på de fire første testene, 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 12-13 minutter før pasientene sovnet på dagtid til tross for at de forsøkte å holde seg våkne uten stimuli (søvnlatenstid målt ved de 4 første MWT testene). Etter 12 ukers behandling med solriamfetol 75 mg, 150 mg og 300 mg kunne pasientene holde seg våkne omtrent dobbelt så lenge sammenlignet med baseline. Pasientene som ble behandlet med solriamfetol 37,5 mg kunne holde seg våkne 4,7 minutter lengre. Resultatene i alle solriamfetol armene var statistisk signifikante. I placebogruppen ble det ikke vist noen forskjell, jfr. Tabell 9.

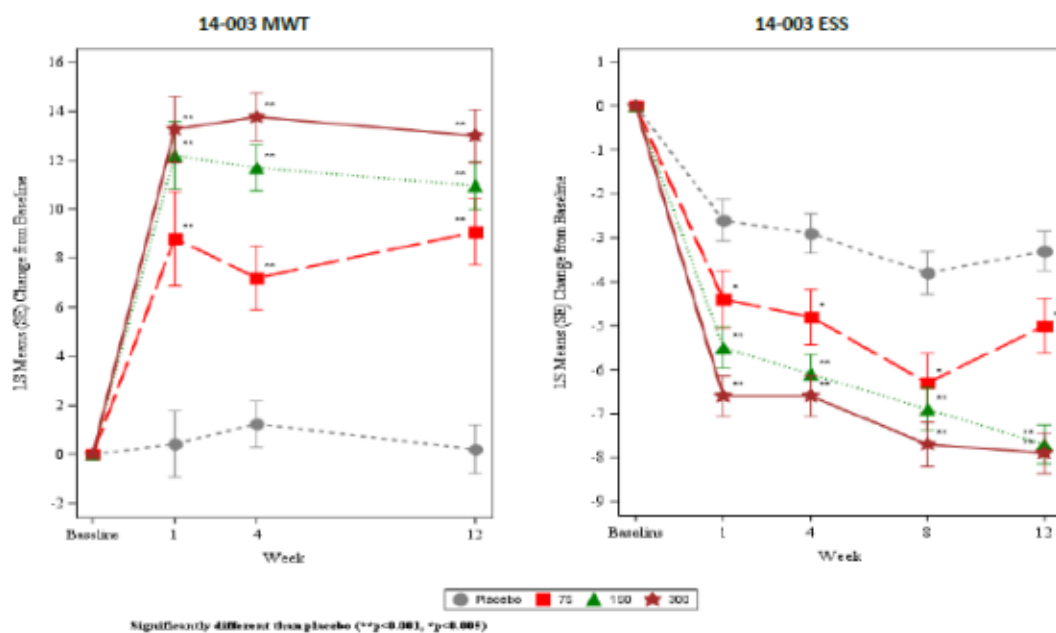
Tabell 9. Primæranalyse av endring i MWT fra baseline til uke 12 for mITT* populasjonen i TONES 3. Kilde firma og (10)

	Placebo N=114	Solriamfetol 37.5 mg N=56	Solriamfetol 75 mg N=58	Solriamfetol 150 mg N=116	Solriamfetol 300 mg N=115
Co-primary endpoints (ESS presented above)					
Baseline					
Baseline Mean Sleep latency time (min)	12,4 (7,2)	13,6 (8,1)	12,5 (7,2)	12,0 (7,3)	12,6 (7,4)
12 weeks					
Week 12, n	102	49	54	106	94
MWT sleep latency week 12, mean (SD)	12,6	18,3	21,8	23,6	25,3
Change in MWT from baseline to week 12, minutes					
LS mean (SE)	0.2 (1.0)	4.7 (1.4)	9.1 (1.4)	11.0 (1.0)	13,0 (1,0)
LS mean difference vs. placebo		4.5	8.9	10.7	12,8
95% CI		1.2 to 7.9	5.6 to 12.1	8.1 to 13.4	10,0 to 15,6
P value ^b		0.0086	<0.0001	<0.0001	<0.0001

*mITT populasjonen utgjør N=460, mens sikkerhetspopulasjonen utgjør N=474. 14 pasienter hvor det ikke er gjennomført minimum en måling av ESS og MWT post baseline er tatt ut fra mITT populasjonen vs. sikkerhetspopulasjonen (10)

I populasjonen som etterlevde primær OSA behandling var endringen i MWT sammenlignbar med totalpopulasjonen (kilde firma).

Oppsummert ble det etter 12 ukers behandling demonstrert at pasientene som mottok solriamfetol 37,5 mg, 75 mg, 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. Effekten kom i løpet av første behandlingsuke, og var doseavhengig. Som figuren under viser, var placeboeffekten på ESS (subjektivt måleverktøy) større enn på MWT (objektive målinger).

