

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2023122657 (LMST)
Sagsnr. 2024012611 (MTN)
Den 8. april 2024

Medicintilskudsnetts indstilling – Ozawade

Zambon Sweden har den 22. november 2023 ansøgt om generelt tilskud til lægemidlet Ozawade, filmovertrukne tabletter, der indeholder pitolisant i styrkerne 4,5 mg og 18 mg.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møder den 22. januar 2024 og den 18. marts 2024.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Ozawade,
filmovertrukne tabletter med indhold af pitolisant i styrkerne 4,5 mg og 18 mg.
(herefter Ozawade)

ikke får generelt tilskud.

Godkendt indikation og udlevering

Ozawade er ifølge produktresuméet¹ indiceret til at forbedre vågenhed og reducere overdreven søvnighed i dagtimerne (EDS) hos voksne patienter med obstruktiv søvnapnø (OSA), hvis EDS ikke er blevet behandlet tilfredsstillende ved, eller som ikke har tolereret primær OSA-behandling, såsom kontinuerlig positivt luftvejstryk (CPAP).

Ozawade er placeret i udleveringsgruppe NBS (neurologi).

Anbefalet dosis og anvendelse

Behandlingen skal initieres af en sundhedsperson, der har erfaring med behandling af OSA og kardiovaskulær risiko.

Ozawade bør anvendes på den laveste effektive dosis, afhængigt af patientens respons og tolerance, ifølge optitreringsskema, uden at overskride en dosis på 18 mg/dag:

1 uge: indledende dosis 4,5 mg per dag

2 uge: dosis kan øges til 9 mg per dag

3 uge: dosis kan øges til 18 mg per dag eller sænkes til 4,5 mg per dag.¹

Obstruktiv søvnapnø

OSA er en søvnrelateret respirationssygdom, der er karakteriseret ved gentagne vejrtrækningspauser (apnøer) eller nærpåuser (hypopnøer) under søvn, og som skyldes hel eller delvis obstruktion af de øvre luftveje. Når apnøerne opstår, genvindes vejrtrækningen under kortvarig og oftest ubevidst opvågning, hvorefter luftvejene igen tillukkes, og en ny apnø opstår.² De hyppigste natlige symptomer på OSA er snorken, urolig søvn og opvågninger med kvælningss fornemmelse eller åndenød, hvor symptomer om dagen kan være manglende energi, træthed og søvnanfald.³ Tilstanden er alvorlig og kan have betydelige konsekvenser for patienternes liv såsom sociale problemer og nedsat livskvalitet. Derudover er OSA en risikofaktor for andre sygdomme som forhøjet blodtryk og hjertekarsygdomme samt død.³

Hvor alvorlig obstruktiv søvnapnø betragtes, vurderes ud fra antal apnøer og hypopnøer. Dette antal angives per time (et index) og betegnes AHI (Apnø-Hypopnø-Index) (se tabel 1). Der er ingen sammenhæng mellem graden af søvnapnø og graden af søvnighed/træthed.³

Tabel 1. Grad af søvnapnøer

AHI-index	Grad af søvnapnø
$5 \leq \text{AHI} < 15$	Mild søvnapnø
$15 \leq \text{AHI} < 29$	Moderat søvnapnø
$\text{AHI} \geq 30$	Svær søvnapnø

Sygdommen er udbredt i den danske befolkning, men der er på nuværende tidspunkt ikke et samlet aktuelt overblik over, hvor mange personer i Danmark der lider af sygdommen. En ældre dansk undersøgelse viser, at OSA forekommer hos 10-20% af mænd og 5-9% af kvinder i alderen 30-60 år, hvoraf henholdsvis 2-4% og 1-2% har symptomer om dagen.⁴

