



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2022045178

Datum 23 december 2022  
Betreft GVS-advies solriamfetol (Sunosi®)

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl  
T +31 (0)20 797 85 55  
**Contactpersoon**  
mw. M.J.S. de Vries

**Onze referentie**  
2022045178

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 2 augustus 2022 (CIBG-22-04193) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het geneesmiddel solriamfetol (Sunosi®) onderling vervangbaar is met een ander middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

### **Achtergrond**

Solriamfetol is geïndiceerd om de mate van het wakker-zijn te verbeteren en overmatige slaperigheid overdag (excessive daytime sleepiness, EDS) te verminderen bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie) of obstructieve slaapapneu (OSA) wiens EDS onvoldoende behandeld kon worden met primaire OSA-behandeling, zoals continue positiedrukbeademing (continuous positive airway pressure, CPAP). Solriamfetol is beschikbaar als 75 mg en 150 mg filmomhulde tabletten. De aanbevolen startdosis bij narcolepsie is 75 mg eenmaal daags bij het ontwaken; een startdosis van 150 mg kan overwogen worden. Bij OSA is de aanbevolen startdosis 37,5 mg eenmaal daags bij het ontwaken. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis getitreerd worden met een aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 150 mg eenmaal daags

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering voor de geregistreerde indicaties.

### **Toets onderlinge vervangbaarheid**

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het middel onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat solriamfetol en pitolisant (Wakix®) onderling vervangbaar zijn.

### **Beoordeling therapeutische waarde**

*Narcolepsie*

Solriamfetol voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij overmatige slaperigheid overdag en het verbeteren van de mate van het wakker-zijn bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie). Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van pitolisant en modafinil.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
22 december 2022

**Onze referentie**  
2022045178

#### OSA

Solriamfetol voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie ondanks optimale primaire OSA-therapie EDS blijft bestaan. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling. Behandeling van deze patiënten met solriamfetol kan worden overwogen mits andere oorzaken voor EDS door een medisch specialist-somnoloog zijn uitgesloten.

#### Budgetimpactanalyse

Omdat voor de indicatie EDS bij OSA momenteel nog geen (medicamenteuze) behandeling beschikbaar is, zal opname van solriamfetol op lijst 1A van het GVS rekening houdend met aannames omtrent het patiëntenaantal, de marktpenetratie en de gebruikte dosis, gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 9,0 miljoen.

#### Advies

Het Zorginstituut adviseert solriamfetol (Sunosi®) op te nemen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in een nieuw te vormen cluster met pitolisant (Wakix®). De standaarddosis is 150 mg voor per dag voor solriamfetol en 18 mg per dag voor pitolisant. Het Zorginstituut adviseert de volgende vergoedingsvoorwaarde op te nemen voor solriamfetol:

Voorwaarde solriamfetol:

*Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder voor de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij patiënten*

1. *met narcolepsie of,*
2. *met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie ondanks optimale OSA-therapie zoals continuous positive airway pressure (CPAP), mandibulair repositie apparaat (MRA) en slaappositietraining (SPT), EDS blijft bestaan, en*
  - a. *is doorverwezen naar een medisch specialist en behandeld conform het protocol dat door de desbetreffende beroepsgroepen is aanvaard, en*
  - b. *andere oorzaken voor EDS door een medisch specialist-somnoloog zijn uitgesloten*

Hoogachtend,

  
Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

## GVS-rapport solriamfetol (Sunosi®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 19 augustus 2022  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2021047333
Volgnummer	2022032269
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. Wartenberg
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

1.1 Solriamfetol (Sunosi®)—5

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7

2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7

2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8

2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8

2.3 Standaarddosering—8

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—9

#### **3 Conclusie plaatsing in GVS—11**

#### **4 Literatuur—13**



## 1 Inleiding

In de brief van 2 augustus 2022 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel solriamfetol (Sunosi®).

### 1.1 Solriamfetol (Sunosi®)

#### *Samenstelling*

Filmomhulde tablet<sup>[1]</sup>. Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg of 150 mg solriamfetol. Er zijn drie verschillende verpakkingen<sup>[1]</sup>. Er zijn voor vijf verschillende verpakkingsgrootten voor elke sterkte<sup>[1]</sup>. Er zijn verpakkingen (doosjes) met 7, 28 of 56 tabletten. Daarnaast zijn er potten met 30 of 100 tabletten<sup>[1]</sup>. Op dit moment wordt er opname in het GVS aangevraagd voor de verpakkingen met 28 tabletten.

#### *Geregistreerde indicatie*

Sunosi is geïndiceerd om de mate van het wakker-zijn te verbeteren en overmatige slaperigheid overdag te verminderen bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie).<sup>[1]</sup>

Sunosi is geïndiceerd om de mate van het wakker-zijn te verbeteren en overmatige slaperigheid overdag (excessive daytime sleepiness, EDS) te verminderen bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) wiens EDS onvoldoende behandeld kon worden met primaire OSA-behandeling, zoals continue positiedrukbeademing (continuous positive airway pressure, CPAP).<sup>[1]</sup>

#### *Dosering*

##### Narcolepsie

De aanbevolen startdosis is 75 mg eenmaal daags bij het ontwaken. Indien klinisch aangewezen, kan bij patiënten met een ernstigere mate van slaperigheid een startdosis van 150 mg overwogen worden. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis getitreerd worden naar een hoger niveau door de dosis te verdubbelen met intervallen van ten minste 3 dagen, met een aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 150 mg eenmaal daags.<sup>[1]</sup>

##### OSA

De aanbevolen startdosis is 37,5 mg eenmaal daags bij het ontwaken. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis getitreerd worden naar een hoger niveau door de dosis te verdubbelen met intervallen van ten minste 3 dagen, met een aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 150 mg eenmaal daags.<sup>[1]</sup>

### 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van solriamfetol (Sunosi®) stelt dat solriamfetol onderling vervangbaar is met pitolisant, en daarom kan worden opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in een nieuw te vormen cluster, samen met pitolisant.





## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Solriamfetol is geregistreerd voor de behandeling van overmatige slaperigheid overdag en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassenen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie) of obstructieve slaapapneu wiens EDS onvoldoende behandeld kon worden met primaire OSA-therapie.<sup>[1]</sup>

Er zijn diverse geneesmiddelen in het GVS opgenomen met als indicatie narcolepsie:

- Pitolisant (Bijlage 1B)
- Modafinil (Bijlage 1A cluster ON06BABO V)
- Natriumoxybaat (Bijlage 1B)

Op dit moment zijn er geen geneesmiddelen in het GVS opgenomen met als indicatie obstructieve slaapapneu.

Pitolisant is het enige geneesmiddel in het GVS, dat net als solriamfetol, door de EMA geregistreerd is voor de behandeling van overmatige slaperigheid overdag bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu<sup>[2]</sup>. Modafinil en natriumoxybaat zijn beiden **niet** geregistreerd voor de behandeling van obstructieve slaapapneu<sup>[3, 4]</sup>. Daarnaast is eerder beoordeeld dat pitolisant niet onderling vervangbaar is met modafinil en natriumoxybaat<sup>[5]</sup>.

Conclusie:

Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid met solriamfetol komt pitolisant in aanmerking.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Solriamfetol (Sunosi®) is geïndiceerd om de mate van het wakker-zijn te verbeteren en overmatige slaperigheid overdag te verminderen bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie). Daarnaast is solriamfetol (Sunosi®) ook geïndiceerd om de mate van het wakker-zijn te verbeteren en overmatige slaperigheid overdag (excessive daytime sleepiness, EDS) te verminderen bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) wiens EDS onvoldoende behandeld kon worden met primaire OSA-behandeling, zoals continue positiedrukbeademing (continuous positive airway pressure, CPAP).<sup>[1]</sup>

Pitolisant is onder de merknaam Wakix® geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van narcolepsie met of zonder kataplexie<sup>[6]</sup>. Pitolisant is onder de merknaam Ozawade® geïndiceerd voor het verhogen van de alertheid en het verminderen van overmatige slaperigheid overdag ('excessive daytime sleepiness', EDS) bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie, zoals continue positieve luchtdruk (CPAP), of die deze therapie niet tolereren<sup>[2]</sup>.

De geregistreerde indicaties van solriamfetol en pitolisant komen vrijwel overeen. Beiden zijn geregistreerd als behandeling voor narcolepsie (met of zonder

kataplexie) en obstructieve slaapapneu.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied met pitolisant.

#### 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Solriamfetol is net als en pitolisant bestemd voor orale toediening<sup>[1, 6, 2]</sup>.

Conclusie: Er is sprake van gelijke toedieningsweg.

#### 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Solriamfetol is net als pitolisant bestemd voor de behandeling van volwassenen. Zowel solriamfetol als pitolisant zijn niet bestemd voor gebruik bij kinderen tot 18 jaar.<sup>[1, 2, 6]</sup>

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

#### 2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van solriamfetol ten opzichte van pitolisant. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op de farmacotherapeutisch rapport over de therapeutische waarde van solriamfetol bij de behandeling van EDS bij volwassen patiënten met narcolepsie, dat is toegevoegd als bijlage.

##### *Gunstige effecten*

Er zijn geen studies beschikbaar die een directe vergelijking maken tussen solriamfetol en pitolisant. In een naïeve indirecte vergelijking lijken de gunstige effecten van solriamfetol bij volwassen patiënten met narcolepsie overeen te komen met die van pitolisant.

##### *Ongunstige effecten*

In een naïeve indirecte vergelijking lijken de ongunstige effecten van solriamfetol overeen te komen met die van pitolisant

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen solriamfetol en pitolisant.

## 2.2 **Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Solriamfetol (Sunosi®) is (niet) onderling vervangbaar met pitolisant.

## 2.3 **Standaarddosering**

Er is geen DDD vastgesteld door de WHO voor solriamfetol. In de SmPC van Sunosi® wordt een dosering aanbevolen van 75mg tot maximaal 150 mg solriamfetol per dag voor narcolepsie <sup>[1]</sup>.

Op basis van de resultaten van de gerandomiseerde placebogecontroleerde studie kan worden geconcludeerd dat solriamfetol in een dosering van 150 mg per dag een klinisch relevant effect heeft op het verminderen van EDS en het verlengen van de gemiddelde slaaplatentie. Voor een lagere dosering van solriamfetol (75 mg/dag)

werd geen klinisch relevant effect op de EDS en de gemiddelde slaaplatentie gevonden. Daarnaast gebruikte het merendeel van de patiënten in de extensiestudie in de onderhoudsfase een dosering van minimaal 150 mg/dag. In de praktijk is het op basis van deze studies aannemelijker dat de dosis van solriamfetol zal worden opgehoogd op basis van klinisch respons en is te verwachten dat de meeste patiënten behandeld gaan worden met een dosering van 150 mg/dag. De standaarddosis van solriamfetol kan daarmee worden gesteld op 150 mg per dag.

## 2.4

### **Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Solriamfetol (Sunosi®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met pitolisant.

Het Zorginstituut adviseert de volgende vergoedingsvoorwaarde voor solriamfetol:

#### **Voorwaarde solriamfetol (Sunosi®)**

*Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder voor de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij patiënten*

1. *met narcolepsie of,*
2. *met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie ondanks optimale OSA-therapie zoals continuous positive airway pressure (CPAP), mandibulair repositie apparaat (MRA) en slaappositietraining (SPT), EDS blijft bestaan, en*
  - a. *is doorverwezen naar een medisch specialist en behandeld conform het protocol dat door de desbetreffende beroepsgroepen is aanvaard, en*
  - b. *andere oorzaken voor EDS door een medisch specialist-somnoloog zijn uitgesloten*



### 3 Conclusie plaatsing in GVS

Solriamfetol kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met pitolisant. De standaarddosis voor solriamfetol kan vastgesteld worden op 150 mg per dag.



## 4 Literatuur

1. EMA. SmPC Sunosi. 2020. Geraadpleegd op 20-07-2022 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunosi-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunosi-epar-product-information_nl.pdf).
2. EMA. SmPC Ozawade. 2021. Geraadpleegd op 25-11-2021 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozawade-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozawade-epar-product-information_nl.pdf).
3. CBG. SmPC Modiodal. 2021. Geraadpleegd op 20-07-2022 via [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smhc/h18535\\_smhc.pdf](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smhc/h18535_smhc.pdf).
4. EMA. SmPC Xyrem. 2021. Geraadpleegd op 16-08-2022 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xyrem-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xyrem-epar-product-information_nl.pdf).
5. ZIN. GVS-advies pitolisant (Wakix®) voor de behandeling van volwassenen met narcolepsie. 2019. Geraadpleegd op 19-08-2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/04/15/gvs-advies-pitolisant-wakix>.
6. EMA. SmPC Wakix. 2020. Geraadpleegd op 20-7-2022 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/wakix-epar-all-authorized-presentations\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/wakix-epar-all-authorized-presentations_nl.pdf).





Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag en het verbeteren van de mate van het wakker-zijn bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 15 november 2022  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2021047333
Volgnummer	2022026528
Contactpersoon	mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N.S. Wartenberg
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag en het verbeteren van de mate van het wakker-zijn bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie) | 15 november 2022

## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15**

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 17

#### **3 Resultaten 19**

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 20

3.4 Ongunstige effecten 27

3.5 Ervaring 29

3.6 Toepasbaarheid 29

3.7 Gebruiksgemak 32

#### **4 Eindbeoordeling 33**

4.1 Bespreking relevante aspecten 33

4.2 Eindconclusie 34

#### **5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 35**

5.1 Oud advies 35

5.2 Nieuw advies 35

### **Bijlage 1: Zoekstrategie 37**

### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 39**

### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 41**

### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 43**

### **Bijlage 5: Risico op bias 45**

### **Literatuur 47**



## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EBM	Evidence Based Medicine
EDS	Overmatige slaperigheid overdag (excessive daytime sleepiness)
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
EQ-5D	Een gestandaardiseerde vragenlijst voor het meten van de kwaliteit van leven.
EQ-VAS	Een gestandaardiseerde vragenlijst voor het meten van de kwaliteit van leven.
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FOSQ-10	Functional Outcomes of Sleep Questionnaire
FU	Follow up
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MD	Gemiddeld verschil (mean difference)
MWT	Maintenance of Wakefulness Test
NMA	Netwerk meta-analyse
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van het wakker-zijn bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie). Solriamfetol is daarbij vergeleken met pitolisant en modafinil op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De behandeling met solriamfetol bij narcolepsiepatiënten is onderzocht in de dubbelblinde gerandomiseerde TONES 2 studie. In deze studie werd solriamfetol vergeleken met placebo. Op basis van de resultaten van de TONES 2 studie kan worden geconcludeerd dat solriamfetol in een dosering van 150 mg per dag een klinisch relevant effect heeft op het verminderen van EDS en het verlengen van de gemiddelde slaaplatentie. Voor een lagere dosering van solriamfetol (75 mg/dag) werd geen klinisch relevant effect op de EDS en de gemiddelde slaaplatentie gevonden. Daarnaast heeft solriamfetol ten opzichte van placebo geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven en het aantal kataplexie-aanvallen per week. Er waren geen klinisch relevant verschillen in de effectiviteit van solriamfetol op EDS en de gemiddelde slaaplatentie tussen narcolepsiepatiënten met of zonder kataplexie. Het Zorginstituut kan uit een indirecte vergelijking tussen solriamfetol, pitolisant en modafinil met enige zekerheid concluderen dat solriamfetol in een dosering van 150 mg per dag een vergelijkbare effectiviteit heeft ten opzichte van pitolisant en modafinil op de subjectieve ESS score, de objectieve gemiddelde slaaplatentie (MWT) en de kwaliteit van leven. Solriamfetol en modafinil hebben beiden geen klinisch relevant effect op het aantal kataplexieaanvallen per week. Pitolisant zorgt daarentegen wel voor een klinisch relevante vermindering van het aantal kataplexieaanvallen per week.

Solriamfetol heeft een gunstig veiligheidsprofiel en wordt goed getolereerd door patiënten. Ook waren er in de klinische studies maar weinig patiënten die de behandeling met solriamfetol staakten wegens ongunstige effecten.

Ondanks het feit dat solriamfetol geen klinisch relevant effect heeft op de kwaliteit van leven, acht het Zorginstituut voldoende bewezen dat solriamfetol zorgt voor een klinisch relevante vermindering van EDS en een klinisch relevante verlenging van de gemiddelde slaaplatentie bij volwassenen patiënten met narcolepsie ongeacht hun kataplexiestatus. Ook acht het Zorginstituut voldoende bewezen dat het effect van solriamfetol op EDS therapeutisch gelijkwaardig is aan pitolisant en modafinil. Om die reden kan het Zorginstituut een positief advies geven voor de behandeling van overmatige slaperigheid overdag bij volwassen patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie.

Solriamfetol voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij overmatige slaperigheid overdag en het verbeteren van de mate van het wakker-zijn bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie). Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat solriamfetol een gelijke waarde heeft ten opzichte van pitolisant en modafinil.



De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Medische Zorg en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van solriamfetol (Sunosi®).

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 15 augustus 2022*

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van solriamfetol bij overmatige slaperigheid overdag en het verbeteren van de mate van het wakker-zijn bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam<sup>[1]</sup>:</i>	Solriamfetol (Sunosi®)
<i>Type toedieningsvorm<sup>[1]</sup>:</i>	Sunosi®: Filmomhulde tabletten 75 mg of 150 mg
<i>Geregistreerde indicatie<sup>[1]</sup>:</i>	Solriamfetol is geïndiceerd om de mate van het wakker-zijn te verbeteren en overmatige slaperigheid overdag te verminderen bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie), deze indicatie wordt beoordeeld in dit rapport. Daarnaast is solriamfetol ook geïndiceerd om de mate van het wakker-zijn te verbeteren en overmatige slaperigheid overdag (excessive daytime sleepiness, EDS) te verminderen bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) wiens EDS onvoldoende behandeld kon worden met primaire OSA-behandeling, zoals continue positieve luchtwegdruk (continuous positive airway pressure, CPAP).
<i>Claim van de registratiehouder:</i>	Solriamfetol heeft om de mate van het wakker-zijn te verbeteren en overmatige slaperigheid overdag te verminderen bij volwassen patiënten met narcolepsie zonder kataplexie een gelijke therapeutische waarde als modafinil en pitolisant. Daarnaast heeft solriamfetol om de mate van het wakker-zijn te verbeteren en overmatige slaperigheid overdag te verminderen bij volwassen patiënten met narcolepsie met kataplexie in combinatie met natriumoxybaat een gelijke therapeutische waarde als natriumoxybaat en pitolisant monotherapie, de combinatie van natriumoxybaat en modafinil en de combinatie van natriumoxybaat en pitolisant.
<i>Doseringsadvies<sup>[1]</sup>:</i>	De aanbevolen startdosis is 75 mg eenmaal daags bij het ontwaken. Indien klinisch aangewezen, kan bij patiënten met een ernstigere mate van slaperigheid een startdosis van 150 mg overwogen worden. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis getitreerd worden naar een hoger niveau door de dosis te verdubbelen met intervallen van ten minste 3 dagen, met een aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 150 mg eenmaal daags.
<i>Samenstelling<sup>[1]</sup>:</i>	Solriamfetol (Sunosi®): Elke filmomhulde tablet bevat solriamfetolhydrochloride, overeenkomend met 75 mg of 150 mg solriamfetol.
<i>Werkingsmechanisme<sup>[1]</sup>:</i>	Het mechanisme van solriamfetol om de mate van het wakker-zijn te verhogen bij patiënten met overmatige slaperigheid overdag geassocieerd met narcolepsie of

	obstructieve slaapapneu is niet volledig bepaald. De werkzaamheid zou echter gemedieerd kunnen worden op basis van zijn werking als dopamine en norepinefrine (noradrenaline) heropnameremmer (DNRI).
<i>Bijzonderheden:</i>	Het Zorginstituut heeft in 2019 pitolisant (Wakix®) beoordeeld voor de behandeling van volwassenen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie). <sup>[2]</sup>

## 1.2

### Achtergronden

#### 1.2.1

##### *Aandoening*

Narcolepsie is een zeldzame slaap-waakstoornis die wordt gekenmerkt door dagelijks aanwezige klachten van overmatige slaperigheid, zich uitend in (onweerstaanbaar) in slaap vallen overdag (oftewel overmatige slaperigheid overdag - *Excessive Daytime Sleepiness*: EDS of hypersomnie). Daarnaast kan een heel symptomen complex aanwezig zijn bestaande uit een verstoord slaappatroon, kataplexie, hypnagoge hallucinaties en slaapparalyse<sup>[3]</sup>.