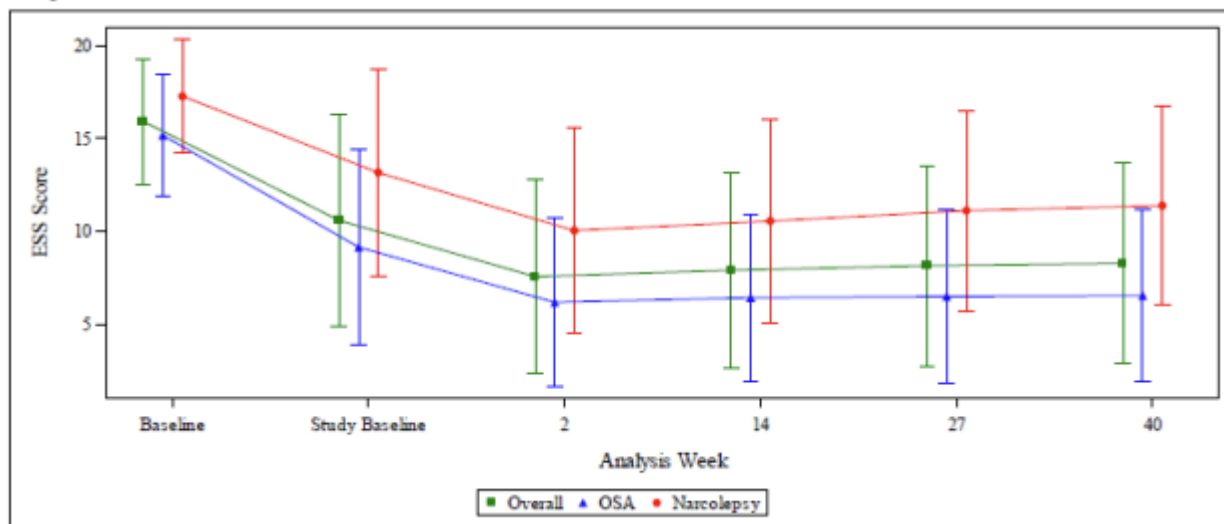


Figur 2. Endring i MWT (søvnlatenstid) og ESS (dagsøvnighet) mellom baseline og uke 12 i TONES 3 studien. Grå kurve = placebo, rød kurve = solriamfetol 75 mg, grønn kurve = solriamfetol 150 mg, mørk rød kurve = solriamfetol 300 mg. Solriamfetol 37,5 mg er ikke tegnet inn på figurene (10)

ESS-score etter 40 uker oppfølging

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

Group A



Figur 3. ESS score (inkludert standardavvik) over tid fra open label fasen i oppfølgingsstudien TONES 5, gruppe A. Rød kurve = indikasjonen narkolepsi (alle doser), blå kurve = indikasjonen obstruktiv søvnåpne (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)

Baseline i figuren over:

Ved baseline for TONES 3 studien var gjennomsnittlig ESS score rundt 15. Etter 12 ukers behandling i TONES 3 studien hadde pasientene som fikk solriamfetol (alle styrker) en gjennomsnittlig ESS score på mellom 7 og 10 avhengig av dose. Pasienter med OSA fra TONES 3 ble direkte inkludert i gruppe A i oppfølgingsstudien TONES 5 uten behandlingspause.

Studiebaseline i figuren over:

Etter 2 ukers behandling i TONES 5 studien uten blinding, var ESS score noe lavere enn før blindingen ble avslørt ved studiebaseline. ESS score holdt seg deretter stabil hele oppfølgingsperioden. Figuren over må imidlertid tolkes med forsiktighet etter som numbers at risk ikke vises og kun 73,9 % av OSA pasientene fremdeles sto på behandling ved uke 40, jmfør tabell 9. En relativt stor andel pasienter avsluttet altså behandlingen, 9,1 % avsluttet behandling med solriamfetol grunnet bivirkninger, og resterende pasienter avsluttet behandlingen av andre årsaker, for eksempel mangel på effekt.

Withdrawal periode:

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 sammenlignet med solriamfetol gruppen som hadde en score på 8,5. Forskjellen var statistisk signifikant. Lignende resultater var vist for pasientene med narkolepsi og OSA. Disse resultatene viser at effekten av behandling med solriamfetol opphører når behandlingen avsluttes.

3.6.1.2 Sekundært endepunkt endring i PGlc og CGlc

Klinikers og pasientens egen vurdering av endring som følge av behandling med studiemedisin ble vurdert med verktøyene CGlc (Clinicians Global Imperssion of Change) og PGlc (Clinicians Global Imperssion of Change). Skalaen går fra 1-7, hvor 1 tilsvarer en vurdering av at pasientens status er svært mye forbedret, 4 tilsvarer ingen endring, og 7 tilsvarer svært mye verre.

Antall pasienter som rapporterte bedring (minimal, stor og veldig stor) av CGlc og PGI-C ved uke 12 var et sekundært endepunkt i TONES 3.

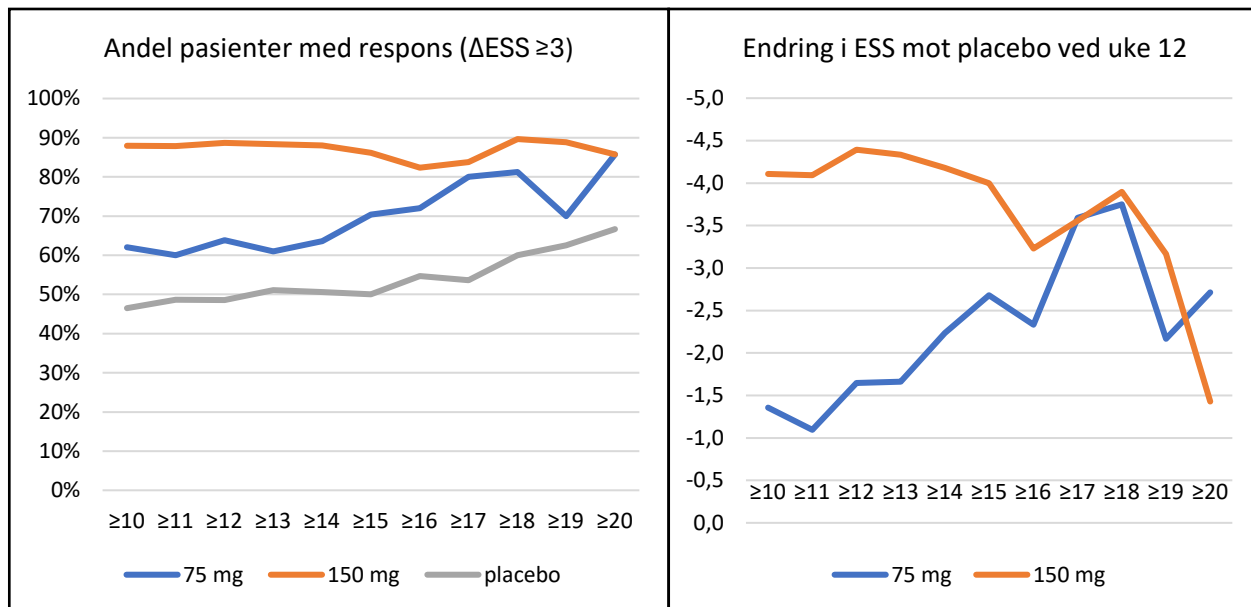
De fleste av pasientene i TONES 3 studien ble vurdert av kliniker til «moderat syk», score 4 ved baseline (10). Andelen pasienter hvor kliniker scoret forbedring (CGlc) ved behandling i TONES 3 studien var økt ved uke 12 i placebogruppen og på de ulike dosene av solriamfetol. Etter 12 ukers behandling ble det rapportert forbedring for 49,1 % av pasientene i placebogruppen, sammenlignet med 58,9 %, 70,7 %, 90,5 % og 88,7 % i solriamfetol 37,5 mg, 75 mg, 150 mg og 300 mg gruppene. Forskjellen i endring sammenlignet med placebogruppen var statistisk signifikant for pasienter som mottok solriamfetol i styrkene 75 mg, 150 mg og 300 mg, men ikke ved 37,5 mg (10).