Anbefalet behandling

Behandlingsrådet

Behandlingsrådet har igangsat en analyse omhandlende behandling af obstruktiv søvnapnø. Formålet med denne analyse er at skabe et tilstrækkeligt beslutningsgrundlag til at underbygge en national anbefaling af hvilke behandlingsmuligheder, der bør tilbydes som en del af det offentlige sundhedsvæsen til patienter med OSA. Analysedesignet omfatter ikke behandling af EDS ved OSA. Af *Behandlingsrådets analysedesign vedrørende behandling af patienter med obstruktiv søvnapnø*⁵ fra 2023 fremgår, at patienter med moderat til svær OSA behandles enten i den offentlige sektor eller gennem offentlig finansierede privatpraktiserende øre-næse-hals-læger. CPAP (continuous positive airway pressure) anvendes som standardbehandling til behandlingskrævende patienter og er det eneste non-invasive behandlingstilbud, som tilbydes i det offentlige sundhedsvæsen. Det fremgår, at CPAP-behandling er enkel og effektiv, men 40-50% af patienterne kan ikke medvirke til behandlingen og anvender ikke CPAP-udstyret tilstrækkelig til at opnå behandlingseffekt. MAD-skiner (Mandibular Advancement Device også kaldet søvnskiner) er et andet behandlingstilbud, som primært tilbydes af private tandlægeklinikker, hvilket medfører en betydelig egenbetaling for patienten. Positionstrænere er også et behandlingstilbud, men tilbydes ikke i alle regioner, og selve behandlingsmetoden varierer fra region til region. Behandlingen er i de fleste regioner uden tilskud og kræver derfor egenbetaling af patienterne. Kirurgisk behandling anvendes til patienter, der ikke har effekt af CPAP eller har strukturelle forandringer i de øvre luftveje. Vægttab fylder også en del af behandlingen, da overvægt er en af de mest signifikante risikofaktorer for udvikling af OSA. Op til 58% af alle tilfælde med OSA skyldes overvægt.

Dansk Neurologisk Selskab (DNS)

Den neurologiske Nationale Behandlingsvejledning om *Søvnapnø*⁶ fra 2023, omfatter ikke anbefalinger om den medicinske behandling af EDS ved OSA. Behandling af OSA omfatter ændringer i livsstil samt mekanisk og kirurgisk behandling. Livstilsændringer består i information og vejledning om vægttab hos overvægtige, evt. henvisning til kommunalt tilbud, regelmæssig motion, information om positionsafhængighed, at undgå alkohol og reduktion af respirations-supprimerende lægemidler, f.eks. sedativa og morfika. Mekaniske be-

handlingsmuligheder består af CPAP-behandling til moderat og svær søvnapnø. Komliceret søvnapnø eller hypoventilation behandles med BiPAP (Bilevel Positive Pressure) eller ASV (Adjustive Servo Ventilation). MAD-skiner kan anvendes til patienter med mild til moderat søvnapnø, som ikke kan anvende eller ikke ønsker CPAP. Patienten skal selv betale udgiften og behandlingen foregår via tandlæger. Kirurgi for at forbedre de anatomiske forhold kan være aktuelt. Dette må anses for et specialtilbud i samarbejde med regional otologisk/kæbekirurgisk afdeling. Egnede patienter har specifikke anatomiske forhold, typisk store tonsiller, eller specifikke kraniofaciale abnormiteter. Operation forudgås oftest af DISE (Søvnendoskopi).

Den neurologiske Nationale Behandlingsvejledning om *Centrale hypersomnier* fra 2023⁷ anbefaler behandling med 1. methylphenidat 10-60 mg/døgn. Ved bivirkninger eller manglende effekt anbefales 2. modafinil 100-400 mg/døgn, 3. pitolisant 4,5-36 mg og 4. solriamfetol 75-150 mg til patienter med narkolepsi type 1 og 2 med samtidig søvnhed (EDS).

Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS)

DLS's behandlingsvejledning om *Søvnapnø*⁸ fra 2018, omfatter ikke anbefalinger om den medicinske behandling af EDS ved OSA. Det fremgår, at indikationen for behandling er moderat til svært søvnapnøsyndrom, hvor den primære behandling er CPAP. Ved mild søvnapnø og svær dagstræthed og symptomer på obstruktiv søvnapnø kan CPAP forsøges, ofte i 3 måneder. CPAP er dækket af det offentlige. MAD-skiner er ikke fuldt dækket af det offentlige, men især hos mild til moderat OSA kan behandlingen være relevant og der er vist en effekt på især snorken og AHI. Patienter, som ønsker MAD-skinne, retter selv henvendelse til tandlæge og foregår ved egenbetaling.

Dansk Rhinologisk Selskab (DRS)

DRS behandlingsvejledning for *Obstruktiv Søvn Apnø Syndrom*⁹ fra 2023, omfatter ikke anbefalinger om den medicinske behandling af EDS ved OSA. Det fremgår, at der ikke er korrelation mellem patientens dagtræthed og sværhedsgraden af søvnapnøen. Den primære behandling består af CPAP. Ved lav compliance med CPAP bør man for eksempel revurdere behandlingen med bedre masketilpasning eller mere avanceret udstyr for eksempel ASV eller BiPAP (Bilevel Positive Pressure). Ved patologi i næsen kan CPAP-behandlingen suppleres med medicinsk optimering af luftpassagen eller kirurgi, som kan forbedre luftpassagen i næsen. Ved let til moderat søvnapnø eller ved problemer med at anvende CPAP, kan man forsøge med MAD-skiner. Ved stillingsbetinget søvnapnø vejledes patienten i metoder til korrektion af søvnstilling, for eksempel positionstræner. Kirurgi kan være primær behandling for patienter med strukturelle problemer. Det fremgår desuden, at behandlingerne kan kombineres.