Het hypocretinesysteem regisseert het slaap-waakritme. Narcolepsie wordt veroorzaakt door een tekort aan de neurotransmitter hypocretine in de hersenen. Er wordt gedacht dat er een auto-immuun etiologie achter zit, maar hier is nog geen bewijs voor<sup>[3, 4]</sup>. Door het wegvallen van het hypocretinesysteem (controlerende systeem) is het niet meer mogelijk langdurig achtereen wakker te zijn, maar evenmin om langdurig te slapen<sup>[3, 4]</sup>. Narcolepsie wordt vaak niet of pas laat herkend<sup>[3]</sup>. Het International Classification of Sleep Disorders (ICDS-3) maakt onderscheid gemaakt in narcolepsie **met** kataplexie (Type 1) en narcolepsie **zonder** kataplexie (Type 2)<sup>[5]</sup>. Narcolepsie type 1 wordt gekenmerkt door hypocretine-1 deficiëntie in de cerebrospinale vloeistof (hersenvocht)<sup>[5]</sup>.

#### 1.2.2

##### *Symptomen en ernst*

Het meest kenmerkende symptoom van narcolepsie is overmatige slaperigheid overdag. Dit houdt in dat patiënten zich de hele dag door slaperig voelen en episodes van onbedwingbare slaap kennen, wat zich op dagelijkse basis uit. Bij narcolepsie type 1 treedt daarnaast ook kataplexie op. Kataplexie is een plotselinge daling in de spiertonus van de skeletspieren, waarbij men wel geheel bij bewustzijn blijft. Deze spierverslapping of -verlamming wordt getriggerd door emoties. Uitlokkende factoren kataplexie kunnen zijn uitbundig lachen, het maken van scherpe opmerkingen of het vertellen van een grapje. Maar ook emoties als boosheid en opwinding kunnen kataplexie aanvallen uitlokken<sup>[3, 4, 6, 7]</sup>.

Naast overmatige slaperigheid overdag zijn ook hypnagoge hallucinaties, slaapverlamming (slaapparalyse) en een verstoorde nachtelijke slaap veelvoorkomende symptomen van narcolepsie<sup>[3]</sup>. Deze symptomen zijn echter minder specifiek en niet essentieel voor de diagnose, want narcolepsie kan ook zonder deze begeleidende symptomen voorkomen<sup>[3]</sup>. Narcolepsie wordt gezien als een symptomen complex, wat verschillend is voor elke patiënt<sup>[4, 6]</sup>. Daar de pathogenese van narcolepsie nog grotendeels onbekend is, richt de behandeling zich op vermindering van de specifieke symptomen<sup>[4]</sup>. Overige symptomen zijn depressie, verminderde vigilantie, aandachtsproblemen, vermoeidheid en een verminderde kwaliteit van leven<sup>[3]</sup>.

### 1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Exacte getallen voor de incidentie en prevalentie van narcolepsie in Nederland ontbreken. Eerdere studies hebben aangetoond dat de prevalentie bij volwassenen (18 jaar en ouder) in de Europese Unie tussen 0,02-0,05% procent van de bevolking ligt, met als beste schatting 0,02%. Omgerekend naar de Nederlandse populatie (vooral volwassenen), geeft dit een prevalentie van 2.700- 6.750 patiënten.

Narcolepsie is ondergediagnosticeerd in de Nederlandse praktijk onder andere door een gebrek aan herkenning van de symptomen door artsen, het ontbreken van een diagnostisch narcolepsie instrument en de aanwezigheid van fysieke en neuropsychiatrische comorbiditeiten<sup>[8, 3]</sup>. Als gevolg hiervan wordt het aantal patiënten in de klinische praktijk geschat als substantieel lager dan 2.700, maar overeenstemming over het specifieke aantal ontbreekt. In een brochure over narcolepsie die door onder andere het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP) werd ontwikkeld, wordt het aantal patiënten in Nederland op 1.000 ingeschat<sup>[3]</sup>. Echter, deze inschatting is niet gebaseerd op wetenschappelijke studies en er is mogelijk sprake van onderdiagnostiek. Anderzijds, heeft het Zorginstituut in de beoordeling van natriumoxybaat in 2006 het aantal op 1.500 ingeschat<sup>[9]</sup>. Op basis van geneesmiddelengebruik in Nederland en België en gebaseerd op klinische opinie wordt het aantal gediagnosticeerde en behandelde patiënten in Nederland tussen de 900 en 1200 patiënten geschat<sup>[2]</sup>.

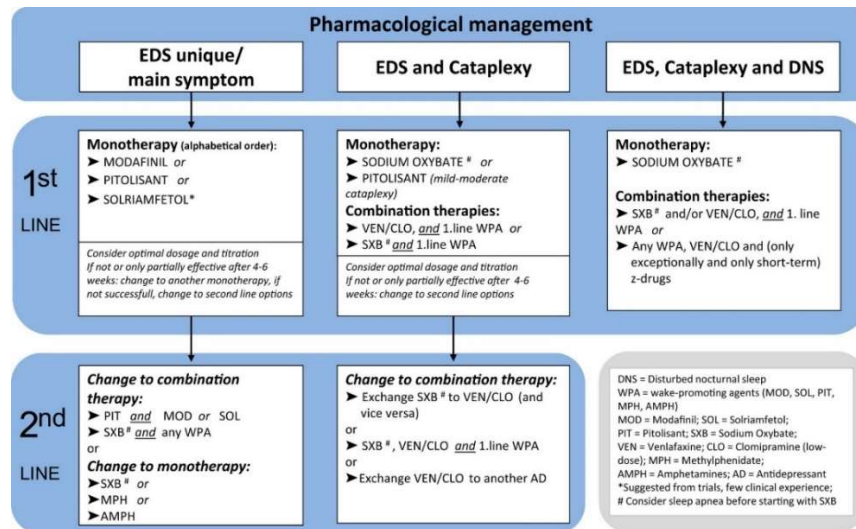
### 1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Een Nederlandse richtlijn vanuit de beroepsgroep ontbreekt. Er is wel een Europese richtlijn (2021) voor narcolepsie die is opgesteld door de European Academy of Neurology (EAN), de European Sleep Research Society (ESRS) en de European Narcolepsy Network (EU-NN). De standaardbehandeling voor narcolepsie valt in deze richtlijn uiteen in drie belangrijke componenten met daarvoor een verschillende keus in standaardbehandeling (figuur 1). Hierin worden, wanneer overmatige slaperigheid overdag (EDS) op de voorgrond staat, pitolisant, modafinil en solriamfetol aanbevolen als eerste keus geneesmiddelen. Wanneer er sprake is van kataplexie dan kan er in de eerste lijn een keuze worden gemaakt voor een monotherapie met pitolisant of natriumoxybaat of een combinatietherapie van natriumoxybaat, venlafaxine of clomipramine met een waakzaamheid bevorderend geneesmiddel zoals solriamfetol. Wanneer er naast de EDS en kataplexie ook sprake is van een verstoorde nachtelijke slaap dan is monotherapie met natriumoxybaat de eerste keus behandeling, maar hierbij kan ook een combinatie van de verschillende geneesmiddelen (natriumoxybaat, antidepressiva en/of een waakzaamheid bevorderend geneesmiddel, zoals solriamfetol) worden gegeven.<sup>[4]</sup>

Tijdens de consultatie heeft de beroepsgroep aangegeven dat kataplexie niet altijd behandeld hoeft te worden. Patiënten hoeven volgens de beroepsgroep namelijk alleen behandeld te worden voor kataplexie indien zij hier grote overlast van ervaren op hun dagelijkse leven. Daarnaast geven zij aan dat in de praktijk ook soms antidepressiva worden voorgeschreven. Deze middelen zijn niet geregistreerd voor narcolepsie en blijven daardoor uit de beschouwing van dit rapport.

In de huidige Europese richtlijn wordt er een plaats gezien voor solriamfetol als eerstelijnsbehandeling van EDS<sup>[4]</sup>. Op dit moment worden de andere twee eerstelijns geneesmiddelen, pitolisant en modafinil, al vergoed en voorgeschreven voor deze indicatie<sup>[4]</sup>. In deze beoordeling wordt solriamfetol dan ook vergeleken met pitolisant en modafinil.





Figuur 1 Behandelalgoritme voor de medicamenteuze behandeling van narcolepsie bij volwassenen in de Europese Richtlijn voor narcolepsie uit 2021.<sup>[4]</sup>



## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van solriamfetol (Sunosi®) bij overmatige slaperigheid overdag en het verbeteren van de mate van het wakker-zijn bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie) vergeleken met pitolisant en modafinil?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie en EDS
Interventie	Solriamfetol (1 maal per dag 75-150 mg)
Controle-interventie	Pitolisant (1 maal per dag 4,5-36 mg) of Modafinil (200-400 mg per dag in 1 of 2 doses)
Cruciale uitkomsten	<p><u>Gunstige effecten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epworth sleepiness scale (ESS) score</li> <li>• Maintenance of Wakefulness Test (MWT)</li> <li>• Aantal kataplexieaanvallen</li> <li>• Kwaliteit van leven (FOSQ-10, EQ-5D en SF-36)</li> </ul> <p><u>Ongunstige effecten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten</li> <li>• Stakers als gevolg van ongunstige effecten</li> </ul>
Relevante follow-up duur	Volgens de Europese richtlijn narcolepsie 2021 is voor de gunstige effecten is een follow-up duur van minstens 6-12 maanden vereist en voor de ongunstige effecten is een follow-up duur van minstens 12 maanden vereist <sup>[4]</sup> . Ook de EMA houdt een follow-up duur van minstens 12 maanden aan voor de ongunstige effecten.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerd dubbelblind direct vergelijkend onderzoek wenselijk is. Een direct vergelijkend onderzoek met modafinil is haalbaar. Aangezien pitolisant in dezelfde periode werd geregistreerd en onderzocht als solriamfetol is een direct vergelijkend onderzoek met pitolisant mogelijk niet haalbaar geweest.

#### 2.1.2 Uitkomstmaten

##### **Gunstige effecten**

De ESS en de Maintenance of Wakefulness Test (MWT) beschouwt het Zorginstituut als cruciale uitkomstmaten. Samen met de multiple sleep latency test (MSLT) zijn dit de drie meest gebruikte testen om de mate van EDS vast te stellen. Uit onderzoek blijkt dat de ESS en de MWT de beste testen zijn om narcolepsie van normale slaperigheid overdag te kunnen onderscheiden<sup>[10]</sup>.



### Epworth sleepiness scale (ESS)

De ESS is een eenvoudige vragenlijst om de mate van EDS te bepalen. Deze vragenlijst wordt door de patiënt zelf ingevuld en is daarom subjectief<sup>[11]</sup>. Er worden 8 vragen beantwoord en hieruit volgt een score van 0-24. Een score van 0-10 wordt beschouwd als normaal, 9 tot 12 als milde, 13 tot 15 als matige en hoger dan 15 als ernstige slaperigheid<sup>[11]</sup>.

Klinische relevantiegrens: In de eerdere beoordeling van pitolisant bij dezelfde indicatie werd een klinische relevantie grens van 3 punten gehanteerd<sup>[2]</sup>. Het Zorginstituut hanteert om die reden een klinische relevantiegrens voor de ESS score van 3 punten verschil.

### Maintenance of Wakefulness Test (MWT)

In deze test zit de patiënt in bed, rustend tegen kussens in een stille kamer met wat gedimd licht<sup>[10]</sup>. De patiënt krijgt de opdracht om zo lang mogelijk wakker te blijven<sup>[10]</sup>. Tijdens het onderzoek wordt een EEG van de hersenactiviteit gemaakt waaruit wordt bepaald na hoeveel minuten de patiënt in slaap gevallen is (gedefinieerd als 3 opeenvolgende periode van 30 seconden van fase 1 slaap of 30 seconde van slaapfase 2, 3 of 4 of rapid eye movement slaap)<sup>[10]</sup>. Er zijn twee varianten van de test, de MWT van 20 minuten (MWT20) en de MWT van 40 minuten (MWT40)<sup>[10]</sup>. De uitkomst van de MWT kan afhankelijk van de duur van de test variëren van 0 tot 20 of 40 minuten<sup>[10]</sup>. Een hogere score betekent dat de patiënten een betere slaaplatentie hadden en dus minder snel in slaap vielen tijdens de MWT. De resultaten van deze test zijn objectief en in combinatie met de subjectieve ESS het meest volledig om de effectiviteit op EDS te meten<sup>[12]</sup>.

Klinische relevantiegrens: niet vastgesteld

### Aantal kataplexie aanvallen

De verandering in het aantal kataplexie aanvallen wordt ook gezien als cruciale uitkomstmaat. Deze wordt gemeten in het aantal gehele of partiele aanvallen per dag of per week die de patiënt heeft ervaren en worden door de patiënt zelf gedocumenteerd in een patiëntendagboek.

Klinische relevantiegrens: niet vastgesteld

### Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven wordt door het Zorginstituut beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. In de EQ-5D wordt de kwaliteit van leven beoordeeld aan de hand van vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). In de TONES 2 studie werd gebruik gemaakt van de EQ-5D VAS. De EQ-VAS score heeft een range van 0-100 waarbij een hogere score duidt op een betere kwaliteit van leven. Daarnaast is er ook een slaap-gerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst, de verkorte versie van Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ-10). De FOSQ-10 is de verkorte versie van de FOSQ-30 en is gevalideerd om de slaapgerelateerde kwaliteit van leven te meten bij patiënten met slaapstoornissen. Deze vragenlijst bestaat uit 10 vragen en hieruit volgt een score van 5 tot 20. Een hogere score duidt op een betere kwaliteit van leven.

Klinische relevantiegrens: niet vastgesteld.

### **Ongunstige effecten**

De uitkomstmaten 'Incidentie ernstige studiemedicatie gerelateerde ongunstige effecten' en 'het percentage stakers wegens ongunstige effecten' zijn volgens het Zorginstituut cruciaal en wegen het zwaarste mee in de beoordeling van ongunstige effecten.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

## **2.2 Zoekstrategie**

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in juli 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over het effect van solriamfetol, pitolisant en modafinil op het verminderen van overmatige slaperigheid overdag en het verbeteren van de mate van het wakker-zijn bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie). De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

## **2.3 Selectiecriteria**

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Direct vergelijkende studies van solriamfetol versus pitolisant en/of modafinil bij volwassenen patiënten met narcolepsie

Indien er geen direct vergelijkende studies werden gevonden is voor de vraagstelling aanvullend gezocht naar:

- (Netwerk) meta-analyses met solriamfetol, pitolisant en modafinil bij volwassenen patiënten met narcolepsie

Wanneer er geen meta-analyses beschikbaar waren is er voor de vraagstelling aanvullend gezocht naar:

- Gerandomiseerde studies bij volwassenen patiënten met narcolepsie die werden behandeld met solriamfetol, pitolisant of modafinil en die gebruikt konden worden voor een indirecte vergelijking.

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Observationele studies.
- (Conference) Abstracts
- Verwijzingen naar studieregistraties
- Niet systematische reviews
- Case reports
- Niet gepubliceerde studies



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 106 referenties, waarvan 4 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. Daarnaast zijn er twee open-label extensiestudies van solriamfetol en pitolisant toegevoegd als ondersteunend bewijs.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Er zijn geen gerandomiseerde studies of netwerk meta-analyses beschikbaar die een directe vergelijking maken tussen solriamfetol, pitolisant en modafinil. Voor solriamfetol is er één RCT (TONES 2)<sup>[13-15]</sup> beschikbaar die voldoet aan de inclusiecriteria. Daarnaast is er een netwerk meta-analyse (Lehert et al. 2018)<sup>[16]</sup> en een direct vergelijkende RCTs (HARMONY I)<sup>[17]</sup> beschikbaar waarin pitolisant en modafinil direct met elkaar worden vergeleken. Pitolisant is ook onderzocht in een RCT waarin enkel werd vergeleken met placebo, de HARMONY CTP studie<sup>[18]</sup>. Deze laatste drie studies zijn ook meegenomen in de vorige beoordeling van pitolisant bij deze indicatie<sup>[2]</sup>. Ten opzichte van de vorige beoordeling zijn er voor pitolisant en modafinil geen nieuwe RCT's of netwerk meta-analyses beschikbaar die voldoen aan de inclusiecriteria.

#### *TONES 2 (solriamfetol versus placebo)*<sup>[13-15, 19]</sup>

TONES 2 is een dubbelblinde, multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studie. In deze studie werd de effectiviteit en veiligheid van solriamfetol vergeleken met placebo bij patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie (narcolepsie type 1 of 2). Patiënten moesten tenminste 18 jaar oud zijn en een ESS score van minstens 10 punten hebben om in de studie geïncludeerd te kunnen worden. Daarnaast werden patiënten geïncludeerd als zij een gemiddelde slaaplatentie van 25 minuten of minder in de MWT40 hadden en een gemiddelde slaapduur van minstens 6 uur per nacht. Psychostimulerende medicatie en anti-kataplexiemedicatie (natriumoxybaat en antidepressiva) moesten voor aanvang van de studie worden gestopt.<sup>[15, 13, 14]</sup>

Patiënten werden random ingedeeld in 4 behandelarmen (solriamfetol 75mg, 150 mg, 300mg en placebo) (verhouding 1:1:1:1). Patiënten die werden ingedeeld in de 150mg of 300mg groep hadden een opbouwschema waarin de dosering in drie dagen geleidelijk werd verhoogd. De behandelduur in de TONES 2 studie was 12 weken. Aangezien de dosering van solriamfetol maximaal 150 mg per dag is, zullen de resultaten voor de 300mg groep in dit rapport niet worden besproken.<sup>[15, 13, 14]</sup>

De primaire uitkomstmaten waren de verandering in de ESS score en de verandering in de MWT40 gemiddelde slaaplatentie ten opzichte van de baseline. De verandering in kwaliteit van leven (EQ-5D, EQ-VAS, SF-36 en FOSQ-10) en de veiligheid waren secundaire uitkomstmaten in deze studie. Het aantal kataplexieaanvallen per week was een exploratieve uitkomstmaat in deze studie.<sup>[15, 13, 14]</sup>

#### *HARMONY I (pitolisant versus modafinil versus placebo)*<sup>[17, 20]</sup> en *HARMONY CTP (pitolisant versus placebo)*<sup>[18, 21]</sup>

Pitolisant is onderzocht in twee fase III RCT's (HARMONY I en HARMONY CTP). In deze studies werd de effectiviteit en veiligheid van pitolisant vergeleken met placebo bij patiënten met narcolepsie. In de HARMONY I studie werd pitolisant daarnaast ook vergeleken met modafinil. In de HARMONY I studie was de aanwezigheid van kataplexie geen inclusiecriteria. In de HARMONY CTP studie werden alleen patiënten geïncludeerd met drie of meer kataplexie aanvallen per week. Zodoende bevatte de HARMONY I studie patiënten met en zonder kataplexie (narcolepsie type 1 of 2) en de HARMONY CTP studie alleen patiënten met kataplexie (narcolepsie type 1). Patiënten moesten tenminste 18 jaar en een ESS score van minstens 12 punten in de HARMONY CTP studie en van minstens 14 punten in de HARMONY I studie hebben om in de studie geïncludeerd te kunnen worden. Psychostimulerende medicatie werd in beide studies voor aanvang van de studie gestopt. Anti-kataplexiemedicatie (natriumoxybaat en antidepressiva) kon in beide studies worden gecontinueerd.<sup>[21, 17, 18]</sup>

In de HARMONY I studie werden patiënten random verdeeld over 3 behandelarmen (pitolisant, modafinil of placebo) (verhouding 1:1:1) en in de HARMONY CTP studie werden patiënten verdeeld over 2 behandelarmen (pitolisant of placebo) (verhouding 1:1). De dosering van pitolisant in de HARMONY I en HARMONY CTP studie was 10, 20 of 40 mg per dag. De dosering van modafinil in de HARMONY I studie was 100, 200 of 400 mg per dag. De dosering van pitolisant en modafinil was in de eerste 3 weken flexibel en kon afhankelijk van de effectiviteit en veiligheid worden verhoogd of verlaagd. Daarna volgde een periode van stabiele dosering en een wash-out van een week met placebo. De behandelduur was 8 weken in de HARMONY I en 7 weken in de HARMONY CTP studie.<sup>[17, 18]</sup>

De primaire uitkomstmaat in de HARMONY I studie was de verandering in de ESS score ten opzichte van de baseline en de primaire uitkomstmaat in de HARMONY CTP studie was het aantal kataplexieaanvallen per week. De verandering in de ESS score ten opzichte van de baseline was een secundaire uitkomstmaat in de HARMONY CTP studie. De verandering in kwaliteit van leven (EQ-5D) en de veiligheid waren secundaire uitkomstmaten in zowel de HARMONY I studie als de HARMONY CTP studie. In de HARMONY I studie werden ook het aantal kataplexieaanvallen per week en de verandering in de MWT40 gemiddelde slaaplatentie ten opzichte van de baseline meegenomen als secundaire uitkomstmaten. Naast de verschillen in patiënten populaties (HARMONY I: narcolepsie met en zonder kataplexie HARMONY CTP: narcolepsie met kataplexie), zijn geen relevante verschillen in de baselinekarakteristieken van deze twee studies.<sup>[17, 18]</sup>

#### *Netwerk meta-analyse van Leher et al. 2016 (pitolisant en modafinil)<sup>[16]</sup>*

In deze netwerkanalyse zijn alle RCTs die de effectiviteit en veiligheid van modafinil, natriumoxybaat en pitolisant hebben vergeleken in narcolepsie patiënten met en zonder kataplexie geanalyseerd. Hiervoor is een literatuuronderzoek gedaan om vervolgens in een netwerk meta-analyse alle effectiviteit en veiligheid data van meerdere behandelingen, meerarmige studies en behandelbeslissingen te analyseren met een random model wat uitging van heterogeniteit tussen de studies, en corrigeerde voor meerarmige studies. Er zijn 14 RCT's geïncludeerd waarin de geneesmiddelen pitolisant (20-40 mg per dag), modafinil (200-400 mg per dag) en natriumoxybaat (6 en 9 gram per dag) zijn onderzocht. Voor 12 van de 14 studies werd heterogeniteit aangetoond voor bijna alle eindpunten.<sup>[16]</sup>

### **3.3 Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt:

Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 5.