Endringene i PGlc lignet endringene for CGlc (kilde dossier).

3.6.1.3 Implementering av ESS i den helseøkonomiske modellen

I modellen deles pasienter først inn i respons/ikke-respons. Deretter estimeres gjennomsnitt ESS-score for respondere og ikke-respondere basert på et ESS-respons kriterium ($\Delta\text{ESS} \geq 3$), for hver behandlingsarm (37,5 mg – 150 mg). Resultatet er rene gjennomsnitt, så effektestimatet vil fravike effektestimatet presentert i EPAR, som bruker en MMRM (mixed-effect repeated measures) tilnærming, presentert som en «least mean square» endring fra baseline.

Siden man i modellen står fritt til å velge ESS-inklusjonskriterium, presenterer vi effekttestimatene som inngår i modellen avhengig av ESS ved baseline i figuren under. Resultatene er mest robuste for den samlede populasjonen (ESS ≥ 10), og blir gradvis mindre stabile jo strengere inklusjonskriteriet blir og jo færre pasienter som informerer resultatene. Vi anbefaler ikke å legge særlig vekt på resultater etter ESS ≥ 15 , hvor kun om lag halvparten av pasientene fremdeles er inkludert. DMP presenterer ikke resultater ved inklusjonskriterium ESS > 20 , da disse ikke regnes som informative.



3.6.1.4 DMPs vurdering

Klinisk signifikans av effektdata:

DMP vurderer at det er godt dokumentert i TONES 3 studien at solriamfetol i tillegg til primærbehandling ved OSA 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, jmfør kapittel 3.6.2, og er heller ikke med i analysen/den helseøkonomiske modellen) hadde best effekt.

Det ko-primære endepunktet måler endring i søvnlatens ved det objektive verktøyet MWT og våkenhet med det subjektive verktøyet ESS. DMP vurderer at det er en styrke at det er benyttet et ko-primært endepunkt sammensatt av objektive og subjektive målinger av endring, og at disse sammen er egnet til å dokumentere hvorvidt en behandling har effekt på EDS på gruppenivå. Særlig for det subjektive endepunktet ESS ser man en behandlingseffekt blant placebopasientene, og i lys av dette er en randomisert periode på 12 uker relativt kort. I tillegg avsluttet en del pasienter behandling med solriamfetol i både pivotal- og oppfølgingsstudien, noe som bidrar til usikkerhet rundt langtidseffekten av solriamfetol.

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 rapport om bedring (minimal, stor eller veldig stor) hos rundt 50 % av pasientene som mottok placebo.

Også de medisinske fagekspertene vurderer at effekten målt i TONES 3 er klinisk signifikant og relevant, men at oppfølgingstiden på 12 uker regnes som svært kort, slik at det stilles spørsmål ved hvor reell effekten av solriamfetol er vs. placebo på lengre sikt.

Kun effektendepunktet ESS modelleres i den helseøkonomiske modellen

Det er kun resultatene fra endepunktet ESS som inngår i den helseøkonomiske modellen fra firma. De andre endepunktene (MWT, CGIc og PGIc) er ikke en del av modelleringen.

Ettersom ESS er et subjektivt endepunkt hvor både pasienter behandlet med solriamfetol og placebo viste respons, samt at dette verktøyet ikke brukes alene i klinisk praksis til å gjøre vurderinger hos den aktuelle pasientgruppen, er det en svakhet at effekt modelleres basert på kun dette endepunktet.

Når det gjelder MWT, har medisinske fageksperter kommentert at man så vidt har begynt å bruke denne testen i studiesammenheng i Norge, men at man foreløpig har begrenset med erfaring. Et behandlingsmål er bedring av påtrengende søvnighet, og i den sammenhengen er det relevant å måle evnen til å holde seg våken i et aktivt miljø. Bakdelen med MWT er at testen utføres i et passivt miljø, slik at *påtrengende* søvnighet ikke ble testet ved dette verktøyet i studiene. For å vurdere effekt av våkenstimulerende legemidler, er det relevant å vite noe om hvordan pasientene klarer å holde seg våkne i situasjoner som ikke er passive, for eksempel når man er fører av bil. Å teste påtrengende søvnighet anses derfor som mer klinisk relevant.

Samlet vurderer DMP at det er akseptabelt at effekt kun modelleres basert på ESS, til tross for at dette bidrar med nevnte usikkerheter.