Effektstudier

HAROSA I+II^{1, 10, 11, 12, 13}

To prospektive, randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblindedede fase III studier, der undersøgte effekten af pitolisant, sammenlignet med placebo hos voksne patienter med moderat til svær søvnapnø (OSA), som havde residual overdreven søvnhed i dagtimerne (EDS) på trods af behandling med kontinuerligt positivt luftvejstryk (CPAP) (HAROSA I) eller som afviste behandling med CPAP (HAROSA II) (samlet patientgruppe = 244 (HAROSA I) og 268 (HAROSA II)). Behandlingsvarigheden var 12 uger efterfuldt af 40 uger. Patienterne blev randomiseret 3:1 til enten pitolisant eller placebo. Patienterne i HAROSA I havde i gennemsnit haft OSA i 4 år, mens de i HAROSA II havde haft OSA i 1 år.

Det primære endepunkt var ændring i ESS score fra baseline til afslutningen af den blinde periode. En forskel på mindst 2 blev af ansøger vurderet som klinisk relevant hos patienter med EDS som følge af OSA, hvorimod EPAREN angiver, at forskellen skal være 3. For det primære endepunkt, ændring i *Epworth Sleepiness Scale* (ESS score), sås en klinisk relevant effekt af både pitolisant og placebo i begge studier, men signifikant større effekt af pitolisant efter 12 uger. I HAROSA I sås en forskel på -5,52 for pitolisant versus -2,75 for placebo svarende til en forskel på -2,6 og i HAROSA II sås en forskel på -6,3 for pitolisant versus -3,6 for placebo svarende til en forskel på -2,8.

Sekundært sås i både HAROSA I og HAROSA II en signifikant højere responsrate (ESS \leq 10 eller ændring i ESS \geq 3) efter uge 12 hos patienter behandlet med pitolisant sammenlignet med placebo.

For de sekundære endepunkter relateret til patienternes søvndagbøger, *Oxford Sleep Resistance test* (OSLER), som objektivt måler evnen til at holde sig vågen, sås ingen signifikant forskel mellem placebo og pitolisant. På *Clinical Global Impression of change* (CGIc) scoren var signifikant flere patienter behandlet med pitolisant vurderet til at være forbedret, sammenlignet med placebo, i begge studier.

Sammenligning med solriamfetol

Der er ingen direkte head-to-head studier med pitolisant og solriamfetol. Effekten af pitolisant på ESS i de to kliniske fase III studier er i samme størrelsesorden, som set i det kliniske studie med solriamfetol¹⁰. For solriamfetol sås en forskel i reduktion af ESS, sammenlignet med placebo, efter 12 ugers behandling mellem -1,7 til -4,7, afhængig af dosis.¹⁴

Priser og behandlingsalternativer

Prisen for Ozawade er [REDACTED] kr. per daglig dosis.

Der er aktuelt et lægemiddel med indhold af solriamfetol på markedet, der er godkendt til samme indikation som Ozawade og som koster 52,67-142,75 kr. per daglig dosis. Derudover er der aktuelt markedsført et andet lægemiddel, som også indeholder pitolisant i samme styrker, men som er godkendt til behandling af narkolepsi. Behandlingsprisen for dette lægemiddel er 64,77-129,54 kr. per daglig dosis. Ingen af lægemidlerne har generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Prisen for methylphenidat er 0,74-18,31 kr. per daglig dosis.

Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har medsendt en sundhedsøkonomisk evaluering af Ozawade, hvor de skriver, at Sunosi med indhold af solriamfetol er den mest relevante komparator og at den kliniske effekt af de to lægemidler er sammenlignelig. Ansøger foretager derefter en prissammenligning mellem Ozawade og Sunosi. Derudover foretager ansøger en cost-utility analyse af Ozawade overfor MAD-skiner, hvor ansøger betragter effekten af MAD-skiner som sammenlignelig med placebo i HAROSA II studiet. Analysen giver en ICER på [REDACTED] ved en 25 års tidshorisont og [REDACTED] ved en 45 års tidshorisont.

Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Ozawade *ikke* får generelt tilskud.