#### Epworth sleepiness scale (ESS) score

##### *Directe vergelijking solriamfetol versus placebo*

In de TONES 2 studie was de verandering in de ESS score ten opzichte van de baselinewaarde na 12 weken -3,8 punten (95% BI: -5,20;-2,40) voor de solriamfetol 75 mg groep (n=37), -5,4 punten (95% BI: -6,80;-4,00) voor de solriamfetol 150 mg groep (n=42) en -1,6 punten (95% BI: -3,00;-0,20) voor de placebogroep (n=35)<sup>[13]</sup>. Het gemiddeld verschil (MD) ten opzichte van placebo was -2,2 punten (95% BI: -4,14;-0,26, P=0,021) voor solriamfetol 75 mg en -3,8 punten (95% BI: -5,74;-1,86, P<0,001) voor solriamfetol 150 mg<sup>[13]</sup>. Het verschil vergeleken met placebo was groter dan 3 punten voor solriamfetol 150 mg, maar niet voor solriamfetol 75 mg. In de TONES 2 studie werd er alleen voor de hogere doseringen van solriamfetol ( $\geq 150$  mg/dag) een klinisch relevante verlaging van de ESS score gevonden. Voor de lagere dosering (75 mg/dag) werd er dus geen klinisch relevant effect op de ESS score gevonden. Daarnaast werd er in de post-hoc subgroepanalyse geen statistisch significant verschil in het effect op de ESS score gevonden voor narcolepsiepatiënten met of zonder kataplexie<sup>[14]</sup>.

##### *Indirecte vergelijking solriamfetol versus pitolisant en modafinil*

Voor de indirecte vergelijking met pitolisant werden de HARMONY I en HARMONY CTP studie gebruikt en voor de indirecte vergelijking met modafinil werd de NMA van Lehert et al. 2017 gebruikt (figuur 2). In zowel de HARMONY I studie als de HARMONY CTP studie zorgde pitolisant vergeleken met placebo voor een klinisch relevante verlaging van de ESS score<sup>[17, 18]</sup>. Door het Zorginstituut werd er voor pitolisant een gepoolde MD berekend van -3,39 punten (95% BI: -4,70; -2,08). Voor modafinil werd er vergeleken met placebo in de NMA van Lehert et al. 2017 een statistisch significant effect gevonden op de ESS score (MD: -2,37 (95% BI: -3,41;-1,33))<sup>[16]</sup>. Het gevonden verschil in effect voor modafinil was kleiner dan de klinische relevantiegrens van 3 punten en is dus niet klinisch relevant. De puntschatter en de betrouwbaarheidsintervallen van de verschillende geneesmiddelen overlappen elkaar. Om die reden is te verwachten dat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen de verschillende geneesmiddelen. Het is daarom ook aannemelijk dat het effect van solriamfetol in een dosering van 150 mg/dag op de ESS score op zijn minst gelijkwaardig is aan pitolisant en modafinil.

#### Maintenance of wakefulness test (MWT)

##### *Directe vergelijking solriamfetol versus placebo*

In de TONES 2 studie was de gemiddelde slaaplatentie in de MWT40 test ten opzichte van de baselinewaarde na 12 weken gemiddeld +4,7 minuten (95% BI: 2,10; 7,30) voor de solriamfetol 75 mg groep (n=37), +9,8 minuten (95% BI: 7,19; 12,41) voor de solriamfetol 150 mg groep (n=42) en +2,1 minuten (95% BI: -0,50; 4,70) voor de placebogroep (n=35)<sup>[13]</sup>. Voor de gemiddelde slaaplatentie werd door het Zorginstituut een SMD ten opzichte van placebo berekend van 0,26 (95% BI: -0,10; 0,62) voor solriamfetol 75 mg en 0,78 (95% BI: 0,40; 1,17) voor solriamfetol 150 mg. Het verschil in effect ten opzichte van placebo was klinisch relevant in de solriamfetol 150 mg groep (default klinische MCID is 0,5 voor de SMD). Voor de solriamfetol 75 mg groep werd er ten opzichte van placebo geen klinisch relevant effect gevonden op de gemiddelde slaaplatentie. In de TONES 2 studie zorgden dus alleen de hogere doseringen van solriamfetol ( $\geq 150$  mg) voor een klinische relevante verlenging van de gemiddelde slaaplatentie. Daarnaast werd er voor de gemiddelde slaaplatentie in de post-hoc subgroepanalyse geen statistisch significant verschil in effect gevonden tussen patiënten met of zonder kataplexie<sup>[14]</sup>.

#### *Indirecte vergelijking solriamfetol versus pitolisant en modafinil*

Voor de indirecte vergelijking met pitolisant werd de HARMONY I studie gebruikt en voor de indirecte vergelijking met modafinil werd de NMA uit de EPAR van pitolisant gebruikt<sup>[21]</sup>. In de HARMONY I studie werd er voor pitolisant ten opzichte van placebo een MD gevonden van +5,67 minuten (95% BI: 0,933;10,41) en voor modafinil werd in de NMA uit de EPAR een MD gevonden van +3,12 minuten (95% BI: 2,32;3,92) ten opzichte van placebo. Aangezien er geen standaarddeviaties (SD) beschikbaar waren voor zowel pitolisant als modafinil, was het niet mogelijk om een SMD voor deze middelen te berekenen. Alle geneesmiddelen zorgen voor een statistisch significante verlenging van de gemiddelde slaaplatentie, maar het is dus onbekend of het effect van pitolisant en modafinil op de gemiddelde slaaplatentie ook klinisch relevant was. Van de hoge dosering solriamfetol (150 mg/dag) is met enige zekerheid te concluderen dat het een klinisch relevant effect heeft op de gemiddelde slaaplatentie vergeleken met placebo. In tegenstelling tot de hoge dosering heeft de lage dosering van solriamfetol (75 mg/dag) vergeleken met placebo echter geen klinisch relevant effect op de gemiddelde slaaplatentie. Er zijn geen klinisch relevante verschillen tussen de drie geneesmiddelen (zie tabel 2). Het is daarom aannemelijk dat solriamfetol in een dosering van 150 mg/dag vergeleken met pitolisant en modafinil op zijn minst een gelijkwaardig effect heeft op de gemiddelde slaaplatentie.

#### Kataplexieaanvallen

##### *Directe vergelijking solriamfetol versus placebo*

Solriamfetol heeft geen significant effect op het aantal kataplexieaanvallen per week vergeleken placebo (Tabel 2)<sup>[14]</sup>. Voor het aantal kataplexieaanvallen werd door het Zorginstituut een SMD berekend van -0,18 (95% BI -0,74;0,38) voor de solriamfetol 75 mg en van -0,17 (95% BI: -0,75;0,40) voor solriamfetol 150 mg. De berekende SMD's liggen ver onder de klinische relevantiegrens van 0,5. Dit betekent dat solriamfetol voor patiënten met kataplexie geen positief of negatief effect heeft op de incidentie van kataplexieaanvallen.

##### *Indirecte vergelijking solriamfetol versus pitolisant en modafinil*

In de HARMONY I en de HARMONY CTP studie had pitolisant een klinisch relevant effect op het verlagen van het aantal kataplexieaanvallen vergeleken met placebo (tabel 2)<sup>[21]</sup>. In de NMA van Lehert et al. 2017 was de SMD voor het aantal kataplexieaanvallen -0,52 (95% BI: -0,90;-0,13) voor pitolisant en -0,04 (95% BI: -0,33;0,26) voor modafinil<sup>[16]</sup>. Pitolisant is het enige geneesmiddel dat resulteert in een klinisch relevante verlaging van het aantal kataplexieaanvallen. De SMD's voor solriamfetol en modafinil liggen boven de MCID van 0,5 voor de SMD en beide geneesmiddelen hebben dus geen klinisch relevant effect op het aantal kataplexieaanvallen. Beide geneesmiddelen hebben echter ook geen negatief effect op het aantal kataplexieaanvallen.

#### Kwaliteit van leven

##### *Directe vergelijking solriamfetol versus placebo*

In de TONES 5 studie werd de kwaliteit van leven bepaald aan de hand van de EQ-5D vragenlijst en de FOSQ-10 vragenlijst (Tabel 2)<sup>[15]</sup>. Na 12 weken was het verschil in EQ-VAS score ten opzichte van de baseline 2,7 punten hoger (95% BI: -0,82;6,22) in de solriamfetol 75mg groep, 1,9 punten hoger (95% BI: -1,59;5,39) in de solriamfetol 150mg groep en 3,1 punten hoger (95% BI: -0,34;6,54) in de placebogroep<sup>[15]</sup>. Voor de EQ-VAS score werd door het Zorginstituut een SMD ten opzichte van placebo berekend van -0,03 (95% BI: -0,39;0,33) voor solriamfetol 75mg en -0,09 (95% BI: -0,46;0,28) voor solriamfetol 150 mg. Voor de FOSQ-10 totaal score was het verschil ten opzichte van de baseline 2,4 punten hoger (95% BI: 1,60;3,20) in de solriamfetol 75 mg groep, 2,8 punten hoger (95% BI

1,80;3,40) in de solriamfetol 150 mg groep en 1,6 punten hoger (95% BI: 0,80;2,40) in de placebogroep<sup>[15]</sup>. De door het Zorginstituut berekende SMD ten opzichte van placebo was 0,26 (95% BI: -0,10;0,62) voor solriamfetol 75 mg en 0,33 (95% BI -0,04;0,70) voor solriamfetol 150 mg.

Voor beide vragenlijsten was het verschil ten opzichte van placebo niet klinisch relevant. Solriamfetol heeft dus geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven vergeleken met placebo.

#### *Indirecte vergelijking solriamfetol versus pitolisant en modafinil*

In de HARMONY I studie werd de EQ-5D vragenlijst gebruikt voor het meten van de kwaliteit van leven. In de HARMONY I studie werd er geen significant verschil in effect gevonden voor kwaliteit van leven vergeleken met modafinil en placebo (Tabel 2)<sup>[21]</sup>. Dit betekent dat pitolisant een gelijkwaardig effect had op de kwaliteit van leven vergeleken met modafinil. Er was wel een duidelijk verschil in de baselinewaarde voor de EQ-VAS tussen de TONES 2 studie<sup>[13]</sup> (respectievelijk 72,5 (SD=17,0) en 72,6 (SD=16,2)) en de HARMONY I studie<sup>[2]</sup> (respectievelijk 65,3 (SD=21,3) en 58,7 (SD=19,4)). Op basis van de beschikbare data kan worden geconcludeerd dat geen van de middelen een klinisch relevant effect heeft op de kwaliteit van leven vergeleken met placebo.

### 3.3.1

#### *Overige overwegingen*

#### **Lange termijn effectiviteit van solriamfetol (TONES 5) en pitolisant (HARMONY III)**

De follow-up duur van de TONES 2 van solriamfetol en de HARMONY I en de HARMONY CTP studie van pitolisant voldoen niet aan de vereiste follow-up duur van ten minste 6 maanden die geadviseerd werd door de Europese richtlijn voor narcolepsie<sup>[4]</sup>. Van beide studies zijn er open-label extensiestudies beschikbaar waaraan alle patiënten die een fase II of fase III klinische studie met solriamfetol of pitolisant voltooiden konden deelnemen<sup>[22, 23]</sup>. Alle patiënten die deelnamen aan de extensiestudies werden overgezet op de actieve behandeling<sup>[22, 23]</sup>. In de TONES 5 studie<sup>[22]</sup> gebruikten alle patiënten solriamfetol en in de HARMONY III<sup>[23]</sup> studie gebruikten alle patiënten pitolisant. De TONES 5 studie had een maximale behandelduur van 50 weken en de HARMONY III studie had een behandelduur van 12 maanden<sup>[22, 23]</sup>. Uit de gegevens van beide open-label extensiestudies blijkt dat na 4 weken behandeling in de TONES 5 studie en de HARMONY III studie er al een klinisch relevant effect wordt gezien op de ESS score<sup>[22, 23]</sup>. Deze verbetering neemt vervolgens volgende 3-6 maanden nog met enige mate toe en blijft gedurende de gehele vervolgduur van de extensiestudies vrijwel gelijk<sup>[22, 23]</sup>. Hieruit kan worden geconcludeerd dat het positieve effect van solriamfetol en pitolisant op de ESS score die werd behaald in de kortdurende RCT's waarschijnlijk ook behouden blijft op langere termijn.

#### **Beperkingen in studieopzet TONES 2 studie**

In de TONES 2 studie was het niet toegestaan om de dosering van solriamfetol te verhogen of te verlagen<sup>[19]</sup>. Om die reden kan het voorkomen dat een deel van de patiënten in de behandelgroepen onderbehandeld of overbehandeld werd met solriamfetol<sup>[19]</sup>. In de dagelijkse praktijk zal daarentegen de dosering van solriamfetol op basis van klinische respons worden verhoogd of verlaagd. Hierdoor zijn de resultaten uit het onderzoek niet geheel representatief voor de behandeling met solriamfetol in de dagelijkse praktijk<sup>[19]</sup>.

Uit de aanvullende onderzoeksgegevens van de open-label extensiestudie, die vermeld staan in de EPAR, blijkt dat de meeste patiënten in de extensiestudie optitreeften naar de hogere doseringen van solriamfetol<sup>[19]</sup>. In de EPAR wordt



vermeld dat 57,9% van de patiënten uit de TONES 5 studie in de onderhoudsfase 300 mg solriamfetol per dag gebruikten, 32,2% van de patiënten gebruikte 150 mg per dag en 10% van de patiënten gebruikte 75 mg per dag<sup>[19]</sup>. Hieruit blijkt dat het waarschijnlijker is dat in de TONES 2 studie er sprake was van een onderdosering dan een overdosering<sup>[19]</sup>. Echter is niet bekend wat de exacte getallen zijn voor enkel de patiënten met narcolepsie, aangezien de onderzoekspopulatie van de TONES 5 studie bestond uit zowel patiënten met narcolepsie als patiënten met obstructieve slaapapneu.

Tabel 2: Gunstige effecten van solriamfetol, pitolisant en modafinil vergeleken met placebo bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie)

	<i>solriamfetol 75 mg (n=59) vs. placebo (n = 58 )</i>	<i>solriamfetol 150 mg (n=55) vs. placebo (n = 58)</i>	<i>pitolisant* vs. placebo</i>	<i>modafinil** vs. placebo</i>
<i>primaire eindpunt</i>				
ESS (verandering t.o.v. de baseline)	MD: -2,20 (95% BI: -4,14;-0,26)	MD: -3,80 (95% BI: -5,74;-1,86)	MD: -3,39 (95% BI: -4,7;-2,08)	MD: -2,37 (95% BI: -3,41;-1,32)
MWT (verandering t.o.v. de baseline)	MD: 2,60 (95% BI: -1,00;6,20) SMD: 0,26 (95% BI: -0,10;0,62)	MD: 7,70 (95% BI: 4,10;11,3) SMD: 0,78 (95% BI: 0,40;1,17)	MD: 5,67 (95% BI: 0,933;10,41)	MD: 3,12 (95% BI: 2,32;3,92)
<i>secundaire eindpunten</i>				
Aantal kataplexieaanvallen per week	MD: -2,20 (95% BI: -9,02;4,62) SMD: -0,18 (95% BI -0,74;0,38)	MD: -1,70 (95% BI: -7,22;3,82) SMD: -0,17 (95% BI: -0,75;0,40)	RR (HARMONY I): 0,38 (95% BI: 0,16;0,93) RR (HARMONY CTP): 0,512 (95% BI: 0,435;0,603) SMD uit NMA Lehert et al. 2017: -0,52 (95% BI: -0,90;-0,13)	SMD: -0,04 (95% BI: -0,33;0,26)
Kwaliteit van leven (EQ-VAS)	MD: -0,4 (95% BI: -5,22;4,42) SMD: -0,03 (95% BI: -0,39;0,33)  Verschil t.o.v. de baseline: +2,7 (95% BI: -0,82;6,22)	MD: -1,2 (95% BI: -6,0;3,7) SMD: -0,09 (95% BI: -0,46;0,28)  Verschil t.o.v. baseline: +1,9 (95% BI: -1,59;5,39)	HARMONY I studie: Baselinewaarde: 65,3 ± 21,3 Post-interventie: 73,8 ± 17,8 Verschil t.o.v. de baseline: +8,5 Geen statistisch significant verschil t.o.v. placebo en modafinil	HARMONY I studie: Baseline waarde: 58,7 ± 19,4 Post-interventie: 72,6 ± 16,5 Verschil t.o.v. baseline: +13,9 Geen statistisch significant verschil t.o.v. placebo en pitolisant.
Kwaliteit van leven (FOSQ-10)	MD: 0,80 (95% BI: -0,31;1,91) SMD: 0,26 (95% BI: -0,10;0,62)	MD: 1,00 (95% BI: -0,11;2,11) SMD: 0,33 (95% BI -0,04;0,70)	-	-

MD: Mean Difference, SMD: Standardized mean difference, BI: Betrouwbaarheidsinterval, RR: Risk Ratio.

\* Gepoolde data van de HARMONY I en de HARMONY CTP studie berekend door het Zorginstituut en gerapporteerd in het FT-rapport van pitolisant uit 2019. De data voor de MWT betreft enkel de data uit de HARMONY I studie uit de EPAR. Voor de HARMONY CTP studie is er geen verschil t.o.v. de baselinewaarde bekend voor de MWT.

\*\* Gepoolde data uit de NMA van Lehert et al. 2018. De data voor de MWT zijn afkomstig uit de EPAR van pitolisant.



### 3.4

#### Ongunstige effecten

De meest voorkomende ongunstige effecten en de ernstige ongunstige effecten genoemd in de SmPC van solriamfetol, pitolisant en modafinil staan weergegeven in tabel 3. De meeste ongunstige effecten van solriamfetol, pitolisant en modafinil zijn over het algemeen mild tot matig ernstig van aard<sup>[24, 1, 20]</sup>.