I norsk klinisk praksis brukes scoringer fra denne typen skjema (ESS med flere) sammen med klinisk skjønn og andre medisinfaglige vurderinger. Vurderingene av behandlingsnytte er dermed mer kvalitative i klinisk praksis enn hva de var i studiene. Det kan derfor hende at de kliniske studiene ikke har fanget opp alle effektene man vil se av solriamfetol i klinisk praksis.

DMPs konklusjon om framskrivning av ESS

DMP legger til grunn det samme som Pharmanovia.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

EMA har vurdert at solriamfetol i 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).

Forsiktighetsregler (1):

Analyser av data fra kliniske studier viste at behandling med solriamfetol øker systolisk blodtrykk, diastolisk blodtrykk og hjertefrekvens på en doseavhengig måte. Preparatomtalen angir at solriamfetol er kontraindisert hos pasienter med hjerteinfarkt det siste året, ustabil angina pectoris, ukontrollert hypertensjon, alvorlige hjertearytmier og andre alvorlige hjerteproblemer.

Solriamfetol ble undersøkt i en studie av 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.

Solriamfetol er registrert i reseptgruppe C.

Behandlingsvarighet og årsaker til seponering:

Til sammen 476 pasienter ble randomisert, og 474 pasienter gikk inn i sikkerhetspopulasjonen til TONES 3 studien og henholdsvis 84,9 % og 85,4 % av pasientene i placebogruppen og solriamfetol gruppene samlet fullførte studien. Flere pasienter i gruppen solriamfetol 300 mg avsluttet behandling grunnet bivirkninger, og denne indikasjonene er ikke omfattet av markedsføringstillatelsen (10).

I TONES 5 studien, indikasjon OSA, fullførte 73,9 % av pasientene som mottok solriamfetol (alle styrker) den 40 uker lange studieperioden. 9,1 % avsluttet behandling med solriamfetol grunnet bivirkninger (10).

Innsendt helseøkonomisk modell

Pharmanovia har ikke inkludert kostnader og nyttetap knytte til bivirkninger i den helseøkonomiske analysen, med en henvisning til at de fleste bivirkninger var forbigående og oppsto i løpet av de to første behandlingssukene. Seponering av studiemedisin, uansett årsak, modelleres likt for alle år.

DMPs vurdering

DMP vurderer at det er rimelig å ikke inkludere kostnader og nyttetap knyttet til bivirkninger i dette tilfellet.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som Pharmanovia, og inkluderer ikke kostnader og nyttetap knyttet til bivirkninger.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Livskvalitetsdata i form av EQ-5D og SF-36 er målt i TONES 3, men ble i første omgang ikke sendt inn av Pharmanovia, og var ikke inkludert i den opprinnelige helseøkonomiske analysen (april 2024).

Pharmanovia beskriver at ingen betydningsfull trend ble observert for EQ-5D-5L domene-verdier eller på Visuell Analog Skala (VAS), men at grunnene for dette er uklare. Pharmanovia drøfter hvorvidt den fraværende nyttegevinsten kan skyldes at EQ-5D som instrument er lite sensitivt for tilstanden da det ikke inkluderer et søvn- eller våkenhetsdomene eller interpersonlige forhold. De beskriver også at pasienter hadde høye indeksverdier ved baseline som gir lite rom for forbedring, at pasienter hadde høye verdier til tross for de skårer høyt på CGIs, samt at pasienter kan ha tilpasset seg tilstanden over tid og at deres forståelse av for eksempel «normal aktivitet» kan være forskjøvet. Pharmanovia mente derfor at nytteverdier, som målt i TONES 3, ikke kunne legges til grunn i en helseøkonomisk evaluering.

Innsendt helseøkonomisk modell

Ettersom Pharmanovia mente nyttevekter basert på EQ-5D fra TONES 3 ikke kan brukes i en helseøkonomisk analyse, leverte de inn en modell med to alternative kilder til nyttevekter, referert til som McDaid og NHWS. I grunnanalysen har Pharmanovia brukt nyttevekter basert på NHWS.

McDaid

Kilden refererer til en metodevurderingsrapport med tittelen *Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea–hypopnoea syndrome: a systematic review and economic analysis*. McDaid-rapporten beskriver at individdata (IPD) (n= 94), hvor ESS, SF36 og EQ-5D er målt over tid, er brukt for å beregne assosiasjonen mellom ESS og EQ-5D. Oppgitt kilde i McDaid rapporten (Suratt P, Findley L. *Effect of nasal CPAP treatment on automobile driving simulator performance and on self-reported automobile accidents in subjects with sleep apnea. Am Rev Respir Dis* 1992;145:A169) tilsier at intervensjonen i studien er CPAP (Continuous positive airway pressure), noe som også beskriver av Pharamanovia i deres innsendelse. McDaid presenterer en mapping-algoritme basert på en relativt enkel linear regresjonsmodell:

OLS model for utility based on EQ-5D (n = 94)					
ESS	-0.0096984	0.003947	0.016	-0.0175364	-0.0018604
Baseline ESS	0.0029526	0.0033693	0.383	-0.0037382	0.0096435
Baseline utility	0.6287684	0.1346153	0.000	0.3614492	0.8960877
Constant	0.8925207	0.0286109	0.000	0.8357052	0.9493363

ESS, Epworth Sleepiness Scale; OLS, ordinary least squares; SF-6D, a preference-based single-index measure for health, based on SF-36 and SF-12, allowing QALYs to be obtained for use in cost-utility analysis.

NHWS

Kilden referer til *the National Health and Wellness Survey* (NHWS) og er en selvadministrert, internett basert spørreundersøkelse i en voksen populasjon fra Storbritannia, Frankrike, Tyskland, Italia og Spania. Analysen er basert på en undergruppe pasienter som rapporterte diagnostisert eller selvdiagnostisert søvnnapne og/eller narkolepsi i løpet av de foregående 12 månedene, med tilhørende ESS skår.