Vi begrundes vores indstilling med, at lægemidlets behandlingspris på [REDACTED] kr. per daglig dosis, ikke står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, når behandlingen stilles over for behandling med methylphenidat, hvor behandlingsprisen udgør 0,74-18,31 kr. per daglig dosis.

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på lægemidlets meget høje behandlingspris på [REDACTED] kr. per dag sammenholdt med, at behandling med Ozawade i kliniske studier efter vores vurdering har vist en begrænset effekt på patienter med søvnighed (EDS) ved obstruktiv søvnapnø. Således sås der i HAROSA I studiet en forskel på -5,52 ved behandling med pitolisant, en forskel på -2,75 ved behandling med placebo og derfor en placebokorrigeret forskel på -2,6 i ESS score ved behandling med pitolisant. Der sås derudover i HAROSA II studiet en placebokorrigeret forskel på -2,8 i ESS score ved behandling med pitolisant (-6,3 for pitolisant versus -3,6 for placebo). EPAREN angiver, at forskellen skal være på 3 for at blive betragtet som klinisk relevant og på den baggrund vurderer vi, at effekten er begrænset.

Medicintilskudsnet

Vi har derudover lagt vægt på, at behandlingsvejledningerne fra DNS, DLS og DRS, ikke indeholder anbefalinger om medicinsk behandling af søvnighed (EDS) ved obstruktiv søvnapnø og behandling med pitolisant således ikke anbefales til behandling af søvnighed (EDS) i forbindelse med obstruktiv søvnapnø i danske behandlingsvejledninger.

Med henvisning til at Dansk Neurologisk Selskab i deres behandlingsvejledning om *centrale hypersomnier*⁷ (2023) anbefaler, at søvnighed (EDS) i forbindelse med narkolepsi behandles med methylphenidat som førstevalg vurderer vi, at methylphenidat også bør være førstevalg til behandling af søvnighed (EDS) ved obstruktiv søvnapnø (OSA). Vi er opmærksomme på, at methylphenidat ikke er godkendt til behandling af søvnighed (EDS) ved obstruktiv søvnapnø, men vi vurderer, at lægemidlet vil have effekt på søvnighed (EDS) uanset om søvnigheden skyldes narkolepsi eller obstruktiv søvnapnø. Dette begrundes vi med, at såvel methylphenidat som de nyere solriamfetol og pitolisant har vågenhedsfremmende effekt ved direkte eller via indirekte mekanismer at øge niveauet af vågenhedsfremmende neurotransmittere i centralnervesystemet. Effekten er således ikke betinget af en specifik sygdomsmekanisme og går derfor på tværs af tilgrundliggende årsager til EDS.

Vi har ikke lagt vægt på den sundhedsøkonomiske analyse, da vi i spørgsmålet om generelt tilskud til Ozawade, som det fremgår ovenfor, ikke finder, at solriamfetol, som ikke har generelt tilskud, og MAD-skiner er de relevante komparatorer.

Vi finder ikke, at der foreligger ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat, og vi kan ikke identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke Ozawade opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Ozawade. European Medicines Agency. Offentliggjort 14. oktober 2021. Opdateret 1. december 2023. Besøgt 8. april 2024. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/ozawade-epar-product-information_da.pdf
- ² Lægehåndbogen. Obstruktiv Søvnåpnø. Opdateret 30. september 2022. Besøgt 8. april 2024. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/oere-naese-hals/tilstande-og-sygdomme/soevn/obstruktiv-soevnapnoe/>
- ³ Patienthåndbogen. Obstruktiv søvnåpnø syndrom. Opdateret 27. september 2022. Besøgt 8. april 2024. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/sundhedsoplysning/soevn/obstruktiv-soevnapnoe-syndrom/>
- ⁴ Jennum P, Sjørl A. Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnoea in a Danish population, age 30-60. J Sleep Res. 1992;1(4):240-4.
- ⁵ Behandlingsrådet. Behandlingsrådets analysedesign vedrørende behandling af patienter med obstruktiv søvnåpnø. 22. juni 2023. Besøgt 8. april 2024. Tilgængelig fra: <https://behandlingsraadet.dk/media/oq2cf3xu/analysedesign-s%C3%B8vnapn%C3%B8-vrsion-1-0-03072023.pdf>
- ⁶ Dansk Neurologisk Selskab. Søvnåpnø. Opdateret 29. januar 2023. Besøgt 8. april 2024. Tilgængelig fra: <https://nnbv.dk/sovnapno/>
- ⁷ Dansk Neurologisk Selskab. Centrale hypersomnier. Opdateret 29. januar 2023. besøgt 8. april 2024. Tilgængelig fra <https://nnbv.dk/centrale-hypersomnier/>
- ⁸ Dansk Lungemedicinsk Selskab. Søvnåpnø. Revideret 13. maj 2018. Besøgt 8. april 2024. Tilgængelig fra: <https://lungemedicin.dk/soevnapnoe/>
- ⁹ Dansk Rhinologisk Selskab. Obstruktiv Søvnåpnø Syndrom. Opdateret 2023. Besøgt 8. april 2024. Tilgængelig fra: <https://rhinologiskselskab.dk/onewebmedia/Obstruktiv%20S%C3%B8vnapn%C3%B8%20Revideret2023.pdf>
- ¹⁰ Ozawade Public Assessment Report. EMA. 14. oktober 2021. Besøgt 8. april 2024. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ozawade-epar-public-assessment-report_en.pdf
- ¹¹ Pépin JL, Georgiev O, Tiholov R, Attali V, Verbraecken J et al. Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP: A Randomized Trial. Chest. 2021 Apr;159(4):1598-1609.
- ¹² Pépin JL, Attali V, Caussé C, Verbraecken J, Hedner J et al. Long-term Efficacy and Safety of Pitolisant for Residual Sleepiness Due to OSA. Chest. 2023 Nov 17:S0012-3692(23)05788-4.
- ¹³ Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, Hedner J, Saaresranta T et al. Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2020 May 1;201(9):1135-1145.
- ¹⁴ Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, Gotfried M, Chen D et al. Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Jun 1;199(11):1421-1431