Tabel 3: Ongunstige effecten van solriamfetol vergeleken met pitolisant en modafinil bij volwassen patiënten met narcolepsie

	solriamfetol <sup>[1]</sup>	pitolisant <sup>[20]</sup>	modafinil <sup>[24]</sup>
meest frequent	<p>Zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>): Hoofdpijn.</p> <p>Vaak (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>): Verminderde eetlust, angst, slapeloosheid, prikkelbaarheid, tandenknarsen, duizeligheid, hartkloppingen, hoesten, misselijkheid, diarree, droge mond, buikpijn, constipatie, braken, overmatig zweten, zich zenuwachtig voelen, borstongemak en verhoogde bloeddruk.</p>	<p>Vaak (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>): Slapeloosheid, angst, prikkelbare stemming, depressie, slaapstoornis, hoofdpijn, duizeligheid, tremor, draaiduizeligheid, misselijkheid, braken, dyspepsie en vermoeidheid</p>	<p>Zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>): Hoofdpijn.</p> <p>Vaak (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>): Verminderde eetlust, zenuwachtigheid, slapeloosheid, angst, depressie, abnormaal denken, verwarring, prikkelbaarheid, duizeligheid, slaperigheid, paresthesie, wazig zien, tachycardie, hartkloppingen, vasodilatatie, buikpijn, misselijkheid, droge mond, diarree, dyspepsie, obstipatie, asthenie, pijn op de borst, afwijkende uitslagen van leverfunctieonderzoek en dosis-gerelateerde verhoging van alkalische fosfatase en gammaglutamyltransferase.</p>
ernstig	-	Spontane abortus en abnormale gewichtsafname	Ernstige huidreacties (waaronder DRESS, toxische epidermale necrolyse en het Stevens-Johnsonsyndroom), ernstige overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie en angio-oedeem) en waanbeelden.

#### Incidentie ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten

##### *Directe vergelijking solriamfetol versus placebo*

In de TONES 2 studie had geen van de patiënten uit de solriamfetol 75 mg groep, de solriamfetol 150 mg groep en de placebogroep last van ernstige interventie-gerelateerde ongunstig effecten<sup>[13]</sup>. Er werd één ernstig ongunstig effect in deze studie gevonden voor één patiënt in de solriamfetol 150 mg groep, maar deze was waarschijnlijk niet gerelateerd aan de behandeling met solriamfetol<sup>[13]</sup>. In de TONES 2 studie werd er voor solriamfetol vergeleken met placebo geen klinisch relevant verschil gevonden voor de incidentie van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten.

##### *Indirecte vergelijking solriamfetol versus pitolisant en modafinil*

In de HARMONY I studie had geen van de patiënten uit de pitolisantgroep, de modafinilgroep en de placebogroep last van ernstige interventie-gerelateerde ongunstig effecten<sup>[21]</sup>. In de HARMONY I studie werd er dus voor pitolisant vergeleken met placebo en modafinil geen klinisch relevant verschil gevonden voor

de incidentie van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten<sup>[21]</sup>. Ook in de studie van solriamfetol werden er geen ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten gevonden. Er zijn dus geen aanwijzingen dat de incidentie van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten klinisch relevant verschilt voor de behandeling met solriamfetol vergeleken met pitolisant en modafinil.

#### Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

##### *Directe vergelijking solriamfetol versus placebo*

In de TONES 2 studie staaakte 1,7% (1/59) van de patiënten in de solriamfetol 75 mg groep, 5,1% (3/59) van de patiënten in de solriamfetol 150 mg groep en 1,7% (1/59) van de patiënten in de placebogroep de behandeling wegens ongunstige effecten<sup>[13]</sup>. Het Zorginstituut heeft voor het percentage stakers wegens ongunstige effecten een RR ten opzichte van placebo berekend van 1,00 (95% BI: 0,06;15,61) voor solriamfetol 75 mg en 3,00 (95% BI: 0,32;28,02) voor solriamfetol 150 mg. Vanwege het brede betrouwbaarheidsinterval is het onzeker of de behandeling met solriamfetol kan resulteren in een klinisch relevant effect op het aantal stakers wegens ongunstige effecten vergeleken met placebo.

##### *Indirecte vergelijking solriamfetol versus pitolisant en modafinil*

In de EPAR van pitolisant wordt een samenvatting gegeven van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten uit alle studies met pitolisant bij narcolepsiepatiënten<sup>[21]</sup>. In deze studies staaakte 5,97% van de patiënten in de pitolisantgroep en 5,1% (5/98) van de patiënten in de modafinilgroep en 1,95% (5/158) van de patiënten in de placebogroep de behandeling vanwege ongunstige effecten<sup>[21]</sup>. Voor pitolisant werd door het Zorginstituut een RR van 2,55 (95% BI: 0,96;6,83) berekend ten opzichte van placebo een RR van 0,97 (95% BI: 0,37; 2,57) ten opzichte van modafinil. Voor modafinil werd door het Zorginstituut een RR berekend van 1,61 (95% BI: 0,48;5,43) ten opzichte van placebo. Dit komt overeen met de RR die gevonden werd voor solriamfetol. Er is daarom met enige zekerheid te concluderen dat er geen klinisch relevant verschil is tussen solriamfetol, pitolisant en modafinil voor het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

### 3.4.1

#### *Overige overwegingen*

##### **Lange termijn veiligheid van solriamfetol en pitolisant**

De follow-up duur van de TONES 2 van solriamfetol en de HARMONY I en de HARMONY CTP studie van pitolisant voldeden niet aan de vereiste follow-up duur van ten minste 12 maanden die geadviseerd wordt door de EMA. Voor zowel solriamfetol als pitolisant zijn er open-label extensiestudies<sup>[22, 23]</sup> (TONES 5 (solriamfetol) en HAROSA III (pitolisant)) beschikbaar waarin patiënten gedurende een langere periode solriamfetol of pitolisant gebruikten. In de TONES 5 studie hadden 6 (2,7%) patiënten met narcolepsie die behandeld werden met solriamfetol een ernstig ongunstig effect<sup>[22]</sup>. Het is onduidelijk of deze ernstige ongunstige effecten ook daadwerkelijk gerelateerd waren aan de behandeling met solriamfetol<sup>[19]</sup>. Daarnaast staaakten 23 (10,2%) van de patiënten de behandeling met solriamfetol als gevolg van ongunstige effecten<sup>[22]</sup>. In de HAROSA III studie hadden 7 (6,9%) patiënten met narcolepsie die behandeld werden met pitolisant een ernstig ongunstig effect<sup>[23]</sup>. Van deze ernstige ongunstige effecten was er één mogelijk gerelateerd aan de behandeling met pitolisant (spontane abortus)<sup>[23]</sup>. Ook staaakten 19 (18,6%) patiënten de behandeling met pitolisant als gevolg van ongunstige effecten<sup>[23]</sup>. Uit beiden extensiestudies blijkt dat ook op de lange termijn solriamfetol en pitolisant relatief veilig zijn en goed verdragen worden door patiënten. Daarnaast werden in beide extensiestudies ook geen nieuwe veiligheidsrisico's voor solriamfetol en pitolisant geïdentificeerd.

### 3.5

#### Ervaring

De ervaring met solriamfetol is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Ervaring met solriamfetol vergeleken met pitolisant en modafinil

	<i>solriamfetol</i> <sup>[1]</sup>	<i>pitolisant</i> <sup>[20]</sup>	<i>modafinil</i> <sup>[24]</sup>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2020)	X (2016, 1.148 uitgiftes in 2021)	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>			
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>			X (1992)

### 3.6

#### Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC<sup>[24, 1, 20]</sup>. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

##### *Contra-indicaties*

Solriamfetol is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een myocardinfarct in het afgelopen jaar, instabiele angina pectoris, ongecontroleerde hypertensie, ernstige hartritmestoornissen en/of andere ernstige hartproblemen en bij gelijktijdig gebruik van MAO-remmers. Pitolisant is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) en bij borstvoeding. Modafinil is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met cardiale aritmieën en/of een ongecontroleerde matige tot ernstige hypertensie.

##### *Specifieke groepen*

###### Ouderen

Voor zowel solriamfetol, pitolisant als modafinil zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik bij ouderen. Voor solriamfetol wordt geadviseerd om de dosering aan te passen bij ouderen met een nierfunctiestoornis. Bij pitolisant moet de dosering worden aangepast volgens de nier- en lever status. Voor modafinil wordt aangeraden om bij patiënten van ouder dan 65 jaar de behandeling te beginnen met 100 mg per dag (vanwege de lagere klaring en een verhoogde systemische blootstelling).

###### Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van pitolisant en solriamfetol bij kinderen van 0 t/m 17 jaar. Modafinil mag vanwege bezorgdheid om veiligheid en werkzaamheid niet gebruikt worden bij kinderen van 0 t/m 17 jaar.

###### Nierfunctiestoornis

Voor solriamfetol hoeft de dosering niet te worden aangepast bij patiënten met een milde nierfunctiestoornis. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis moet er gestart worden met een dosering van 37,5 mg per dag en is de maximale dagelijkse dosering 75 mg per dag. Voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is de maximale dosering van solriamfetol 37,5 mg per dag. Solriamfetol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een nierziekte in het eindstadium. Pitolisant bij patiënten met een verminderde nierfunctie liet een verhoging van de C<sub>max</sub> en AUC met een factor van 2,5 zien. Om die reden is de maximale dagelijkse dosering van pitolisant voor patiënten met een nierfunctiestoornis 18 mg. Voor

modafinil is er onvoldoende informatie beschikbaar om de veiligheid en werkzaamheid te bepalen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

#### Leverfunctiestoornis

Voor solriamfetol is er geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een leverfunctiestoornis aangezien het met name via de nieren wordt uitgescheiden. De dosering van pitolisant moet bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis worden aangepast. De maximale dosering voor patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) is 18 mg per dag. Het gebruik van pitolisant is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C). De dosering van modafinil moet worden gehalveerd bij patiënten met een ernstige verminderde leverfunctie.

#### Kinderwens, zwangerschap en borstvoeding

Er wordt voor solriamfetol, pitolisant en modafinil geadviseerd om dit geneesmiddel niet te gebruiken tijdens zwangerschap of borstvoeding. Daarnaast wordt geadviseerd om solriamfetol, pitolisant en modafinil alleen voor te schrijven aan vrouwen die effectieve anticonceptie toepassen tot ten minste 21 dagen na stopzetten van de behandeling met het geneesmiddel. Pitolisant en modafinil kunnen de werkzaamheid van alle hormonale anticonceptie verminderen. Daarom moet er voor deze vrouwen worden gezocht naar een alternatieve anticonceptiemethode.

#### *Interacties*

Solriamfetol mag niet gelijktijdig worden toegediend met MAO-remmers of binnen 14 dagen na stopzetting van een behandeling met MAO-remmers, omdat dit het kans op hypertensie kan verhogen. Om die reden moet ook het gebruik van solriamfetol in combinatie met geneesmiddelen die de bloeddruk en hartslag verhogen worden gemonitord. Daarnaast kunnen geneesmiddelen die de dopamineconcentratie verhogen of die een directe binding aangaan met dopaminereceptoren de werkzaamheid van solriamfetol beïnvloeden.

Pitolisant is een zwakke CYP3A-inductor en een remmer van OCT-1 en om die reden moet de combinatie van pitolisant met substraten van CYP3A4 met een smalle therapeutische breedte moet worden vermeden. Met andere substraten van CYP3A4, CYP2B6, CYP2C, P-gp OCT-1 en UGT moet de werkzaamheid ervan nauwlettend klinisch worden opgevolgd. Pitolisant wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 en in mindere mate ook door CYP3A4. CYP2D6-remmers en CYP3A4-remmers kunnen de plasmaconcentratie van pitolisant verhogen en om die reden kan het nodig zijn dat de dosering van pitolisant moet worden aangepast. CYP3A4 inductoren kunnen het metabolisme van pitolisant versnellen en daarom moet de behandeling van pitolisant in combinatie met een sterke CYP3A4-inductor worden gemonitord en ook hierbij kan een dosisaanpassing noodzakelijk zijn. Het gelijktijdig gebruik van tri- of tetracyclische antidepressiva of antihistaminica (H1-receptorantagonisten) met pitolisant wordt afgeraden aangezien deze middelen de werkzaamheid van pitolisant kunnen verminderen. Pitolisant kan in hoge doseringen zorgen voor milde tot matige verlenging van het QT-interval, daarom zal bij gelijktijdige behandeling met QT-verlengers of geneesmiddelen die kans op repolarisatiestoornissen verhogen, de behandeling zorgvuldig moeten worden gemonitord.

Modafinil in combinatie met anticonvulsiva die sterke inductoren zijn voor CYP-enzymen, kan resulteren in een lagere plasmaconcentratie van modafinil. Modafinil kan de klaring van fenytoïne verminderen door remming van CYP2C19 en CYP2C9 en daarom moeten patiënten worden gecontroleerd op tekenen van

fenytoïnetoxiciteit. Modafinil is een CYP3A4/5 inductor en remmer van CYP2C19. Daarom kan het nodig zijn om de dosis aan te passen bij geneesmiddelen die via het CYP3A4/A5 en CYP2C19-metabolisme worden geëlimineerd. Ook moet de dosis van antidepressiva die worden geëlimineerd via CYP2D6 bij CYP2D6-deficiënte patiënten worden verlaagd en moeten patiënten die warfarine gebruiken de eerste 2 maanden van gebruik met modafinil regelmatig worden gecontroleerd.

Pitolisant en modafinil verlagen beiden de blootstelling aan hormonale anticonceptiva.

In tegenstelling tot modafinil en pitolisant is solriamfetol geen inductor of remmer van CYP-enzymen, P-gp, OCT of UGT en wordt het met name onveranderd via de nieren uitgescheiden. Om die reden heeft solriamfetol geen farmacokinetische interacties met andere geneesmiddelen. Daarnaast heeft geen invloed op de blootstelling aan hormonale anticonceptiva en hoeft er voor solriamfetol dus niet gezocht te worden naar een alternatieve anticonceptiemethode.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Solriamfetol kan de systolische bloeddruk, de diastolische bloeddruk en de hartslag verhogen. Hierdoor is een verhoogde kans op ernstig cardiovasculaire events, waaronder beroerte, hartaanval en cardiovasculair overlijden vooral bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico. Om die reden is solriamfetol dan ook gecontra-indiceerd bij patiënten met een instabiele cardiovasculaire aandoening, ernstige hartritmestoornissen en andere ernstige hartproblemen. Ook modafinil kan zorgen voor een verhoogde bloeddruk en aritmieën. Om die reden wordt er aanbevolen om voorafgaand aan het starten van modafinil een ECG uitvoeren om eventuele hartproblemen uit te sluiten. Daarnaast wordt er voor modafinil geadviseerd om regelmatig de bloeddruk en hartslag te controleren en het middel (tijdelijk) te staken bij patiënten die aritmie of matige tot ernstige hypertensie krijgen.

Bij patiënten die solriamfetol gebruiken, kan mydriase optreden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogde oogdruk of risico op geslotenkamerhoekglaucoom.

Pitolisant moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met ernstige epilepsie.

#### Misbruikpotentieel

Voor solriamfetol is er een onderzoek uitgevoerd naar de kans op misbruik. Uit dit onderzoek bleek dat solriamfetol een lichte verhoogde kans op misbruik had dan placebo, maar deze kans was vergelijkbaar met of lager dan voor fentermine, dat bekend staat als een zwak stimulerend middel. Om deze reden moet het gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van verslaving worden gecontroleerd op tekenen van verkeerd gebruik of misbruik van solriamfetol.

In een onderzoek vertoonde pitolisant geen of een zeer laag risico duidend op misbruik bij de huidige therapeutische dosis van 36 mg en bij doses tot 216 mg. Hierdoor is de kans op misbruik voor pitolisant erg laag. Ook werden er tijdens de klinische studies geen reboundeffecten gemeld. Echter wordt wel geadviseerd om de stopzetting van de behandeling te volgen.

Voor modafinil is uit onderzoek gebleken dat het middel kan leiden tot afhankelijkheid, waardoor de mogelijkheid op afhankelijkheid bij langdurig gebruik niet kan worden uitgesloten. Voorzichtigheid is daarom geboden bij patiënten met



een voorgeschiedenis van verslaving.

### 3.7

#### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van solriamfetol is weergegeven in tabel 5.

**Tabel 5: Gebruiksgemak van solriamfetol vergeleken met pitolisant en modafinil**

	<i>solriamfetol</i> <sup>[1]</sup>	<i>pitolisant</i> <sup>[20]</sup>	<i>modafinil</i> <sup>[24]</sup>
Toedieningswijze	Orale tablet	Orale tablet	Orale tablet
Toedieningsfrequentie	1 maal daags	1 maal daags	1-2 maal daags

Solriamfetol en pitolisant moeten een maal daags worden ingenomen. De tabletten worden 's morgens bij het ontbijt als één dosis ingenomen. De inname van solriamfetol en pitolisant minder dan 9 uur vóór het slapengaan dient te worden vermeden, aangezien dit de nachtelijke slaap kan beïnvloeden.<sup>[1, 20]</sup>

Modafinil kan worden ingenomen als een enkele dosis 's ochtends of als twee dosis waarvan één 's ochtends en één om twaalf uur 's middags. De tabletten worden ingenomen met een half glas water en kunnen eventueel met wat voedsel worden ingenomen. <sup>[24]</sup>

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit en veiligheid van solriamfetol bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) bij volwassen patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie is onderzocht in een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde fase III studie (TONES 2). In deze studie werd de effectiviteit en veiligheid van solriamfetol vergeleken met placebo. Volgens het Zorginstituut moet de effectiviteit van geneesmiddelen voor slaapstoornissen worden bepaald aan de hand van zowel een subjectieve uitkomstmaat en een objectieve uitkomstmaat. In de TONES 2 studie zijn de subjectieve ESS score en de objectieve MWT gebruikt om de mate van effect van de behandeling te kunnen meten. Het Zorginstituut ziet de ESS, de MWT, kwaliteit van leven en het aantal kataplexieaanvallen per week als cruciale uitkomstmaten in deze beoordeling. Op basis van de resultaten van de TONES 2 studie kan worden geconcludeerd dat solriamfetol in een dosering van 150mg per dag vergeleken met placebo een klinisch relevant effect heeft op de ESS score en de gemiddelde slaaplatentie. De lagere dosering van solriamfetol (75 mg per dag) had geen klinisch relevant effect op de ESS score en de gemiddelde slaaplatentie gemeten met de MWT. Solriamfetol had daarnaast geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven en het aantal kataplexieaanvallen per week. Voor de dosering van 75 mg per dag werd er dus geen klinisch relevant effect gevonden voor alle uitkomstmaten. Er waren geen verschillen in de effectiviteit voor patiënten met of zonder kataplexie.

Vanwege het ontbreken van direct vergelijkende studies is er in dit rapport een indirecte vergelijking gemaakt tussen solriamfetol, pitolisant en modafinil. Er kan op basis van deze indirecte vergelijking met enige zekerheid worden geconcludeerd dat er voor de ESS score, de gemiddelde slaaplatentie (MWT) en de kwaliteit van leven geen klinisch relevante verschillen zijn in effectiviteit tussen solriamfetol, pitolisant en modafinil. Alleen pitolisant zorgt voor een klinisch relevante vermindering van het aantal kataplexieaanvallen per week. Solriamfetol en modafinil hebben geen positief of negatief effect op het aantal kataplexieaanvallen per week.

Het veiligheidsprofiel van solriamfetol is acceptabel. De meest voorkomende bijwerking voor solriamfetol was hoofdpijn. De incidentie van het optreden van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten is laag en vergelijkbaar met pitolisant en modafinil. Ook het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten verschilde nauwelijks tussen solriamfetol, pitolisant en modafinil.

De ervaring met solriamfetol en pitolisant is beperkt en met modafinil is deze ruim. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak van solriamfetol zijn acceptabel. In tegenstelling tot modafinil en pitolisant heeft solriamfetol geen farmacokinetische interacties met andere geneesmiddelen en heeft ook geen effect op de blootstelling aan hormonale anticonceptiva.

In de Europese richtlijn narcolepsie heeft solriamfetol een plaats in de behandeling van EDS bij volwassen patiënten met narcolepsie. Aan de hand van de klinische studies kan er worden geconcludeerd dat zorgt voor een klinisch relevante vermindering van de EDS en een verlenging van de gemiddelde slaaplatentie. Daarnaast kan er worden geconcludeerd dat op EDS solriamfetol een therapeutisch gelijkwaardig effect heeft aan pitolisant en modafinil. Twee geneesmiddelen die op dit moment worden voorgeschreven voor de behandeling van EDS bij patiënten met

narcolepsie. Tevens kan er geconcludeerd worden dat het effect van solriamfetol op de EDS gelijk is voor zowel patiënten met als zonder kataplexie en heeft het geen negatief effect op het aantal kataplexieaanvallen. De richtlijn ziet daarom ook een plaats voor solriamfetol bij de behandeling van narcolepsiepatiënten indien deze gecombineerd worden met een geneesmiddel als natriumoxybaat dat wel resulteert in een klinisch relevante vermindering van het aantal kataplexieaanvallen. De beroepsgroep geeft aan dat niet alle narcolepsiepatiënten met kataplexie ook behandeld hoeven te worden voor de kataplexieaanvallen. Dit hangt af van de mate van overlast die de kataplexieaanvallen hebben op het dagelijks functioneren van de patiënt. Om die reden zal een deel van de narcolepsiepatiënten met kataplexie mogelijk ook solriamfetol als monotherapie gebruiken om de EDS te verminderen.