Den endelige regresjonsmodellen benyttet for å estimere EQ-5D nytteverdi og betydningen av ESS, er følgende: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-022-02827-7>

$$EQ - 5D \text{ utility} = 0.6079544 - 0.0026314 * [ESS \text{ Score } 0 - 11] - 0.0130891 * [ESS \text{ Score } 12 - 24] - 0.0260422 * [SA \text{ w/o Narcolepsy}] - 0.1622110 * [SA \& Narcolepsy] + 0.0006077 * [Age] - 0.0352485 * [CCIQuan] - 0.0578902 * [Female] + 0.0295433 * [Married] + 0.0496108 * [Medium Income] + 0.0533865 * [High Income] - 0.0094540 * [BMI Overweight or Obese] + 0.0044873 * [Former Smoker] - 0.0028028 * [Current Smoker] + 0.0496042 * [Drinks alcohol] + 0.1060372 * [Exercise]$$

DMPs vurdering

DMP er enig i at nytteverdiene målt i TONES 3 kan ha svakheter som gjør dem mindre egnet for en metodevurdering. DMP mener imidlertid at de presenterte alternativene er dårligere. Dersom EQ-5D er uegnet til å måle nytteverdier i pasienter med EDS, vil data fra både McDaid og NHWS lide av samme svakhet. Nyttevektene basert på McDaid er fra en eldre studie (1992), og basert på en betydelig mindre studiepopulasjon enn TONES 3. Nyttevektene basert på NHWS er basert på en selvadministrert, internett-basert studie med delvis selvdiagnostiserte pasienter, hvor ESS er en binær variabel. Dette vil kunne gi betydelig utslag i utregning av nyttevekter i den helseøkonomiske modellen, basert på marginale forskjeller

i andeler pasienter som krysser over vippepunktet mellom ESS 11 og ESS 12. Dette kan være grunnen til at Pharmanovia fjernet pasienter med ESS 10 ved baseline, i sin innsendte analyse.

På forespørsel leverte Pharmanovia resultater av regresjonsanalyser av EQ-5D verdier basert på ESS fra TONES 3 som kan brukes til modellering, i tråd med DMPs retningslinjer. Analysene ekskluderer pasienter behandlet med 300 mg solriamfetol. Pharmanovia sendte også inn en oppdatert modell (mars 2025), hvor firmaets grunnanalyse er oppdatert med regresjonsanalysene fra TONES 3. Pharmanovia har også uoppfordret levert individnivådata (anonymisert). I modellen er baseline nytte for pasienter uten ESS estimert til 0,86, og for hver økning i ESS reduseres pasientens livskvalitet med 0.005.

Effect	Estimate	Standard Error
Intercept	0.8558	0.01027
ESS	-0.00416	0.000628

I den siste innsendte helseøkonomiske modellen (mars 2025) brukes baseline ESS verdi for å estimere nyttevekter, uavhengig av om man velger «sentrerte» eller «usentrerte» IPD. Dette fører til at nytteverdier blir for lave ved bruk av «usentrerte» IPD. I stedet for baseline nytteverdi, bruker DMP gjennomsnitt ESS skår for pasienter i placebo-armen ved uke 12 som en proxy for underliggende nytteverdi. Det vil si, alle pasienter som ikke opplever tilstrekkelig respons av behandling med solriamfetol og dermed avslutter, tillegges en nytteverdi tilsvarende pasienter i placebo-armen i TONES 3.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP legger nytteverdier estimert av Pharmanovia fra TONES 3 til grunn for DMPs hovedanalyse, men endrer implementeringen av nyttevektsberegninger i den innsendte helseøkonomiske modellen for ikke-respondere.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Pharmanovia sin innsendte grunnanalyse er ikke basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene Pharmanovia har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av solriamfetol og SOC. DMP har oppdatert pakningspriser til korrekt nivå.

Tabell 10. Legemiddelkostnader for intervensjon i den innsendte helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)	Kostnad pr. syklus á 1 år (NOK)	Fordeling i behandlings-arm
Solriamfetol	N/A	37,5*	N/A	100 %	15 369	40 %
	28 tabletter	75	2359	100 %	30 738	40 %
	28 tabletter	150	3244	100 %	42 259	20 %

*Det er ikke markedsført pakninger med tabletter á 37,5 mg. Tabletter á 75 mg har delestrek, og det antas at disse deles for 37,5 mg.

DMPs vurdering

DMP mener at antatt fordeling av styrker er urimelig. DMP mener at fordelingen observert i TONES 5 er mer relevant å se hen til. I TONES 5 ble pasienter titrert opp til høyeste tolererte dose. Kun pasienter på 150 mg hadde i gjennomsnitt en ESS score under 10 ved uke 12 i TONES 3, mens pasienter på lavere doser i snitt fremdeles hadde en ESS score over 10, dvs. overdreven søvnighet på dagtid. DMP vurderer derfor at det er trolig at pasienter i stor grad vil titreres opp til høyeste tolererte dose, også i norsk klinisk praksis. DMP antar 10 % av pasienter vil behandles med 75 mg etter opptitrering, mens de resterende 90 % vil behandles med 150 mg.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP godtar i hovedsak Pharmanovias modellering, men endrer legemiddelpriser slik at de reflekterer gjeldende maksimal AUP uten merverdiavgift, og endrer antatt fordeling av styrker.

3.7.2 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

I innsendt dokumentasjon fra Pharmanovia antas det ikke kostnader knyttet til andre legemidler eller SOC/CPAP, administrasjon, bivirkninger eller forbundet med helsestadier.

Det er ikke lagt inn kostnader knyttet til monitorering og oppfølging av helsepersonell, foruten en engangskostnad på NOK 376 knyttet til seponering av behandling grunnet bivirkninger.