Prisoversigt for Ozawade

Priser per 8. januar 2024

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ²	Dosis ³	Pris per daglig dosis (kr.)
Ozawade, filmovertrukne tabletter (Pitolisant)	N07XX11	Indiceret til at forbedre vågenhed og reducere overdreven søvnighed i dagtimerne (EDS) hos voksne patienter med obstruktiv søvnapnø (OSA), hvis EDS ikke er blevet behandlet tilfredsstillende ved, eller som ikke har tolereret primær OSA-behandling, såsom kontinuerlig positivt luftvejstryk (CPAP)	-	NBS (Neurologi)	4,5 mg	30 stk.	██████████	4,5 – 18 mg Maksimalt 18 mg/dag	██████████
					18 mg		██████████		
Solriamfetol, filmovertrukne tabletter (Sunosi)	N06BA14	Indiceret til at forbedre vågenhed og reducere overdreven søvnighed i løbet af dagen (Excessive Daytime Sleepiness, EDS) hos voksne patienter med obstruktiv søvnapnø (OSA), hvis EDS ikke er tilfredsstillende behandlet med primær OSA-behandling, såsom kontinuerligt positivt luftvejstryk (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP). Indiceret til at forbedre vågenhed og reducere overdreven søvnighed i løbet af dagen hos voksne patienter med narkolepsi (med eller uden katapleksi)	Intet tilskud	NBS (Lungesygdomme, Neurologi, Øre-næse-hals)	75 mg	28 stk.	2.949,50	37,5 – 150 mg Maksimalt 150 mg/dag	52,67-142,75
					150 mg		3.997,00		
Pitolisant, filmovertrukne tabletter (Wakix)	N07XX11	Indiceret til voksne, unge og børn fra 6 år til behandling af narkolepsi med eller uden katapleksi hos voksne.	Intet tilskud	NBS (Neurologi)	4,5 mg	30 stk.	2461,35	4,5 – 18 mg Maksimalt 18 mg/dag	64,77-129,54
					18 mg		2474,65		
CNS-stimulerende lægemidler									
Methylphenidat, tabletter (fx Motiron)	N06BA04	Indiceret til behandling af søvnighed i dagtimerne, upassende søvnperioder og pludseligt tab af muskeltonus ved narkolepsi.	Intet tilskud	AP4	10 mg	100 stk.	73,60	10-60 mg/dag ⁴	0,74-18,31
					20 mg	30 stk.	183,10		

¹ Indikation ifølge produktresumé.

² Pris inklusiv recepturgebyr, som aktuelt udgør 10 kr.

³ Dosis ifølge produktresumé.

⁴ Dosis ifølge den nationale behandlingsvejledning fra Dansk Neurologisk Selskab. Rekommanderet til behandling af Excessive daytime sleepiness (EDS) ved narkolepsi. Den nationale behandlingsvejledning fra Dansk Neurologisk Selskab. Opdateret 29. januar 2023. Besøgt 8. april 2024. Tilgængelig fra: <https://nbnv.dk/centrale-hypersomnier/>