In de TONES 2 studie konden patiënten de dosering van het geneesmiddel niet wijzigen. Dit is niet geheel representatief voor de situatie in de dagelijkse praktijk. Uit de extensiestudie blijkt dat ook dat patiënten in de TONES 2 studie die een dosering van 75 mg/dag gebruikten mogelijk ondergedosseerd waren. Het merendeel van de patiënten in de extensiestudie gebruikten in de onderhoudsfase namelijk een dosering van minimaal 150 mg/dag. In de praktijk is het aannemelijker dat de dosis van solriamfetol zal worden opgehoogd op basis van klinisch respons en is te verwachten dat de meeste patiënten behandeld gaan worden met een dosering van 150 mg/dag.

#### 4.2

##### **Eindconclusie**

Solriamfetol voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij overmatige slaperigheid overdag en het verbeteren van de mate van het wakker-zijn bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie). Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van pitolisant en modafinil.

## 5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

Bij narcolepsie waarbij slaperigheid overdag op de voorgrond staat wordt modafinil geadviseerd. Wanneer kataplexie op de voorgrond staat is natriumoxybaat de eerste keuze. Pitolisant is zowel werkzaam op de slaperigheid overdag als op de kataplexie. Natriumoxybaat heeft een ander werkingsmechanisme dan pitolisant en modafinil en heeft daardoor ook een positieve invloed op de nachtelijke slaap. De keuze voor de best passende therapie voor de individuele patiënt, is aan de arts.

### 5.2 Nieuw advies

Bij narcolepsie waarbij slaperigheid overdag op de voorgrond staat worden pitolisant, modafinil en solriamfetol geadviseerd. Deze geneesmiddelen hebben verschillende werkingsmechanismen. Wanneer kataplexie op de voorgrond staat is natriumoxybaat de eerste keuze. Pitolisant is zowel werkzaam op de slaperigheid overdag als op de kataplexie en kan dus ook worden voorgeschreven bij kataplexie. Natriumoxybaat heeft ook een positieve invloed op de nachtelijke slaap. De keuze voor de best passende therapie voor de individuele patiënt, is aan de arts.



## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in juli 2022 met de volgende zoektermen:

(Solriamfetol OR pitolisant OR modafinil) AND Narcolepsy met filters voor clinical trial en meta-analyse.



## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Thorpy, 2019 <sup>[13]</sup> Emsellem, 2020 <sup>[15]</sup> Dauvilliers, 2020 <sup>[14]</sup> TONES 2	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studie  FU: 12 weken	236	Patiënten van 18 tot 75 jaar met narcolepsie met of zonder kataplexie. Patiënten hadden een ESS score $\geq 10$ , sliepen minstens 6 uur per nacht en hadden een BMI tussen de 18 en 45 kg/m <sup>2</sup> .	Solriamfetol 75 mg 1 dd Solriamfetol 150 mg 1dd Solriamfetol 300 mg 1dd Placebo	ESS score, MWT, kwaliteit van leven (FOSQ-10 en EQ-VAS), veiligheid en bijwerkingen  Exploratief: aantal kataplexieaanvallen per week	
Dauvilliers, 2013 <sup>[17]</sup> HARMONY I	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo- en actieve behandeling gecontroleerde fase III studie  FU: 8 weken	94	Patiënten $\geq 18$ jaar met narcolepsie met of zonder kataplexie	Pitolisant 10-40 mg 1 dd Modafinil 100-400 mg 1dd Placebo	ESS score, MWT, aantal kataplexieaanvallen per week, kwaliteit van leven (EQ-VAS), veiligheid en bijwerkingen.	
Szakacs, 2017 <sup>[18]</sup> HARMONY-CTP	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studie  FU: 7 weken	105	Patiënten $\geq 18$ jaar met narcolepsie met kataplexie	Pitolisant 10-40 mg 1 dd Placebo	ESS score, MWT, aantal kataplexieaanvallen, veiligheid en bijwerkingen.	



Lehert, 2018	Netwerk meta-analyse	Patiënten uit 14 RCT's	Patiënten $\geq$ 18 jaar met narcolepsie met of zonder kataplexie.	Pitolisant, modafinil, armodafinil, amfetaminen, natriumoxybaat en natriumoxybaat + modafinil	ESS score, MWT, aantal kataplexieaanvallen per week, veiligheid en bijwerkingen.	
Ter ondersteuning: Malhotra, 2021 <sup>[22]</sup> TONES 5	Open-label, rollover, Fase III extensiestudie  FU: 50 weken + 2 weken withdrawal studie	226 (narcolepsie) 417 (obstructieve slaapapneu)	Patiënten die eerder meededen aan een fase II of fase III klinische studie met solriamfetol. Dit waren patiënten $\geq$ 18 jaar met narcolepsie (met of zonder kataplexie) of obstructieve slaapapneu.	Solriamfetol 75-300mg 1dd	ESS score, veiligheid en bijwerkingen	
Ter ondersteuning: Dauvilliers, 2019 <sup>[23]</sup> HARMONY III	Open-label, rollover, Fase III extensiestudie  FU: 12 maanden	102	Patiënten die eerder meededen aan een fase II of fase III klinische studie met pitolisant bij narcolepsie. Dit waren patiënten $\geq$ 18 jaar met narcolepsie (met of zonder kataplexie)	Pitolisant 5-40 mg 1 dd	ESS score, veiligheid en bijwerkingen	

## Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Meskill, 2022 <sup>[25]</sup>	Meta-analyse van RCT's met pitolisant. De vergelijking met solriamfetol ontbreekt in deze meta-analyse.
Watson, 2022 <sup>[26]</sup>	Meta-analyse van RCT's met pitolisant. De vergelijking met solriamfetol ontbreekt in deze meta-analyse.
Rosenberg, 2022 <sup>[27]</sup>	Meta-analyse van RCT's met solriamfetol bij narcolepsie en obstructieve slaapapneu. De vergelijking met pitolisant en modafinil ontbreekt. Deze studie onderzocht enkel de bijwerkingen en er werden zowel studies voor narcolepsie en obstructieve slaapapneu geïnccludeerd.
Maski, 2021 <sup>[28]</sup>	Meta-analyse met alle geneesmiddelen die gebruikt worden voor narcolepsie. De verandering t.o.v. de baselinewaarde voor de ESS score en de MWT ontbraken voor zowel pitolisant als modafinil. Daarnaast werden de resultaten van alle drie de doseringen solriamfetol gepoold.
Wang, 2021 <sup>[29]</sup>	Meta-analyse van RCT's met pitolisant bij narcolepsie en obstructieve slaapapneu. De vergelijking met solriamfetol ontbreekt. De data voor patiënten met narcolepsie en patiënten met obstructieve slaapapneu werd gepoold. Om deze redenen is deze meta-analyse geëxcludeerd.
Wang, 2021(2) <sup>[30]</sup>	Meta-analyse van RCT's met solriamfetol bij narcolepsie en obstructieve slaapapneu. De vergelijking met pitolisant en modafinil ontbreekt. De data voor patiënten met narcolepsie en patiënten met obstructieve slaapapneu werd gepoold. Om deze redenen is deze meta-analyse geëxcludeerd.
Subedi, 2020 <sup>[31]</sup>	Meta-analyse van gerandomiseerde studies met solriamfetol bij narcolepsie en obstructieve slaapapneu. De vergelijking met solriamfetol ontbreekt. De data voor patiënten met narcolepsie en patiënten met obstructieve slaapapneu werd gepoold. Om deze redenen is deze meta-analyse geëxcludeerd.
Ruoff, 2016 <sup>[32]</sup> en Ruof, 2017 <sup>[32]</sup>	Voldoet niet aan de PICO. Dit betreft een fase 2B studie van solriamfetol.
Bogan, 2014 <sup>[33]</sup> en Ruof, 2017 <sup>[32]</sup>	Voldoet niet aan de PICO. Dit betreft een fase 2 proof-of-concept studie.
Golicki, 2010 <sup>[34]</sup>	Meta-analyse van gerandomiseerde studies met modafinil. De vergelijking met pitolisant en solriamfetol ontbreekt. Daarnaast zijn er recentere meta-analyses beschikbaar. Om deze redenen is deze meta-analyse geëxcludeerd.
Kollb-Sielecka, 2016 HARMONY-IBIS <sup>[35]</sup>	Voldoet niet aan de PICO. Er werd in deze fase 3 studie een suboptimale dosering van pitolisant gebruikt.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag en het verbeteren van de mate van het wakker-zijn bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie) | 15 november 2022

## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA <sup>[1]</sup>	2020	Samenvatting van de productkenmerken solriamfetol (Sunosi®)
EMA <sup>[19]</sup>	2020	European Public Assessment Report (EPAR) solriamfetol
EMA <sup>[20]</sup>	2020	Samenvatting van de productkenmerken pitolisant (Wakix®)
EMA <sup>[21]</sup>	2016	European Public Assessment Report (EPAR) pitolisant
CBG <sup>[24]</sup>	2021	Samenvatting van de productkenmerken modafinil (Modiodal®)
EAN, ESRS en EU-NN <sup>[4]</sup>	2021	European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children
ZINL <sup>[2]</sup>	2019	Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Wakix®) bij de behandeling van narcolepsie met en zonder kataplexie

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag en het verbeteren van de mate van het wakker-zijn bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie) | 15 november 2022

## Bijlage 5: Risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
HARMONY CTP	+	+	+	+	+	+	+
HARMONY I	+	+	+	+	●	+	+
TONES 2	+	+	+	+	●	+	+

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag en het verbeteren van de mate van het wakker-zijn bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie) | 15 november 2022

## Literatuur

1. EMA. SmPC Sunosi. 2020. Geraadpleegd op 20-07-2022 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunosi-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunosi-epar-product-information_nl.pdf).
2. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Wakix®) bij de behandeling van narcolepsie met en zonder kataplexie. 2019.
3. NVN, NHG and VSOP. Huisartsenbrochure Narcolepsie. 2011. Geraadpleegd op 12-07-2022 via [https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg\\_org/uploads/huisartsenbrochure\\_narcolepsie.pdf](https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/huisartsenbrochure_narcolepsie.pdf).
4. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol* 2021; 28: 2815-30.
5. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014; 146: 1387-94.
6. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1035-48.
7. Kallweit U, Schmidt M and Bassetti CL. Patient-Reported Measures of Narcolepsy: The Need for Better Assessment. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 737-44.
8. Thorpy MJ and Dauvilliers Y. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. *Sleep Med* 2015; 16: 9-18.
9. CVZ. CFH-rapport gamma hydroxyboterzuur (Xyrem®). 2006. Geraadpleegd op 20-07-2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2006/03/09/gamma-hydroxyboterzuur-xyrem-bij-kataplexie-bij-narcolepsie>.
10. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 2000; 9: 5-11.
11. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-5.
12. Sangal RB, Mitler MM and Sangal JM. Subjective sleepiness ratings (Epworth sleepiness scale) do not reflect the same parameter of sleepiness as objective sleepiness (maintenance of wakefulness test) in patients with narcolepsy. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 2131-5.
13. Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol* 2019; 85: 359-70.
14. Dauvilliers Y, Shapiro C, Mayer G, et al. Solriamfetol for the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Participants with Narcolepsy with and without Cataplexy: Subgroup Analysis of Efficacy and Safety Data by Cataplexy Status in a Randomized Controlled Trial. *CNS Drugs* 2020; 34: 773-84.
15. Emsellem HA, Thorpy MJ, Lammers GJ, et al. Measures of functional outcomes, work productivity, and quality of life from a randomized, phase 3 study of solriamfetol in participants with narcolepsy. *Sleep Med* 2020; 67: 128-36.
16. Lehert P and Falissard B. Multiple treatment comparison in narcolepsy: a network meta-analysis. *Sleep* 2018; 41.
17. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 1068-75.
18. Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, et al. Safety and efficacy of pitolisant on



- cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 200-7.
19. EMA. European Public Assessment Report EPAR Sunosi. 2020. Geraadpleegd op 20-07-2022 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sunosi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sunosi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
  20. EMA. SmPC Wakix. 2020. Geraadpleegd op 20-7-2022 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/wakix-epar-all-authorised-presentations\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/wakix-epar-all-authorised-presentations_nl.pdf).
  21. EMA. European Public Assessment Report EPAR Wakix. 2016 Geraadpleegd op 20-07-2021 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wakix-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wakix-epar-public-assessment-report_en.pdf).
  22. Malhotra A, Shapiro C, Pepin JL, 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.
  23. Dauvilliers Y, Arnulf I, Szakacs Z, et al. Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study. *Sleep* 2019; 42.
  24. CBG. SmPC Modiodal. 2021. Geraadpleegd op 20-07-2022 via [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h18535\\_smpc.pdf](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h18535_smpc.pdf).
  25. Meskill GJ, Davis CW, Zarycranski D, et al. Clinical Impact of Pitolisant on Excessive Daytime Sleepiness and Cataplexy in Adults With Narcolepsy: An Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *CNS Drugs* 2022; 36: 61-9.
  26. Watson NF, Davis CW, Zarycranski D, et al. Time to Onset of Response to Pitolisant for the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness and Cataplexy in Patients With Narcolepsy: An Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *CNS Drugs* 2021; 35: 1303-15.
  27. Rosenberg R, Thorpy MJ, Dauvilliers Y, et al. Incidence and duration of common early-onset adverse events in randomized controlled trials of solriamfetol for treatment of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea and narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2022; 18: 235-44.
  28. Maski K, Trotti LM, Kotagal S, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med* 2021; 17: 1895-945.
  29. Wang J, Li X, Yang S, et al. Pitolisant versus placebo for excessive daytime sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: A meta-analysis from randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2021; 167: 105522.
  30. Wang J, Yang S, Li X, et al. Efficacy and safety of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: findings from randomized controlled trials. *Sleep Med* 2021; 79: 40-7.
  31. Subedi R, Singh R, Thakur RK, et al. Efficacy and safety of solriamfetol for excessive daytime sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sleep Med* 2020; 75: 510-21.
  32. Ruoff C, Bogan RK, Emsellem H, et al. Evaluation of the effect of JZP-110 in patients with narcolepsy assessed using the Maintenance of Wakefulness Test censored to 20 minutes. *Sleep Med* 2017; 35: 12-6.
  33. Bogan RK, Feldman N, Emsellem HA, et al. Effect of oral JZP-110 (ADX-N05) treatment on wakefulness and sleepiness in adults with narcolepsy. *Sleep Med* 2015; 16: 1102-8.
  34. Golicki D, Bala MM, Niewada M, et al. Modafinil for narcolepsy: systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit* 2010; 16: RA177-86.
  35. Kollb-Sielecka M, Demolis P, Emmerich J, et al. The European Medicines Agency review of pitolisant for treatment of narcolepsy: summary of the scientific assessment by the Committee for Medicinal Products for Human Use.

Sleep Med 2017; 33: 125-9.



Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 15 november 2022  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2021047333
Volgnummer	2022026529
Contactpersoon	mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. Wartenberg
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld | 15 november 2022

## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13**

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 15

2.3 Selectiecriteria 15

#### **3 Resultaten 17**

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 17

3.3 Gunstige effecten interventie 17

3.4 Ongunstige effecten 25

3.5 Ervaring 26

3.6 Toepasbaarheid 26

3.7 Gebruiksgemak 27

#### **4 Eindbeoordeling 29**

4.1 Bespreking relevante aspecten 29

4.2 Eindconclusie 30

#### **5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 31**

5.1 Oud advies 31

5.2 Nieuw advies 31

### **Bijlage 1: Zoekstrategie 33**

### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 35**

### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 37**

### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 39**

### **Bijlage 5: Risico op bias 41**

### **Literatuur 43**

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld | 15 november 2022

## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
AHI	Apneu Hypopneu Index
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CPAP	Continue positieve luchtwegdruk (continuous positive airway pressure)
EDS	Overmatige slaperigheid overdag (excessive daytime sleepiness)
EBM	Evidence Based Medicine
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
EQ-5D	Een gestandaardiseerde algemene vragenlijst voor het meten van de kwaliteit van leven.
EQ-VAS	Een gestandaardiseerde algemene vragenlijst voor het meten van de kwaliteit van leven.
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FOSQ-10	Een gestandaardiseerde ziekte-specifieke vragenlijst voor het meten van de kwaliteit van leven (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire)
FU	Follow up
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MD	Gemiddeld verschil (mean difference)
MRA	Mandibulair Repositie Apparaat
MWT	Maintenance of Wakefulness Test
NHS	Nervus hypoglossusstimulatie
NMA	Netwerk meta-analyse
ODI	Oxygen Desaturation Index
OSA	Obstructieve slaapapneu
PAP	Positieve luchtwegdruk (positive airway pressure)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (standardized mean difference)
SPT	Slaappositietraining
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken





## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie. Solriamfetol is daarbij vergeleken met de standaardbehandeling op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De behandeling met solriamfetol bij OSA-patiënten is onderzocht in de dubbelblinde gerandomiseerde TONES 3 studie. In deze studie werd solriamfetol vergeleken met placebo. Op basis van de resultaten van de TONES 3 studie kan worden geconcludeerd dat solriamfetol in een dosering van 150 mg per dag een klinisch relevant effect heeft op het verminderen van EDS, het verlengen van de gemiddelde slaaplatentie en het verbeteren van de kwaliteit van leven. Voor de lagere doseringen werd geen klinisch relevant effect gevonden op de EDS en de kwaliteit van leven. Solriamfetol in een dosering van 75 mg/dag had wel een klinisch relevant effect op de gemiddelde slaaplatentie, maar de laagste dosering van solriamfetol (37,5 mg/dag) niet. In de studie kregen patiënten een vaste dosering en was het niet mogelijk om de dosis tussentijds aan te passen. In de dagelijkse praktijk zal de dosering van solriamfetol echter plaatsvinden op basis van klinische respons.

Solriamfetol heeft een gunstig veiligheidsprofiel en wordt goed getolereerd door patiënten. Ook waren er in de klinische studies maar weinig patiënten die de behandeling met solriamfetol staakten wegens ongunstige effecten.

Solriamfetol voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie ondanks optimale primaire OSA-therapie EDS blijft bestaan. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van standaardbehandeling. Behandeling van deze patiënten met solriamfetol kan worden overwogen mits andere oorzaken voor EDS door een medisch specialist-somnoloog zijn uitgesloten.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Medische Zorg en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van solriamfetol (Sunosi®).