DMPs vurdering

DMP vurderer at det er rimelig å anta at pasienter som behandles med SOC med og uten tillegg av solriamfetol, foruten legemiddelkostnaden, hovedsakelig bruker de samme ressursene, og at en forenkling dermed er rimelig.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger til grunn det samme som Pharmanovia.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Forskjellen i firmaets resultat mellom innsendelse av april 2024 og mars 2025 er tilknyttet nyttevekter. Resultater av april 2024 er basert på nyttevekter fra NHWS, se kapittel 3.6.3, mens resultater av mars 2025 er basert på nyttevekter fra TONES 3. Innsendelsen av mars 2025, inneholder også alternative analyser, som ikke var tilgjengelig i april 2024. Legemiddelkostnaden er korrigert til gjeldene maksimal AUP uten mva i begge analysene.

Tabell 11. Opprinnelig innsendelse fra april 2024. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Solriamfetol + SOC	SOC alene	Differanse
Totale kostnader (NOK)	93 835	0	93 835
Totale QALYs	10,863	10,655	0,209
Totale leveår	30,2	30,2	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	449 938		

Tabell 12. Oppdatert innsendelse fra mars 2025. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Solriamfetol + SOC	SOC alene	Differanse
Totale kostnader (NOK)	93 834	0	93 834
Totale QALYs	13,331	13,236	0,095
Totale leveår	30,2	30,2	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	989 713		

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Pharmanovia sin analyse av mars 2025 bortsett fra følgende:

- Nytteverdi for pasienter uten respons på behandling med solriamfetol er basert på gjennomsnittlig ESS verdi for pasienter i placebo-armen av TONES 3 ved uke 12, ikke ESS fordeling ved baseline.
- «Sentrering» av individnivå-data er skrudd av.
- Fordeling av dosering er endret fra 40% / 40% / 20 % til 0 % / 10 % / 90 %, for 37,5 mg, 75 mg, og 150 mg, respektivt.
- ESS kriterium for behandlingsstart er endret fra over 10, til over eller lik 10.

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 13. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Solriamfetol + SOC	SOC alene	Differanse
Totale kostnader (NOK)	284 812	0	284 812
Totale QALYs	13,632	13,487	0,145
Totale leveår	30,2	30,2	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 961 464		

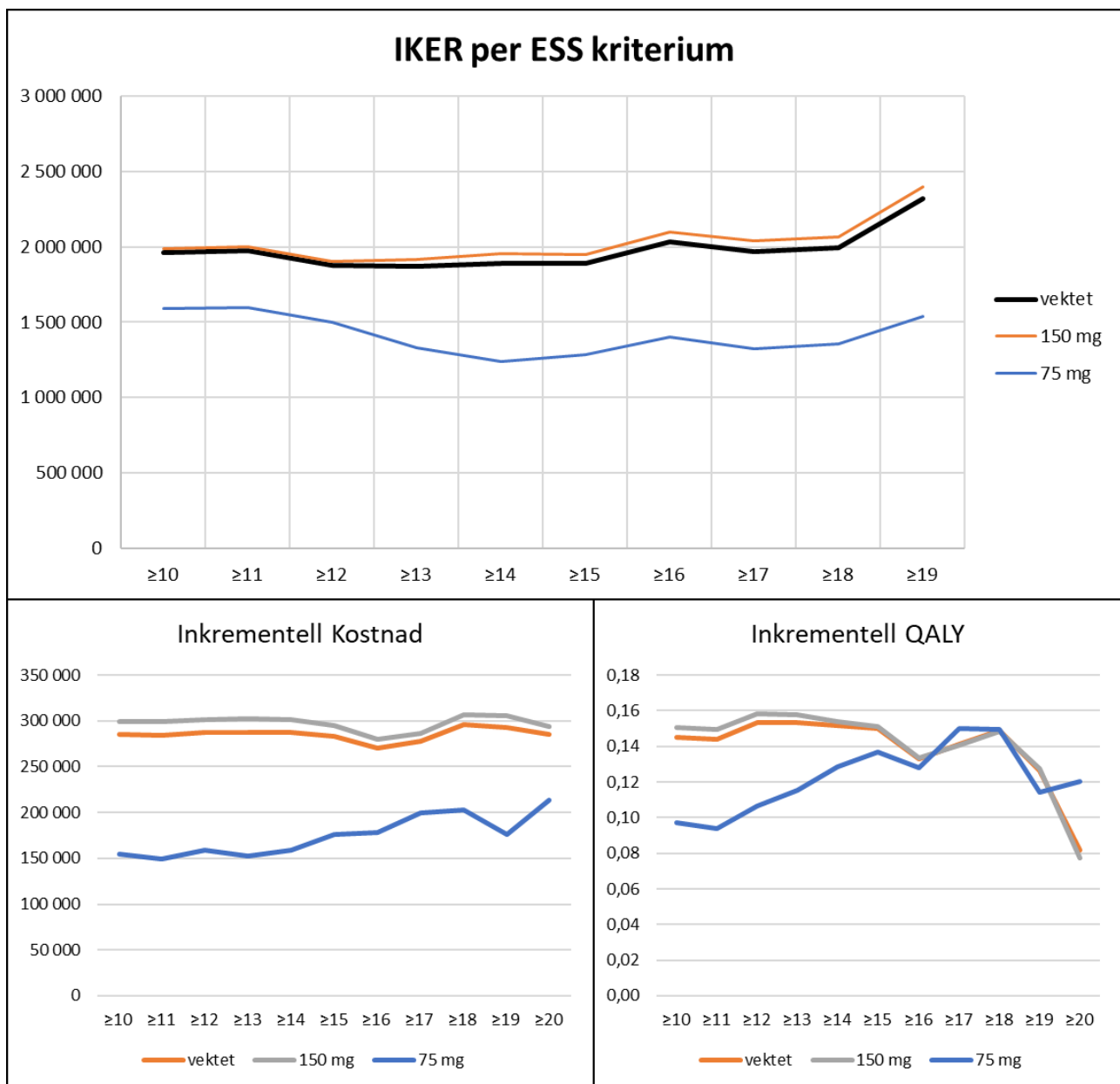
4.1.3 Subgruppe av pasienter med høyere ESS-score enn totalpopulasjonen

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/ dårligere prognose på dagens standardbehandling og/eller med større forventet effekt av legemidlet som vurderes. For at DMP skal vurdere prioriteringskriteriene for en slik subgruppe, må det eksistere kliniske data for denne pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. Det er også viktig at en slik subgruppe av pasienter kan identifiseres og er relevant i norsk klinisk praksis.

DMP vurderer at effektresultater for subgrupper av pasienter med høyere ESS score fra TONES 3 studien ikke kan legges til grunn i denne metodevurderingen. ESS ved baseline i TONES 3 er ikke en god måte å vurdere alvorlighet eller effekt. Andre metoder (f.eks. gjentatte målinger eller andre måleinstrumenter) hadde vært nødvendig for å identifisere pasienter som på konsekvent basis/over tid hadde høyere sykdomsbyrde enn den generelle pasientpopulasjonen.

Resultater fra DMPs subgruppeanalyse:

Resultater på subgrupper med ulike ESS-verdier ved behandlingsstart, viser en relativt konsekvent IKER fram til om lag en «cut-off» på ≥ 18 . Etter dette tidspunktet blir IKER ekstremt ustabil grunnet den estimerte inkrementelle QALY gevinsten. Alvorligheten (i form av absolutt prognosetap) er relativt lik uavhengig av ESS kriterium ved baseline, trolig grunnet den voksende placebo / regression-to-the-mean effekten.



Figur 4. Resultater for subgrupper med ulike inngangskriterier

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

I metodevurdering av behandlinger som er rettet mot symptomlindring / følgetilstander er det primært alvorligheten av følgetilstanden i seg selv som vektlegges (her: uttalt søvnighet på dagtid), ikke den underliggende sykdommen (her: OSA).

Tabell 14. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	54
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	24,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	23,4
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	0,9

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 1 QALY.

DMP vurderer at prognosetapet er høyere hos den begrensede populasjonen med påtrengende søvnighet til tross for at annen behandling er vurdert eller forsøkt.

Da pasienter med OSA ofte har betydelig overvekt, har de også en del ko-morbiditet som ofte følger med overvekt. OSA er ofte en del av et større sykdomsbilde, hvor uttalt søvnighet på dagtid er en konsekvens av OSA og annen underliggende sykdom.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for solriamfetol sammenlignet med dagens standardbehandling, basert på maksimal AUP uten mva., om lag 2 000 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Parametere som har stor innvirkning på IKER er nyttevekter ved forskjellige ESS verdier, kombinert med antagelsen om ESS verdier for pasienter uten tilstrekkelig respons.

DMP mener at den relativt korte oppfølgingstiden på studiene er en iboende svakhet, men DMP vurderer at det ikke er unormalt stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen, gitt underlaget.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Sunosi ved OSA og påtrengende søvnighet i Norge

Basert på innspill fra medisinske fageksperter estimerer DMP at om lag 12 000 nye pasienter årlig får en OSA-diagnose i Norge. En publikasjon fra 2015 refererer til at om lag en tredjedel av pasientene med OSA også hadde ekstrem søvnighet på dagtid (EDS) (6). Medisinske fageksperter har gitt innspill på at en kan ta utgangspunkt i anslagsvis 10 % av pasientene har påtrengende søvnighet etter at AHI er normalisert med primærbehandling og at anslagsvis 50 % av pasientene ha kontraindikasjon for behandling på grunn av ukontrollert hypertensjon. DMP beregner basert på dette at om lag 200 nye pasienter årlig være aktuelle for behandling med Sunosi (solriamfetol) som tillegg til primærbehandling.

For en del pasienter vil ikke, som tidligere beskrevet, AHI normaliseres med kun primærbehandling. Medisinske fageksperter har foreslått at aktuelle pasienter minimum bør være utredet av både ØNH-lege (eventuelt lungelege) og nevrolog før behandlingen startes. Det er ukjent i hvilken grad pasienter med påtrengende søvnighet faktisk henvises til videre utredning. Ifølge medisinske fageksperter er sekundærdiagnostikk og tertiærbehandling etablert i varierende grad og med geografiske forskjeller. Det estimeres at antallet pasienter med restsøvnighet kan reduseres med 80-90 % dersom alle pasientene mottar skikkelig sekundærdiagnostikk.

DMP vurderer at det både er usikkert hvor mange pasienter som mottar henvisning til videre utredning og behandling i spesialisthelsetjenesten, samt hvor mange pasienter som mottar adekvat sekundærdiagnostikk og -behandling.

Medisinske fageksperter har ikke oversikt over hvor mange prevalente pasienter som eventuelt kunne ha vært klare for behandling med Sunosi allerede i dag dersom legemiddelet innføres. DMP antar at både oppfølging av prevalente pasienter og nye pasienter avhenger av kapasitet i spesialisthelsetjenesten, og denne er ikke klarlagt. Pharmanovia som markedsfører Sunosi antar i egne anslag at prevalensen av pasienter som er aktuelle for behandling med Sunosi ligger på rundt *sladdet etter ønske fra firma* pasienter, og at *sladdet etter ønske fra firma* pasienter årlig vil motta behandling med Sunosi de fem første årene etter innføring på H-resept. DMP legger til grunn at om lag 50 nydiagnostiserte pasienter vil påbegynne behandling hvert år, samt tilsvarende mange prevalente pasienter, altså at om lag 100 pasienter årlig vil startet behandling med Sunosi de fem første årene etter innføring. DMP påpeker at den prevalente pasientpopulasjonen er av ukjent størrelse. Med utgangspunkt i TONES 5 antas det at 25 % av pasientene avslutter behandlingen i løpet av første behandlingsår, og at 8 % av pasientene avslutter behandlingen i påfølgende år. Med halvsykluskorrigering antar DMP at 90 og 340 pasienter akkumulert vil stå på behandling i henholdsvis år en og fem.