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 15 augustus 2022.*

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld | 15 november 2022

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van solriamfetol bij overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam<sup>[1]</sup>:</i>	Solriamfetol (Sunosi®)
<i>Type toedieningsvorm<sup>[1]</sup>:</i>	Sunosi®: Filmomhulde tabletten 75 mg of 150 mg
<i>Geregistreerde indicatie<sup>[1]</sup>:</i>	Solriamfetol is geïndiceerd om de mate van het wakker-zijn te verbeteren en overmatige slaperigheid overdag (excessive daytime sleepiness, EDS) te verminderen bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) wiens EDS onvoldoende behandeld kon worden met primaire OSA-behandeling, zoals continue positieve luchtdruk (continuous positive airway pressure, CPAP), deze indicatie wordt beoordeeld in dit rapport. Daarnaast is solriamfetol ook geïndiceerd om de mate van het wakker-zijn te verbeteren en overmatige slaperigheid overdag te verminderen bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie).
<i>Claim van de registratiehouder<sup>[1]</sup>:</i>	Voor de behandeling van volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) wiens EDS onvoldoende behandeld kon worden met primaire OSA-behandeling, zoals continue positieve luchtdruk (CPAP) (rEDS-OSA) heeft solriamfetol een therapeutische meerwaarde.
<i>Doseringsadvies<sup>[1]</sup>:</i>	De aanbevolen startdosis is 37,5 mg eenmaal daags bij het ontwaken. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis getitreerd worden naar een hoger niveau door de dosis te verdubbelen met intervallen van ten minste 3 dagen, met een aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 150 mg eenmaal daags.
<i>Samenstelling<sup>[1]</sup>:</i>	Solriamfetol (Sunosi®): Elke filmomhulde tablet bevat solriamfetolhydrochloride, overeenkomend met 75 mg of 150 mg solriamfetol.
<i>Werkingsmechanisme<sup>[1]</sup>:</i>	Het mechanisme van solriamfetol om de mate van het wakker-zijn te verhogen bij patiënten met overmatige slaperigheid overdag geassocieerd met narcolepsie of obstructieve slaapapneu is niet volledig bepaald. De werkzaamheid zou echter gemedieerd kunnen worden op basis van zijn werking als dopamine en norepinefrine (noradrenaline) heropnameremmer (DNRI).
<i>Bijzonderheden<sup>[1]</sup>:</i>	Het Zorginstituut heeft in 2022 pitolisant (Ozawade®) beoordeeld voor de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve

	slaapapneu bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie of die deze therapie niet tolereren. Pitolisant voldeed niet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor deze indicatie. <sup>[2]</sup>
--	--

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Obstructieve slaapapneu (OSA) is een slaap-gerelateerde ademhalingsstoornis waarbij frequente ademstilstanden (ademstops) het normale slaappatroon verstoren. Deze ademstops kunnen optreden doordat de spieren tijdens de slaap ontspannen waardoor de tong en zachte delen in de keel de ademhaling kunnen blokkeren. Er kan hierbij sprake zijn van een complete obstructie (apneu) of partiële obstructie (hypopneu) van de bovenste luchtweg. Door de ademstilstand daalt het zuurstofgehalte in het bloed. De ademhaling kan pas worden hervat na een ontwaakreactie ('arousal') waarbij de blokkade van de luchtweg wordt opgeheven en de normale ademhaling wordt hervat. Deze ademstops kunnen meerdere keren per nacht plaatsvinden. De mate waarin de slaap verstoord wordt, is afhankelijk van de frequentie en de duur van de ademstops. Deze verstoorde slaap kan ervoor zorgen dat het lichaam zich gedurende de nacht onvoldoende herstelt.<sup>[3, 4]</sup>

### 1.2.2 Symptomen en ernst

Het meest voorkomende symptoom van OSA is overmatige slaperigheid overdag ('*excessive daytime sleepiness*' (EDS)). Dit houdt in dat patiënten zich de hele dag door slaperig voelen en episodes van onbedwingbare slaap kennen. Daarnaast wordt EDS vaak geassocieerd met vermoeidheid, verminderde aandacht en alertheid, lethargie en prikkelbaarheid gedurende de dag. Deze symptomen verstoren het dagelijks functioneren van de patiënt en zijn van invloed op de kwaliteit van leven. Door de verminderde alertheid overdag hebben patiënten met OSA en EDS een grotere kans om betrokken te raken bij een verkeersongeval. Het verstoorde slaappatroon kan daarnaast ook zorgen voor een verstoring van de cardiovasculaire en metabole functies. Bovendien kan OSA ook een mogelijke risicofactor zijn voor hypertensie en cardiovasculaire morbiditeit.<sup>[3, 4]</sup>

De ernst van OSA kan sterk variëren en deze is afhankelijk van de frequentie van de ademstops en de mate van EDS.<sup>[4, 3]</sup>

### 1.2.3 Prevalentie en incidentie

De prevalentie van symptomatische OSA in de algemene populatie is onbekend. Er zijn geen cijfers bekend over het aantal bestaande gevallen en het aantal nieuwe gevallen van OSA in Nederland. In Zwitsers onderzoek werd een prevalentie van OSA gevonden bij 49,7% van de mannen en 23,4% van de vrouwen in een algemene populatie van volwassenen met een leeftijd tussen de 40 en 85 jaar. De prevalentie in Nederland wordt geschat tussen de 315.000 tot 500.000 patiënten. Hoogstwaarschijnlijk is hier sprake van een onderschatting en zijn er in Nederland meer patiënten met symptomatische OSA.<sup>[3]</sup>

OSA komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en komt ook vaak voor in combinatie met andere chronische aandoeningen, zoals hypertensie, stemmingsstoornissen, cognitieve disfunctie, coronaire hartziekte, hartfalen, atriumfibrilleren, beroerte en diabetes mellitus type 2. Obesitas is een risicofactor voor OSA.<sup>[3, 4]</sup>

### 1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De behandeling van OSA staat beschreven in de Nederlandse richtlijn obstructief

slaapapneu (OSA) bij volwassenen uit 2018. Er zijn verschillende behandelopties voor patiënten met OSA en deze worden in overleg met de patiënt ingezet. Het primaire doel van de behandeling van OSA is het verminderen van slaperigheidsklachten overdag, het verbeteren van kwaliteit van leven, het verlagen van de Apneu Hypopneu Index (AHI) en het verlagen van de Oxygen Desaturation Index (ODI). Hierbij worden therapieën als 'Continuous Positive Airway Pressure' (CPAP), Mandibulair Repositie Apparaat (MRA), slaappositietraining (SPT), KNO-ingrepen, kaakoperaties, nervus hypoglossusstimulatie (NHS) en (gecombineerde) leefstijlinterventies ingezet als primaire OSA-therapie. Op dit moment is er in de huidige richtlijn nog geen plaats voor de medicamenteuze behandeling van de EDS klachten.<sup>[4, 3]</sup>

De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij een plaats ziet voor solriamfetol bij patiënten die ondanks optimale OSA-therapie nog residuale EDS klachten ervaren. Hierbij ligt de nadruk op het feit dat de patiënten eerst zo optimaal mogelijk behandeld moeten worden met primaire OSA-therapie, alvorens solriamfetol kan worden voorgeschreven. Daarbij dient ook rekening te worden gehouden met het bevorderen van therapietrouw en het uitsluiten dan wel behandelen van andere relevante oorzaken van EDS zoals een slechte slaaphygiëne of stemmingsstoornissen. Solriamfetol is namelijk geen behandeling voor OSA, maar zorgt ervoor dat de klachten van EDS verminderen. Solriamfetol wordt daarom dan in principe ook alleen gecombineerd met primaire OSA-therapie. Daarom vindt de beroepsgroep dat solriamfetol enkel kan worden voorgeschreven door een medisch specialist-somnoloog. Ook stelt de beroepsgroep dat patiënten die primaire OSA-therapie weigeren in principe niet in aanmerking zouden moeten komen voor solriamfetol.

Op dit moment zijn er voor EDS bij volwassen OSA-patiënten die primaire OSA-therapie gebruiken nog geen andere medicamenteuze behandelingen beschikbaar<sup>[3]</sup>. Daarom zal in deze beoordeling solriamfetol vergeleken worden met placebo.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld | 15 november 2022

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van solriamfetol (Sunosi®) bij het verminderen van EDS en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met OSA bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie vergeleken met de standaardbehandeling?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Als aanvulling op de standaardbehandeling bij: Volwassen OSA-patiënten met EDS ondanks adequate primaire OSA-therapie
Interventie	Solriamfetol (1 maal per dag 37,5-150 mg)
Controle-interventie	Placebo
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epworth sleepiness scale (ESS) score</li> <li>• Maintenance of Wakefulness Test (MWT) of Oxford Sleep Resistance Test (OSLER-test)</li> <li>• Kwaliteit van leven (FOSQ-10, EQ-5D en SF-36)</li> </ul> <p>Ongunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten</li> <li>• Stakers als gevolg van ongunstige effecten</li> </ul>
Relevante follow-up duur	Voor de gunstige effecten is volgens de Nederlandse richtlijn obstructief slaapapneu (OSA) bij volwassenen <sup>[3]</sup> een follow-up duur van minstens 3 maanden vereist en voor de ongunstige effecten is volgens de EMA <sup>[5]</sup> een follow-up duur van minstens 12 maanden vereist.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde klinische studie (RCT) gewenst en haalbaar is.

#### 2.1.2

##### *Uitkomstmaten*

##### **Gunstige effecten**

##### Epworth sleepiness scale (ESS)

Volgens de CHMP richtlijn moet de effectiviteit van geneesmiddelen voor slaapstoornissen altijd worden bepaald met een subjectieve uitkomstmaat en een objectieve uitkomstmaat<sup>[6]</sup>. De ESS is de meest gebruikte subjectieve uitkomstmaat voor het meten van EDS bij OSA-patiënten en om deze reden beschouwt het Zorginstituut dit dan ook als een cruciale uitkomstmaat. De ESS is een eenvoudige vragenlijst om de mate van EDS te bepalen<sup>[7]</sup>. Deze vragenlijst wordt door de patiënt zelf ingevuld en is daarom subjectief. Er worden 8 vragen beantwoord en hieruit volgt een score van 0-24<sup>[7]</sup>. Een score van 0-10 wordt beschouwd als normaal, 9 tot 12 als milde, 13 tot 15 als matige en hoger dan 15 als ernstige slaperigheid.



Klinische relevantiegrens: De beroepsgroep heeft tijdens de beoordeling van pitolisant voor dezelfde indicatie aangegeven dat uit recente analyses blijkt dat een verschil van 2 punten als klinisch relevant kan worden beschouwd en dat dit ook is opgenomen in de Nederlandse richtlijn obstructief slaapapneu bij volwassenen<sup>[8, 9]</sup>. Het Zorginstituut hanteert om die reden een klinische relevantiegrens voor de ESS score van 2 punten verschil.

#### Maintenance of Wakefulness Test (MWT) en Oxford Sleep Resistance Test (OSLER-test)

De MWT en de OSLER test zijn objectieve testen om de mate van alertheid en EDS te bepalen.

Tijdens de MWT zit de patiënt in bed, rustend tegen kussens in een stille kamer met wat gedimd licht<sup>[10]</sup>. De patiënt krijgt de opdracht om zo lang mogelijk wakker te blijven<sup>[10]</sup>. Tijdens het onderzoek wordt een EEG van de hersenactiviteit gemaakt waaruit wordt bepaald na hoeveel minuten de patiënt in slaap gevallen is (gedefinieerd als 3 opeenvolgende periode van 30 seconden van fase 1 slaap of 30 seconde van slaapfase 2, 3 of 4 of rapid eye movement slaap)<sup>[10]</sup>. Er zijn twee varianten van de test, de MWT van 20 minuten (MWT20) en de MWT van 40 minuten (MWT40)<sup>[10]</sup>. De uitkomst van de MWT kan afhankelijk van de duur van de test variëren van 0 tot 20 of 40 minuten<sup>[10]</sup>. Een hogere score betekent dat de patiënten een betere slaaplantentie hadden en dus minder snel in slaap vielen tijdens de MWT.

Tijdens de OSLER-test wordt de patiënt gevraagd om wakker te blijven en om een knop aan te raken telkens wanneer er een zwak licht flitst<sup>[11-13]</sup>. Deze test bestaat uit 3 sessies van elk 40 minuten<sup>[13]</sup>. Elke drie seconden is er een lichtflits. De test wordt beëindigd als er zeven keer achtereenvolgend niet op de flits wordt gereageerd en vermoed wordt dat de patiënt 21 seconden had geslapen<sup>[11-13]</sup>. De uitkomst van de OSLER-test kan variëren van 0 tot 40 minuten. Een lagere score betekent dat de patiënt tijdens de test eerder in slaap is gevallen.

Aangezien in de CHMP-richtlijn naast een subjectieve test ook een objectieve test voor de klachten wordt aangeraden, wordt net als de ESS-score ook de MWT of de OSLER-test beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. De resultaten van deze test zijn objectief en in combinatie met de subjectieve ESS het meest volledig om de effectiviteit op EDS te meten.

Klinische relevantiegrens: niet vastgesteld

#### Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven wordt door het Zorginstituut beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. In de EQ-5D wordt de kwaliteit van leven beoordeeld aan de hand van vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). De EQ-VAS is een schaal waarop patiënten hun kwaliteit van leven scoren en is onderdeel van de EQ-5D-5L vragenlijst. De EQ-VAS score heeft een range van 0-100 waarbij een hogere score duidt op een betere kwaliteit van leven. Daarnaast is er ook een slaap-gerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst, de verkorte versie van Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ-10)<sup>[14]</sup>. De FOSQ-10 is de verkorte versie van de FOSQ-30 en is gevalideerd om de slaapgerelateerde kwaliteit van leven te meten bij patiënten met OSA. Deze vragenlijst bestaat uit 10 vragen en hieruit volgt een score van 5 tot 20. Een hogere score duidt op een betere kwaliteit van leven.

Klinische relevantiegrens: niet vastgesteld.

### **Ongunstige effecten**

De uitkomstmaten 'Incidentie ernstige studiemedicatie gerelateerde ongunstige effecten' en 'het percentage stakers wegens ongunstige effecten' zijn volgens het Zorginstituut cruciaal en wegen het zwaarste mee in de beoordeling van ongunstige effecten.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

## **2.2 Zoekstrategie**

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in juli 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over het effect van solriamfetol op het verminderen van EDS en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met OSA bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

## **2.3 Selectiecriteria**

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerde placebogecontroleerde studies van solriamfetol bij OSA-patiënten met residuale EDS ondanks optimale primaire OSA-therapie.

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Observationale studies.
- (Conference) Abstracts
- Verwijzingen naar studieregistraties
- Niet systematische reviews
- Case reports
- Niet gepubliceerde studies

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld | 15 november 2022

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 37 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. Daarnaast is er één open-label extensiestudie van solriamfetol toegevoegd als ondersteunend bewijs.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

### 3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

#### TONES 3<sup>[14-16]</sup>

TONES 3 is een dubbelblinde, multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studie. In deze studie werd de effectiviteit en veiligheid van solriamfetol vergeleken met placebo bij patiënten met obstructieve slaapapneu die primaire OSA-therapie gebruikten of gebruikten hadden (zoals PAP-therapie waaronder het veelgebruikte CPAP-therapie, een MRA of een chirurgische ingreep). Patiënten zonder primaire OSA-therapie, moesten in het verleden minimaal een maand primaire OSA-therapie gebruikt hebben. Patiënten moesten tenminste 18 jaar oud zijn en moesten een ESS score van minstens 10 punten hebben om in de studie geïnccludeerd te kunnen worden. Daarnaast werden patiënten geïnccludeerd als zij een gemiddelde slaaplatentie van 30 minuten of minder hadden in de MWT40 en een gemiddelde slaapduur hadden van minstens 6 uur per nacht.<sup>[14-16]</sup>

Patiënten werden random ingedeeld in 5 behandelarmen (solriamfetol 37,5 mg, 75mg, 150 mg, 300mg en placebo) (verhouding 1:1:2:2:2). Patiënten die werden ingedeeld in de 150mg of 300mg groep hadden een opbouwschema waarin de dosering in drie dagen geleidelijk werd verhoogd. Patiënten bleven naast solriamfetol hun primaire OSA-therapie gebruiken. De behandelduur in de TONES 3 studie was 12 weken. Aangezien de maximale dosering van solriamfetol 150 mg per dag is, zullen de resultaten voor de 300mg groep in dit rapport niet worden besproken.<sup>[14-16]</sup>

De primaire uitkomstmaten waren de verandering in de ESS-score en de verandering in de MWT40 gemiddelde slaaplatentie ten opzichte van de baseline. De verandering in kwaliteit van leven (EQ-5D, EQ-VAS, SF-36 en FOSQ-10) en de veiligheid waren secundaire uitkomstmaten in deze studie. Ook werd er een subgroepanalyse uitgevoerd waarbij gekeken werd naar de verschillen in effectiviteit voor therapietrouwe (70% of meer van de nachten adequaat primaire OSA-therapie gebruikt) en therapieontrouwe patiënten (minder dan 70% van de nachten adequaat primaire OSA-therapie gebruikt). Voor PAP-therapie werd een adequate therapie gedefinieerd als minstens 4 uur PAP-therapie per nacht.<sup>[14-16]</sup>

### 3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 5.

### Epworth sleepiness scale (ESS) score

In de TONES 3 studie was de verandering in de ESS score ten opzichte van de baselinewaarde na 12 weken -5,1 punten (95% BI: -6,38;-3,82) voor de solriamfetol 37,5 mg groep (n=56), -5,0 punten (95% BI: -6,24;-3,76) voor de solriamfetol 75 mg groep (n=58), -7,7 punten (95% BI: -8,57;-6,83) voor de solriamfetol 150 mg groep (n=116) en -3,3 punten (95% BI: -4,19;-2,41) voor de placebogroep (n=114)<sup>[15]</sup>. Het gemiddeld verschil (MD) (tabel 2) ten opzichte van placebo was -1,9 punten (95% BI: -3,4;-0,3) voor solriamfetol 37,5 mg -1,7 punten (95% BI: -3,2;-0,2) voor solriamfetol 75 mg en -4,5 punten (95% BI: -5,7;-3,2) voor solriamfetol 150 mg<sup>[15]</sup>. Het verschil vergeleken met placebo was groter dan 3 punten voor solriamfetol 150 mg, maar niet voor solriamfetol in een dosering van 75 mg of lager. In de TONES 3 studie werd er alleen voor de hogere doseringen van solriamfetol ( $\geq 150$  mg/dag) een klinisch relevante verlaging van de ESS score gevonden. Voor de lagere doseringen (37,5 mg/dag en 75 mg/dag) werd er geen klinisch relevant effect op de ESS score gevonden.

### Maintenance of wakefulness test (MWT)

In de TONES 3 studie was de gemiddelde slaaplantentie in de MWT40 test ten opzichte van de baselinewaarde na 12 weken gemiddeld +4,74 minuten (95% BI: 1,90;7,58) in de solriamfetol 37,5 mg groep (n=56), +9,08 minuten (95% BI: 6,36;11,80) voor de solriamfetol 75 mg groep (n=58), +10,96 minuten (95% BI: 9,03;12,89) voor de solriamfetol 150 mg groep (n=116) en +0,21 minuten (95% BI: -1,77;2,19) voor de placebogroep (n=114)<sup>[15]</sup>. Voor de gemiddelde slaaplantentie werd door het Zorginstituut een SMD ten opzichte van placebo berekend van 0,42 (95% BI: 0,10;0,75) voor solriamfetol 37,5 mg, 0,84 (95% BI: 0,51;1,17) voor solriamfetol 75 mg en 1,01 (95% BI: 0,74;1,29) voor solriamfetol 150 mg. Voor de laagste dosering (37,5 mg/dag) werd er dus geen klinisch relevant effect op de MWT gevonden (default klinische relevantiegrens voor de SMD van 0,5). Concluderend zorgde solriamfetol in een dosering van 75 mg/dag of hoger in de TONES 3 studie bij volwassenen patiënten met OSA voor een klinisch relevante verlenging van de gemiddelde slaaplantentie.

### Kwaliteit van leven

In de TONES 3 studie werd de kwaliteit van leven bepaald aan de hand van de EQ-5D vragenlijst en de FOSQ-10 vragenlijst (Tabel 2)<sup>[14]</sup>. Na 12 weken was het verschil in EQ-VAS score ten opzichte van de baseline 3,4 punten hoger in de solriamfetol 37,5 mg groep, 4,0 punten hoger in de solriamfetol 75 mg groep, 4,9 punten hoger in de solriamfetol 150 mg groep en 2,4 punten hoger in de placebogroep<sup>[14]</sup>. Voor geen van de behandelarmen in de TONES 3 studie werd er voor de EQ-VAS score een significant verschil in effect gevonden ten opzichte van placebo. Vanwege het ontbreken van een gerapporteerde SD of SE voor de verschillende behandelgroepen in de TONES 3 studie was het niet mogelijk om een SMD te berekenen voor de EQ-VAS score.

Voor de FOSQ-10 totaal score was het verschil ten opzichte van de baseline 2,0 punten hoger (95% BI 1,40;2,60) in de solriamfetol 37,5mg groep, 2,5 punten hoger (95% BI: 1,90;3,10) in de solriamfetol 75 mg groep, 3,0 punten hoger (95% BI 2,60;3,40) in de solriamfetol 150 mg groep en 1,7 punten hoger (95% BI: 1,30;2,10) in de placebogroep<sup>[14]</sup>. De door het Zorginstituut berekende SMD was 0,14 (95% BI: -0,18;0,46) voor solriamfetol 37,5 mg, 0,36 (95% BI: 0,05;0,68) voor solriamfetol 75 mg en 0,60 (95% BI: 0,34;0,87) voor solriamfetol 150mg. Net als bij de ESS score werd enkel voor de hogere doseringen ( $\geq 150$  mg/dag) een klinisch relevante verbetering gevonden van de FOSQ-10 score. Er was wel een statistisch significante verbetering van de FOSQ-10 score voor solriamfetol 75 mg,

maar dit verschil was niet klinisch relevant.