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 som årlig vil bli behandlet med solriamfetol, dersom solriamfetol blir innført	90	160	230	290	340

DMPs anslag gjelder den begrensede subgruppen (tertiærbehandling). Dersom det ikke settes start- og stoppkriterier for bruk, og dersom legemiddelet kan brukes i henhold til markedsført indikasjon og inklusjonskriterier i TONES studiene, vil det kunne være aktuelt å behandle 2 500 nye pasienter⁷ årlig.

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Det er ulik pakkepris for solriamfetol 75 mg og 150 mg, og legemiddelkostnaden avhenger av hvor mange pasienter man forventer at vil bruke de ulike dosene etter opptitrering. Som diskutert i kapittel 3.4 vurderer DMP at TONES 5 studien er den studien som best kan informere om hvilke doser pasientene vil bruke etter opptitrering, og her mottok 10 % av pasientene 75 mg og resterende pasienter 150 mg eller 300 mg (sistnevnte er ikke markedsført). DMP antar på bakgrunn av dette at fordelingen mellom dosene 75 mg og 150 mg er 10:90. Dette er samme antagelse som ligger til grunn for modellering av effekt i DMPs hovedanalyse.

Legemiddelpris per pakning er hentet fra legemiddelsok.no.

Tabell 16. Legemiddelkostnad ved solriamfetol 75 mg og 150 mg (NOK, maks AUP inkl. mva.)

	Dosering per dag	Kostnad per dag	Kostnad per måned*	Kostnad per år
Solriamfetol	75 mg	105	3 202	38 423
	150 mg	145	4 402	52 824

*Beregner 30,4 dager per måned

Vektet (90:10) årskostnad per pasient blir da 51 384 NOK (maks AUP inkl. mva).

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for solriamfetol i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist kapittel 5.1, mens legemiddelkostnadene per pasient er 51 384 NOK (maks AUP inkl. mva).

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i tabellen under.

⁷ 12 000 nye pasienter årlig, 50 % med kontraindikasjoner, og henholdsvis 41,4 % og 44,6 % av menn og kvinner med OSA hadde EDS når cutoff var ESS ≥ 10 (Ulander et. al., 2022) = om lag 2 500 nye pasienter årlig.

Tabell 17. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av solriamfetol til behandling av påtrengende søvnighet ved OSA (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Solriamfetol blir innført	5 millioner	8 millioner	12 millioner	15 millioner	17 millioner
Solriamfetol blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	5 millioner	8 millioner	12 millioner	15 millioner	17 millioner

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Det antas at 100 nye pasienter med påtrengende søvnighet (begrenset populasjon) årlig starter behandling med Sunosi. De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 17 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som henvises videre til sekundær og tertiær utredning og behandling i spesialisthelsetjenesten.

Dersom hele populasjonen som er omfattet av markedsføringstillatelsen (EDS til tross for primærbehandling) behandles, estimerer DMP et pasientgrunnlag på om lag 2 500 nye pasienter årlig. Dette tilsvarer en budsjettvirkning på 440 millioner NOK i år fem.

Gitt at det i Norge er svært mange pasienter med EDS eller påtrengende søvnighet på dagtid ved OSA, har budsjettkonsekvensene potensiale til å bli større enn hva DMP har beregnet. DMP anbefaler at det settes kriterier for bruk av solriamfetol ved denne indikasjonen, slik at bruken kan kontrolleres.

Referanser

1. European Medicines Agency. Preparatomtale for Sunosi 2025 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/sunosi-epar-product-information_no.pdf.
2. Helse Bergen. Kjersti Gjerde. Obstruktiv søvnapné som multifaktoriell lidelse. -Komorbiditeter, vekstavvikler og kjønnsforskjeller2022.
3. Store medisinske leksikon. Søvnapié. 2023.
4. Oslo Universitetssykehus. Snorking og søvnapné,. Hyppighet, symptomer, årsaker og konsekvenser Obstruktiv søvnapné (OSA),2025.
5. Hrubos-Strøm H. et al. Nasjonal anbefaling for praktisk utredning og behandling av obstruktiv søvnapné hos voksne. 2024.
6. Garvey JFea. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. J Thorac Dis. 2015;7:920-9.
7. Ulander M. et. al. Correlates of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: Results from the nationwide SESAR cohort including 34,684 patients. J Sleep Res. 2022;31(6).
8. American Academy of Sleep Medicine. Practice Parameters for the Medical Therapy of Obstructive Sleep Apnea. 2006.
9. Mehra R. et al. Current Management of Residual Excessive Daytime Sleepiness Due to Obstructive Sleep Apnea: Insights for Optimizing Patient Outcome. Neurol Ther. 2021;10.
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. Svenska Sömnapiéregistret. 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.
13. M. Johns. About the ESS 2024 [Available from: <https://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>.
14. Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, Gotfried M, Chen D, Carter LP, et al. Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(11):1421-31.
15. 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).
16. Malhotra A, Shapiro C, Pepin JL, Hedner J, Ahmed M, Foldvary-Schaefer N, et al. Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea. Sleep. 2020;43(2).
17. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health Qual Life Outcomes. 2018;16(1):204.

Appendiks: Epworth Sleepiness Scale

Table 1. Epworth Sleepiness Scale (13)

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: Kommentar fra firma

Pharmanovia har fått mulighet til å levere en 1-2 siders kommentar som vedlegges rapporten og følger saken. Pharmanovia har imidlertid valgt å avstå fra å gi en slik kommentar i denne saken.