Voor de EQ-VAS score was het verschil ten opzichte van placebo niet klinisch relevant en niet statistisch significant. Voor de slaap-gerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst (FOSQ-10) werd er voor de hogere doseringen ( $\geq 150$  mg/dag) vergeleken met placebo wel een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven gevonden. Ook werd er voor de dosering van 75mg/dag een significante verbetering gevonden voor de FOSQ-10 score, maar deze verbetering was niet klinisch relevant.

### 3.3.1

#### *Overige overwegingen*

##### **Lange termijn effectiviteit van solriamfetol (TONES 5)**

Voor solriamfetol werd er ook een lange termijn open-label extensiestudie (TONES 5) uitgevoerd waarbij alle patiënten gedurende een langere periode behandeld werden met solriamfetol. Aan de TONES 5 studie konden patiënten deelnemen die eerder een fase II of fase III klinische studie met solriamfetol hadden voltooid<sup>[17]</sup>. Alle patiënten die deelnamen aan de extensiestudies werden overgezet op solriamfetol<sup>[17]</sup>. Daarnaast konden de dosering van solriamfetol in de eerste twee weken nog worden aangepast<sup>[17]</sup>. Na deze eerste twee weken gebruikten de patiënten gedurende de rest van het verloop van de studie dezelfde dosering<sup>[17]</sup>. De dosering van solriamfetol bedroeg minimaal 37,5 mg/dag en maximaal 300 mg/dag<sup>[17]</sup>. De TONES 5 studie had een maximale behandelduur van 50 weken. Uit de gegevens van de TONES 5 studie blijkt dat al na ongeveer 2 weken een klinisch relevante verbetering wordt gezien op de ESS score<sup>[17]</sup>. Deze verbetering neemt vervolgens volgende 3-6 maanden nog met enige mate toe en blijft gedurende de gehele vervolgdur van de studie vrijwel gelijk<sup>[17]</sup>. Hiermee wordt aangetoond dat het positieve effect van solriamfetol op de ESS score die werd gezien in de kortdurende RCT ook behouden blijft op de lange termijn.

##### **Overeenkomst met de Nederlandse populatie OSA-patiënten**

De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij vooral een plaats voor solriamfetol ziet bij patiënten die ondanks een optimale OSA-behandeling last houden van EDS. Zij geven nadrukkelijk aan dat het belangrijkste doel van de behandeling moet zijn om OSA te verminderen. De vermindering van OSA zal er dan voor zorgen dat patiënten een betere nachtrust krijgen en dus minder last houden van EDS<sup>[3]</sup>.

In de TONES 3 studie werden zowel patiënten geïncludeerd die primaire OSA-therapie gebruikten als patiënten die in het verleden primaire OSA-therapie geprobeerd hadden<sup>[16]</sup>. In de studie hoefden de patiënten zich niet te houden aan een bepaald protocol voor de primaire OSA-therapie. Hierdoor hadden niet alle patiënten in de studie de meest optimale OSA-behandeling alvorens zij startten met solriamfetol<sup>[15]</sup>. In de studie werd echter wel vooraf bepaald of patiënten wel of niet therapietrouw waren aan hun primaire OSA-behandeling<sup>[15]</sup>. Therapietrouw werd gedefinieerd als 70% of meer van de nachten adequate primaire OSA-therapie gebruikt en voor PAP-therapie werd adequate therapie gedefinieerd als minstens 4 uur PAP-therapie per nacht<sup>[16]</sup>. Dit komt overeen met de Nederlandse richtlijn. In de Nederlandse richtlijn wordt er namelijk gestreefd naar 6 uur CPAP-therapie per nacht en in dezelfde richtlijn wordt therapietrouw gedefinieerd als het gebruik van minstens 4 uur CPAP-therapie gedurende ten minste 5 nachten per week<sup>[3]</sup>. Uit de studie gegevens van de TONES 3 studie blijkt dat patiënten in alle behandelarmen gemiddeld 6 uur per nacht CPAP-therapie gebruikten<sup>[16]</sup>.

De Nederlandse beroepsgroep heeft ten tijde van de beoordeling van pitolisant voor deze indicatie aangegeven dat OSA-patiënten eerst zo optimaal mogelijk behandeld moeten worden met primaire OSA-therapie alvorens zij starten met solriamfetol.

Om die reden zou in principe bij de beoordeling van dit geneesmiddel enkel gebruik gemaakt moeten worden van data bij therapietrouwe patiënten. In de TONES 3 studie werd er al bij het onderzoeksprotocol rekening gehouden met een subgroepanalyse om te kijken naar eventuele verschillen in effectiviteit tussen primaire OSA-therapietrouwe en therapieontrouwe patiënten<sup>[16]</sup>. Het merendeel van de patiënten in de algehele studiepoppulatie van de TONES 3 studie was therapietrouw (70,6%) en gebruikte PAP-therapie (92,4%)<sup>[16]</sup>. Het effect van solriamfetol op de ESS-score, de gemiddelde slaaplatentie (MWT) en de kwaliteit van leven bij therapietrouwe patiënten is ongeveer gelijk aan het effect dat gezien werd voor de totale onderzoeksppulatie (Tabel 3)<sup>[16]</sup>. Daarnaast waren er geen statistisch significante verschillen in effectiviteit tussen therapietrouwe en therapieontrouwe patiënten<sup>[16]</sup>. Aangezien het merendeel van de patiënten in de studie therapietrouw was en er geen klinisch relevant verschil in effect was op de ESS score, de gemiddelde slaaplatentie en de FOSQ-10 score tussen de algehele populatie en de therapietrouwe patiënten is er geen reden om aan te nemen dat de data van de gehele populatie niet representatief is voor deze specifieke subgroep.

In de TONES 3 studie werd een deel van de patiënten met morbide obesitas (BMI > 45 kg/m<sup>2</sup>) uitgesloten van deelname aan het onderzoek<sup>[15]</sup>. Patiënten met obesitas hebben echter wel een grotere kans op OSA<sup>[3]</sup>. Daarom is het aannemelijk dat ook patiënten met morbide obesitas in Nederland behandeld zullen worden met solriamfetol ondanks het feit dat er geen gegevens bekend zijn over de effectiviteit bij deze patiëntengroep. De beroepsgroep heeft bij de eerdere beoordeling van pitolisant bij dezelfde indicatie aangegeven dat het klopt dat patiënten met morbide obesitas niet worden meegenomen in studies zoals destijds de HAROSA I studie van pitolisant, maar dat dit maar een klein deel van de OSA-populatie betreft. Daarbij gaf de beroepsgroep destijds aan dat ze zich erin zouden kunnen vinden om patiënten met morbide obesitas voorlopig uit te sluiten voor vergoeding van een geneesmiddel zoals pitolisant en deze patiënten eerst in het kader van onderzoek met een dergelijk geneesmiddel te behandelen. Daarbij is het echter wel de vraag of solriamfetol toegepast zou moeten worden bij patiënten met morbide obesitas vanwege het hogere cardiovasculaire risico bij deze patiëntengroep. Het gebruik van solriamfetol is namelijk gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige hart- en vaatziekten vanwege het feit dat solriamfetol de bloeddruk kan verhogen en daarmee zorgt voor een verhoogd risico op een cardiovasculair event.

Op basis van de gegevens uit de TONES 3 studie en de onderbouwing van de beroepsgroep bij de recente beoordeling van pitolisant is het aannemelijk dat de patiëntenpopulatie in de TONES 3 studie representatief is voor de Nederlandse patiëntenpopulatie. Het is hierbij wel de vraag of patiënten met morbide obesitas überhaupt behandeld zouden moeten worden met solriamfetol vanwege het gebrek aan bewijs en het grotere cardiovasculaire risico voor deze specifieke groep.

### **Beperkingen in studieopzet TONES 3 studie**

In de TONES 3 studie was het niet toegestaan om de dosering van solriamfetol te verhogen of te verlagen<sup>[5]</sup>. Om die reden kan het voorkomen dat een deel van de patiënten in de behandelgroepen onderbehandeld of overbehandeld werd met solriamfetol<sup>[5]</sup>. In de dagelijkse praktijk zal daarentegen de dosering van solriamfetol op basis van klinische respons worden verhoogd of verlaagd<sup>[5]</sup>. Hierdoor zijn de resultaten uit het onderzoek niet geheel representatief voor de behandeling met solriamfetol in de dagelijkse praktijk<sup>[5]</sup>. Ook was de studie niet gepowered om de effectiviteit te bepalen van de lagere doseringen (37,5 mg/dag en 75 mg/dag)<sup>[15]</sup>. De lagere doseringen werden in deze studie enkel gebruikt om te bepalen wat de minimale effectieve dosis was van solriamfetol bij OSA-patiënten.

Uit de aanvullende onderzoeksgegevens van de open-label extensiestudie, die vermeld staan in de EPAR, blijkt dat de meeste patiënten in de extensiestudie optitreeften naar de hogere doseringen van solriamfetol<sup>[5]</sup>. In de EPAR wordt vermeld dat 57,9% van de patiënten uit de TONES 5 studie gebruikte in de onderhoudsfase 300 mg solriamfetol per dag, 32,2% van de patiënten gebruikte 150 mg per dag en 10% van de patiënten gebruikte 75 mg per dag<sup>[5]</sup>. Hieruit blijkt dat het waarschijnlijker is dat er in de TONES 3 studie eerder sprake was van een onderdosering dan een overdosering<sup>[5]</sup>. Echter is niet bekend wat de exacte getallen zijn voor enkel de patiënten met OSA, aangezien de onderzoekspopulatie van de TONES 5 studie bestond uit zowel patiënten met OSA als patiënten met narcolepsie.



DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld | 15 november 2022

Tabel 2: Gunstige effecten van solriamfetol vergeleken met de placebo bij volwassen patiënten met OSA<sup>[14, 15]</sup>.

	<i>Solriamfetol 37,5 mg (n=56) vs. placebo (n=114)</i>	<i>Solriamfetol 75 mg (n=58) vs. placebo (n=114)</i>	<i>Solriamfetol 150 mg (n=116) vs. placebo (n=114)</i>
<i>primaire eindpunt</i>			
ESS (verandering t.o.v. de baseline)	MD: -1,9 (95% BI: -3,4;-0,3)	MD: -1,7 (95% BI: -3,2;-0,2)	MD: -4,5 (95% BI: -5,7;-3,2)
MWT (verandering t.o.v. de baseline)	MD: 4,53 (95% BI: 1,13;7,93) SMD: 0,42 (95% BI: 0,10;0,75)	MD: 8,87 (95% BI: 5,57;12,17) SMD: 0,84 (95% BI: 0,51;1,17)	MD: 10,75 (95% BI: 8,02;13,48) SMD: 1,01 (95% BI: 0,74;1,29)
<i>secundaire eindpunten</i>			
Kwaliteit van leven (EQ-VAS)*	MD: 1,0 (P>0,05)	MD: 1,6 (P>0,05)	MD: 2,5 (P>0,05)
Kwaliteit van leven (FOSQ-10)	MD: 0,30 (95% BI: -0,41;1,01) SMD: 0,14 (95% BI: -0,18;0,46)	MD: 0,80 (0,09;1,51) SMD: 0,36 (95% BI: 0,05;0,68)	MD: 1,30 (95% BI: 0,75;1,85) SMD: 0,60 (95% BI: 0,34;0,87)

\* Vanwege het ontbreken van een standaarddeviatie was het niet mogelijk om voor de EQ-VAS score een SMD te berekenen.

Tabel 3: Gunstige effecten van solriamfetol vergeleken met de placebo bij primaire OSA-therapietrouwe of -therapieontrouwe volwassen patiënten met OSA<sup>[16]</sup>.

	<i>Solriamfetol 37,5 mg vs. placebo</i>		<i>Solriamfetol 75 mg vs. placebo</i>		<i>Solriamfetol 150mg vs placebo</i>	
	<i>Therapietrouw (n=39)</i>	<i>Therapieontrouw (n=17)</i>	<i>Therapietrouw (n=42)</i>	<i>Therapieontrouw (n=16)</i>	<i>Therapietrouw (n=80)</i>	<i>Therapieontrouw (N=36)</i>
<i>primaire eindpunt</i>						
ESS (verandering t.o.v. de baseline)	MD: -2,4 (95% BI: -4,2;-0,5)	MD: -0,7 (95% BI: -3,5;2,1)	MD: -1,3 (95% BI: -3,1;0,5)	MD: -2,6 (95% BI: -5,4;0,1)	MD: -4,2 (95% BI: -5,7;-2,7)	MD: -5,0 (95% BI: -7,2;-2,9)
MWT (verandering t.o.v. de baseline)	MD: 4,8 (95% BI: 0,6;9,0)	MD: 3,7 (95% BI: -2,0;9,4)	MD: 8,4 (95% BI: 4,3;12,5)	MD: 9,9 (95% BI: 4,4;15,4)	MD: 10,2 (95% BI: 6,8;13,6)	MD: 11,9 (95% BI: 7,5;16,3)
<i>secundaire eindpunten</i>						
Kwaliteit van leven (FOSQ-10)*	MD: 0,5 (P>0,05)	MD: -0,2 (P>0,05)	MD: 0,9 (P>0,05)	MD: 0,6 (P>0,05)	MD: 1,2 (P<0,05)	MD: 1,8 (P<0,05)

\* Vanwege het ontbreken van een standaarddeviatie was het niet mogelijk om voor de FOSQ-10 score een SMD en een 95% betrouwbaarheidsinterval te berekenen voor de verschillende subgroepen in de subgroepanalyse van de TONES 3 studie.



### 3.4

#### Ongunstige effecten

De meest voorkomende ongunstige effecten en de ernstige ongunstige effecten genoemd in de SmPC van solriamfetol staan weergegeven in tabel 4. De meeste ongunstige effecten van solriamfetol zijn over het algemeen mild tot matig ernstig van aard<sup>[1]</sup>.

Tabel 4: Ongunstige effecten van solriamfetol bij patiënten met OSA die primaire OSA-therapie gebruiken.

solriamfetol <sup>[1]</sup>	
meest frequent	<p>Zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>): Hoofdpijn.</p> <p>Vaak (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>): Verminderde eetlust, angst, slapeloosheid, prikkelbaarheid, tandenknarsen, duizeligheid, hartkloppingen, hoesten, misselijkheid, diarree, droge mond, buikpijn, constipatie, braken, overmatig zweten, zich zenuwachtig voelen, borstongemak en verhoogde bloeddruk.</p>
ernstig	-

#### Incidentie ernstige (interventie-gerelateerde) ongunstige effecten

In de TONES 3 studie had geen van de patiënten uit de solriamfetol 37,5 mg groep, de solriamfetol 75 mg groep, de solriamfetol 150 mg groep en de placebogroep last van ernstige interventie-gerelateerde ongunstig effecten<sup>[15]</sup>. Er waren wel ernstige ongunstige effecten. In de studie hadden 2 (3,4%) patiënten in de solriamfetol 37,5 mg groep, geen van de patiënten in de solriamfetol 75 mg groep, 1 (0,9%) patiënt in de solriamfetol 150 mg groep en 2 (1,7%) patiënten in de placebogroep een ernstig ongunstig effect<sup>[15]</sup>. Aangezien er in alle behandelarmen geen interventie-gerelateerde ongunstige effecten waren, heeft het Zorginstituut besloten om gebruik te maken van de ernstige ongunstige effecten. Voor de ernstige ongunstige effecten werd door het Zorginstituut een RR ten opzichte van placebo berekend van 2,05 (95% BI: 0,30;14,20) voor solriamfetol 37,5 mg, 0,38 (95% BI: 0,02;7,81) voor solriamfetol 75 mg en 0,51 (95% BI: 0,05;5,83) voor solriamfetol 150 mg. Vanwege de brede betrouwbaarheidsintervallen is het onzeker of de behandeling met solriamfetol kan resulteren in een klinisch relevant effect op de kans op ernstige ongunstige effecten vergeleken met placebo.

#### Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de TONES 3 studie staakte 5,2% (3/58) van de patiënten in de solriamfetol 37,5 mg groep, 3,2% (2/62) van de patiënten in de solriamfetol 75 mg groep, 4,3% (5/117) van de patiënten in de solriamfetol 150 mg groep en 3,4% (4/119) van de patiënten in de placebogroep de behandeling wegens ongunstige effecten<sup>[15]</sup>. Het Zorginstituut heeft voor het percentage stakers wegens ongunstige effecten een RR ten opzichte van placebo berekend van 1,54 (95% BI: 0,36;6,65) voor solriamfetol 37,5 mg, 0,96 (95% BI: 0,18;5,09) voor solriamfetol 75 mg en 1,27 (95% BI: 0,35;4,62) voor solriamfetol 150 mg. Vanwege de brede betrouwbaarheidsintervallen is het onzeker of de behandeling met solriamfetol kan resulteren in een klinisch relevant effect op het aantal stakers wegens ongunstige effecten vergeleken met placebo.

#### 3.4.1

##### *Overige overwegingen*

#### **Lange termijn veiligheid van solriamfetol**

De follow-up duur van de TONES 3 studie voldeed niet aan de vereiste follow-up duur van ten minste 12 maanden die geadviseerd wordt door de EMA. Voor

solriamfetol is er een open-label extensiestudie (TONES 5) beschikbaar waarin patiënten gedurende een langere periode behandeld werden met solriamfetol<sup>[17]</sup>. In de TONES 5 studie hadden 21 (5,0%) OSA-patiënten die behandeld werden met solriamfetol een ernstig ongunstig effect. Het is onduidelijk of deze ernstige ongunstige effecten ook daadwerkelijk gerelateerd waren aan de behandeling met solriamfetol<sup>[17]</sup>. Daarnaast hadden 9 (2,15%) OSA-patiënten een (potentieel) cardiovasculair ernstig ongunstig effect<sup>[17]</sup>. Van deze ernstige ongunstige effecten waren er 2 patiënten die een interventie-gerelateerd cardiovasculair ernstig ongunstig effect hadden<sup>[17]</sup>. In de TONES 5 staakten 36 (8,6%) OSA-patiënten de behandeling als gevolg van een ongunstig effect<sup>[17]</sup>. Uit de extensiestudie blijkt dat ook op de lange termijn solriamfetol relatief veilig is en goed verdragen wordt door patiënten. Daarnaast werden er ook geen nieuwe veiligheidsrisico's voor solriamfetol geïdentificeerd.

### 3.5 Ervaring

De ervaring met solriamfetol is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Ervaring met solriamfetol

	<i>solriamfetol</i> <sup>[1]</sup>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2020)
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>	

### 3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC<sup>[1]</sup>.

#### *Contra-indicaties*

Solriamfetol is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een myocardinfarct in het afgelopen jaar, instabiele angina pectoris, ongecontroleerde hypertensie, ernstige hartritmestoornissen en/of andere ernstige hartproblemen en bij gelijktijdig gebruik van MAO-remmers.

#### *Specifieke groepen*

##### Ouderen

Voor solriamfetol zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik bij ouderen. Er wordt geadviseerd om de dosering van solriamfetol aan te passen bij ouderen met een nierfunctiestoornis.

##### Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van solriamfetol bij kinderen van 0 t/m 17 jaar.

##### Nierfunctiestoornis

Voor solriamfetol hoeft de dosering niet te worden aangepast bij patiënten met een milde nierfunctiestoornis. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis moet er gestart worden met een dosering van 37,5 mg per dag en is de maximale dagelijkse dosering 75 mg per dag. Voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is de maximale dosering van solriamfetol 37,5 mg per dag. Solriamfetol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een nierziekte in het eindstadium.

### Leverfunctiestoornis

Voor solriamfetol is er geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een leverfunctiestoornis aangezien het met name via de nieren wordt uitgescheiden.

### Kinderwens, zwangerschap en borstvoeding

Er wordt voor solriamfetol geadviseerd om dit geneesmiddel niet te gebruiken tijdens zwangerschap of borstvoeding. Daarnaast wordt geadviseerd om solriamfetol alleen voor te schrijven aan vrouwen die effectieve anticonceptie toepassen tot ten minste 21 dagen na stopzetten van de behandeling met solriamfetol.

### *Interacties*

Solriamfetol mag niet gelijktijdig worden toegediend met MAO-remmers of binnen 14 dagen na stopzetting van een behandeling met MAO-remmers, omdat dit het kans op hypertensie kan verhogen. Om die reden moet ook het gebruik van solriamfetol in combinatie met geneesmiddelen die de bloeddruk en hartslag verhogen worden gemonitord. Daarnaast kunnen geneesmiddelen die de dopamineconcentratie verhogen of die een directe binding aangaan met dopaminereceptoren de werkzaamheid van solriamfetol beïnvloeden.

### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Solriamfetol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis. Solriamfetol kan zorgen voor psychiatrische bijwerkingen zoals angst, slapeloosheid en prikkelbaarheid wat mogelijk de reeds bestaande symptomen bij patiënten met een psychiatrische aandoening kan verergeren. Bij aanhoudende klachten moet er overwogen worden om de dosering van solriamfetol te verlagen of om de behandeling met solriamfetol te stoppen.

Solriamfetol kan de systolische bloeddruk, de diastolische bloeddruk en de hartslag verhogen. Hierdoor is een verhoogde kans op ernstig cardiovasculaire events, waaronder beroerte, hartaanval en cardiovasculair overlijden vooral bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico. Om die reden is solriamfetol dan ook gecontra-indiceerd bij patiënten met een instabiele cardiovasculaire aandoening, ernstige hartritme stoornissen en andere ernstige hartproblemen.

Bij patiënten die solriamfetol gebruiken, kan mydriase optreden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogde oogdruk of risico op geslotenkamerhoekglaucoom.

Voor solriamfetol is er een onderzoek uitgevoerd naar de kans op misbruik. Uit dit onderzoek bleek dat solriamfetol een lichte verhoogde kans op misbruik had dan placebo, maar deze kans was vergelijkbaar met of lager dan voor fentermine, dat bekend staat als een zwak stimulerend middel. Om deze reden moet het gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van verslaving worden gecontroleerd op tekenen van verkeerd gebruik of misbruik van solriamfetol.

## **3.7**

### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van Solriamfetol is weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Gebruiksgemak van solriamfetol

	<i>solriamfetol</i> <sup>[1]</sup>
Toedieningswijze	Orale tablet
Toedieningsfrequentie	1 maal daags

Solriamfetol moet een maal daags worden ingenomen. De tabletten worden 's

morgens bij het ontbijt als één dosis ingenomen. De inname van solriamfetol minder dan 9 uur vóór het slapengaan dient te worden vermeden, aangezien dit de nachtelijke slaap kan beïnvloeden.

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit en veiligheid van solriamfetol bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu die primaire OSA-therapie gebruiken, is onderzocht in een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde fase III studie (TONES 3). In deze studie werd de effectiviteit en veiligheid van solriamfetol vergeleken met placebo en in de studie includeerde zowel patiënten die primaire OSA-therapie gebruikten als patiënten die in het verleden primaire OSA-therapie gebruikt hadden. Volgens het Zorginstituut moet de effectiviteit van geneesmiddelen voor slaapstoornissen worden bepaald aan de hand van zowel een subjectieve uitkomstmaat en een objectieve uitkomstmaat. In de TONES 3 studie zijn de subjectieve ESS-score en de objectieve MWT gebruikt om de mate van effect van de behandeling met pitolisant op de EDS te meten. Het Zorginstituut ziet de ESS score, de MWT en de kwaliteit van leven als cruciale uitkomstmaten in deze beoordeling.

Op basis van de resultaten van de TONES 3 studie kan worden geconcludeerd dat solriamfetol in een dosering van 150 mg per dag vergeleken met placebo zorgt voor een klinisch relevante verbetering van de ESS score en een klinisch relevante verlenging van de gemiddelde slaaplatentie (MWT). Solriamfetol in een dosering van 75 mg/dag zorgde voor een klinisch relevante verlenging van de gemiddelde slaaplatentie, maar had geen klinisch relevant effect op de ESS score. De laagste dosering van solriamfetol (37,5 mg/dag) had geen klinisch relevant effect op de ESS score en de gemiddelde slaaplatentie.

Voor de kwaliteit van leven is er enige onzekerheid of solriamfetol (in een dosering van 150 mg/dag) zorgt voor een klinische relevante verbetering of niet. Beide vragenlijsten laten wel een positief effect zien voor de kwaliteit van leven bij gebruik van solriamfetol vergeleken met placebo, maar voor de EQ-VAS score was dit verschil niet klinisch relevant. Bij de FOSQ-10 score werd er wel een klinisch relevante verbetering gevonden voor de hogere doseringen van solriamfetol ( $\geq 150$  mg/dag), maar niet voor solriamfetol in een dosering van 75 mg/dag of lager. In de publicatie van de TONES 3 studie komt dit ook naar voren en wordt er vermeld dat de generieke kwaliteit van leven vragenlijsten mogelijk niet sensitief en specifiek genoeg zijn om de kwaliteit van leven te kunnen meten bij patiënten met OSA. Dit komt doordat de generieke kwaliteit van leven vragenlijsten geen rekening houden met de aspecten van het dagelijks leven die door OSA en de daarmee samenhangende EDS worden beïnvloed. Daarom concludeert het Zorginstituut met enige zekerheid dat solriamfetol in een dosering van 150 mg/dag zorgt voor een klinische relevante verbetering van de kwaliteit van leven bij OSA-patiënten en dat solriamfetol in een dosering van 75 mg/dag of lager geen klinisch relevant effect heeft op de kwaliteit van leven.

Een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse liet zien dat er geen klinisch relevante verschillen in effectiviteit waren tussen patiënten die therapietrouw of therapieontrouw waren voor de primaire OSA-therapie. Om die reden kan er geconcludeerd worden dat de resultaten van de algehele onderzoekspopulatie representatief zijn voor OSA-patiënten die zo optimaal mogelijke primaire OSA-therapie gebruiken alvorens zij starten met solriamfetol.

De veiligheid van solriamfetol bij OSA-patiënten is gemeten in de TONES 3 studie. In deze studie was de incidentie van ernstige ongunstige effecten gering en



daarnaast waren er in beide behandelgroepen nauwelijks patiënten die de behandeling stakten wegens ongunstige effecten. Voor de ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten werd er geen klinisch relevant verschil gevonden tussen solriamfetol en placebo. Ook in de open-label extensiestudie waren er relatief weinig ernstige ongunstige effecten en ook hier bleef het aantal stakers gering. Om die reden kan er worden geconcludeerd dat goed getolereerd wordt door patiënten en relatief weinig ernstige ongunstige effecten veroorzaakt.

De ervaring met solriamfetol is op dit moment beperkt. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak zijn acceptabel

In de praktijk zal in tegenstelling tot de studie de dosering van solriamfetol worden opgehoogd op basis van klinische respons. Voor een deel van de patiënten zal een lagere dosering mogelijk al voldoende effectief zijn om de EDS te reduceren en een ESS score te bereiken van lager dan 10. Uit de extensiestudie blijkt daarnaast dat de meeste patiënten mogelijk uitkomen op een dosering van 150 mg/dag waarbij er wel een klinisch relevant effect is vastgesteld.

De beroepsgroep benadrukt dat het van belang is dat solriamfetol alleen voorgeschreven dient te worden door een medisch specialist-somnoloog.

## 4.2

### **Eindconclusie**

Solriamfetol voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie ondanks optimale primaire OSA-therapie EDS blijft bestaan. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van standaardbehandeling. Behandeling van deze patiënten met solriamfetol kan worden overwogen mits andere oorzaken voor EDS door een medisch specialist-somnoloog zijn uitgesloten.

## 5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

-

### 5.2 Nieuw advies

Solriamfetol kan worden gebruikt voor de behandeling van overmatige slaperigheid overdag bij patiënten met obstructieve slaapapneu met restklachten ondanks een optimale primaire OSA-therapie (CPAP, MRA, SPT etc.). Solriamfetol zorgt bij deze patiënten, indien deze wordt toegepast in een voldoende hoge dosering, voor vermindering van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en verlenging van de gemiddelde slaaplatentie. Behandeling van deze patiënten met solriamfetol heeft een meerwaarde en kan worden overwogen mits andere oorzaken voor EDS worden uitgesloten en de behandeling gecombineerd wordt met een primaire OSA-therapie.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld | 15 november 2022

## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in juli 2022 met de volgende zoektermen:

Solriamfetol AND 'Obstructive sleep apnea'

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld | 15 november 2022

## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Schweitzer, 2019 <sup>[15]</sup> Weaver, 2020 <sup>[14]</sup> Schweitzer, 2021 <sup>[16]</sup> TONES 3	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studie  FU: 12 weken	459	Patiënten van 18 tot 75 jaar met obstructieve slaapapneu die primaire OSA-therapie gebruikten of in het verleden gebruikt hebben. Patiënten hadden een ESS score $\geq 10$ , hadden een gemiddelde slaaplatentie in de MWT < 30 minuten, sliepen minstens 6 uur per nacht en hadden een BMI tussen de 18 en 45 kg/m <sup>2</sup> .	Solriamfetol 37,5 mg 1 dd (n=58) Solriamfetol 75 mg 1 dd (n=62) Solriamfetol 150 mg 1dd (n=117) Solriamfetol 300 mg 1dd (n=118) Placebo (n=119)	ESS score, MWT, kwaliteit van leven (FOSQ-10 en EQ-VAS), veiligheid en bijwerkingen	
Ter ondersteuning: Malhotra, 2021 <sup>[17]</sup> TONES 5	Open-label, rollover, Fase III extensiestudie  FU: 50 weken + 2 weken withdrawal studie	226 (narcolepsie) 417 (obstructieve slaapapneu)	Patiënten die eerder meededen aan een fase II of fase III klinische studie met solriamfetol. Dit waren patiënten $\geq 18$ jaar met narcolepsie (met of zonder kataplexie) of obstructieve slaapapneu.	Solriamfetol 75-300mg 1dd	ESS score, veiligheid en bijwerkingen	

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld | 15 november 2022

### Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Subedi, 2020 <sup>[18]</sup>	Meta-analyse van gerandomiseerde studies met solriamfetol bij narcolepsie en obstructieve slaapapneu. De data voor patiënten met narcolepsie en patiënten met obstructieve slaapapneu werd gepoold. Om deze reden is deze meta-analyse geëxcludeerd.
Rosenberg, 2022 <sup>[19]</sup>	Meta-analyse van RCT's met solriamfetol bij narcolepsie en obstructieve slaapapneu. Het betreft een meta-analyse naar veelvoorkomende bijwerkingen van solriamfetol. Deze meta-analyse bevat geen data over de relevante uitkomstmaten uit de PICO.
Wang, 2020 <sup>[20]</sup>	Meta-analyse van RCT's met solriamfetol bij obstructieve slaapapneu. Deze meta-analyse nam niet alleen fase 3 studies mee, maar ook fase 2 studies. Om die reden is deze meta-analyse geëxcludeerd.
Strollo, 2019 TONES 4 <sup>[21]</sup>	Dit is geen RCT, maar een gerandomiseerde dubbelblinde withdrawal studie. In de studie werden alle patiënten gedurende 4 weken behandeld met solriamfetol, waarna een deel van de patiënten stopte met de behandeling. Aangezien dit geen daadwerkelijk placebogecontroleerde studie betreft, werd deze studie geëxcludeerd.



DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld | 15 november 2022

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld | 15 november 2022

## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Jaar</b>	<b>Titel</b>
EMA <sup>[1]</sup>	2020	Samenvatting van de productkenmerken solriamfetol (Sunosi®)
EMA <sup>[5]</sup>	2020	European Public Assessment Report (EPAR) solriamfetol
NVALT/NVKNO <sup>[3]</sup>	2018	Richtlijn Obstructief slaapapneu (OSA) bij volwassenen

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld | 15 november 2022

## Bijlage 5: Risico op bias

TONES 3	+	+	+	+	+	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport solriamfetol (Sunosi®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld | 15 november 2022

## Literatuur

1. EMA. SmPC Sunosi. 2020. Geraadpleegd op 20-07-2022 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunosi-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunosi-epar-product-information_nl.pdf).
2. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport pitolisant (Ozawade®) bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) en het verbeteren van de alertheid bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie of die deze therapie niet tolereren. 2022. Geraadpleegd op 28-7-2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/05/10/gvs-advies-pitolisant-ozawade>.
3. NVALT and NVKNO. Richtlijn Obstructief slaapapneu bij volwassenen. 2018. Geraadpleegd op 25-11-2021 via [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osa\\_bij\\_volwassenen/startpagina\\_-\\_obstructief\\_slaapapneu\\_osa.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osa_bij_volwassenen/startpagina_-_obstructief_slaapapneu_osa.html).
4. ZIN. Zinnige Zorg - Verbetersignalement Obstructieve slaapapneu. 2021.
5. EMA. European Public Assessment Report EPAR Sunosi. 2020. Geraadpleegd op 20-07-2022 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sunosi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sunosi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
6. EMA. Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia. 2011. Geraadpleegd op 25-11-2021 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-medicinal-products-treatment-insomnia\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-medicinal-products-treatment-insomnia_en.pdf).
7. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-5.
8. Crook S, Sievi NA, Bloch KE, et al. Minimum important difference of the Epworth Sleepiness Scale in obstructive sleep apnoea: estimation from three randomised controlled trials. *Thorax* 2019; 74: 390-6.
9. Patel S, Kon SSC, Nolan CM, et al. The Epworth Sleepiness Scale: Minimum Clinically Important Difference in Obstructive Sleep Apnea. In: (eds). *The Epworth Sleepiness Scale: Minimum Clinically Important Difference in Obstructive Sleep Apnea*. 2018. 197: 961-3 pagina's.
10. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 2000; 9: 5-11.
11. Bennett LS, Stradling JR and Davies RJ. A behavioural test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 1997; 6: 142-5.
12. Alakuijala A, Maasilta P and Bachour A. The Oxford Sleep Resistance test (OSLER) and the Multiple Unprepared Reaction Time Test (MURT) detect vigilance modifications in sleep apnea patients. *J Clin Sleep Med* 2014; 10: 1075-82.
13. Priest B, Brichard C, Aubert G, et al. Microsleep during a simplified maintenance of wakefulness test. A validation study of the OSLER test. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1619-25.
14. Weaver TE, Drake CL, Benes H, et al. Effects of Solriamfetol on Quality-of-Life Measures from a 12-Week Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17: 998-1007.
15. Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, et al. Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1421-31.
16. Schweitzer PK, Mayer G, Rosenberg R, et al. Randomized Controlled Trial of

- Solriamfetol for Excessive Daytime Sleepiness in OSA: An Analysis of Subgroups Adherent or Nonadherent to OSA Treatment. *Chest* 2021; 160: 307-18.
17. Malhotra A, Shapiro C, Pepin JL, 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.
  18. Subedi R, Singh R, Thakur RK, et al. Efficacy and safety of solriamfetol for excessive daytime sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sleep Med* 2020; 75: 510-21.
  19. Rosenberg R, Thorpy MJ, Dauvilliers Y, et al. Incidence and duration of common early-onset adverse events in randomized controlled trials of solriamfetol for treatment of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea and narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2022; 18: 235-44.
  20. Wang J, Yang S, Li X, et al. Efficacy and safety of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: findings from randomized controlled trials. *Sleep Med* 2021; 79: 40-7.
  21. Strollo PJ, Jr., Hedner J, Collop N, et al. Solriamfetol for the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA: A Placebo-Controlled Randomized Withdrawal Study. *Chest* 2019; 155: 364-74.



Budgetimpactanalyse van solriamfetol (Sunosi®) voor het verbeteren van de mate van wakker-zijn bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie overmatige slaperigheid overdag niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 21 december 2022  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2021047333
Volgnummer	2022050678
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. dr. A. Geuzinge
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Jazz Pharmaceuticals



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—9
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse—11</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie—13</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—15</b>
<b>6</b>	<b>Bijlage—17</b>



## 1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als solriamfetol (Sunosi®) wordt opgenomen op lijst 1A van het GVS. Solriamfetol is geregistreerd voor twee indicaties. Uitgangspunten voor de budgetimpactanalyse (BIA) zijn het obstructieve slaapapneu (OSA) deel van de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

### 1.1 **Geregistreerde indicatie**

Solriamfetol (Sunosi®) is geïndiceerd om de mate van het wakker-zijn te verbeteren en overmatige slaperigheid overdag (excessive daytime sleepiness, EDS) te verminderen bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) wiens EDS onvoldoende behandeld kon worden met primaire OSA-behandeling, zoals continue positiedrukbeademing (continuous positive airway pressure, CPAP). Daarnaast is solriamfetol ook geïndiceerd om de mate van het wakker-zijn te verbeteren en overmatige slaperigheid overdag te verminderen bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie).

Deze BIA betreft alleen de eerstgenoemde indicatie: volwassen patiënten met OSA en EDS wiens EDS onvoldoende behandeld kon worden met primaire OSA-behandeling.

### 1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

Patiënten met OSA kunnen op verschillende manieren worden behandeld. Het type behandeling is afhankelijk van de klachten en van verschillende patiëntkarakteristieken.<sup>[1]</sup>

- Primaire OSA-behandeling: bij deze behandeling wordt er gebruik gemaakt van continuous positive airway pressure (CPAP) of een mandibulair repositie-apparaat (MRA).
- OSA-chirurgie: een operatie kan worden ingezet wanneer een primaire OSA-behandeling niet volstaat of in sommige gevallen al eerder in het behandeltraject. Er zijn verschillende soorten chirurgische ingrepen mogelijk.

In de richtlijn voor de behandeling van OSA staat ook de optie van positietherapie voor de behandeling van positieafhankelijk OSA beschreven.<sup>[1]</sup> Dit wordt gezien als een conservatieve therapie.

Ondanks de behandeling blijkt een deel van de patiënten residuele EDS (rEDS) te ervaren. Deze patiënten worden eerst nader onderzocht door een somnoloog om andere oorzaken van rEDS, zoals hypersomnie of depressie, uit te sluiten. Wanneer er geen andere oorzaken van rEDS zijn gevonden, dient de huidige OSA-behandeling geoptimaliseerd te worden. Er kunnen bijvoorbeeld aanpassingen aan de CPAP worden gedaan, de slaaphygiëne kan opnieuw worden geëvalueerd of er kan worden gekozen voor een combinatiebehandeling van een MRA en PT/CPAP.

Wanneer er daarna nog steeds sprake is van rEDS, zou behandeling met solriamfetol kunnen worden overwogen. Solriamfetol is een symptomatische behandeling van rEDS en zal als laatste stap in het behandelalgoritme worden ingezet.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Er zijn geen recente cijfers met betrekking tot de incidentie en prevalentie van OSA in Nederland beschikbaar. Om een inschatting te maken van het aantal patiënten dat in aanmerking komt, wordt in deze BIA gerekend met declaratiedata.

#### Primaire OSA-behandeling

Uit informatie van de GIPdatabank blijkt dat er in 2021 in totaal 246.400 patiënten een CPAP en 15.300 patiënten een MRA vergoed kregen, wat neerkomt op een totaal van 261.700 patiënten.<sup>[2]</sup> Een deel van de patiënten die met CPAP wordt behandeld, gebruikt dit voor de indicatie centrale slaapapneu (CSA) en niet voor OSA. Het is onbekend hoeveel patiënten dit precies zijn, maar omdat het aantal waarschijnlijk laag is, wordt er conservatief van uitgegaan dat alle patiënten die met CPAP worden behandeld, gediagnosticeerd zijn met OSA. Op basis van de gemiddelde stijging van 12% per jaar van het aantal gebruikers van CPAP en een MRA (in de periode van 2017-2021),<sup>[2]</sup> wordt in deze BIA aangenomen dat deze stijging de komende jaren voort blijft zetten.

Uit twee Franse studies bij patiënten die met CPAP behandeld werden, bleek dat na het objectief uitsluiten van andere oorzaken van EDS, 6% tot 9% rEDS ervaart.<sup>[3, 4]</sup> Het Zorginstituut neemt daarom aan dat ongeveer 7,5% van de CPAP-gebruikers rEDS ervaart. Aangezien CPAP de meest voorkomende primaire OSA-behandeling is, wordt er tevens geschat dat 7,5% van de patiënten die een andere primaire OSA-behandeling ontvangen, rEDS ervaart (zie **tabel 1** voor de aantallen).

#### OSA-chirurgie

Zoals in paragraaf 1.2 van deze BIA beschreven, kunnen patiënten ook een OSA-gerelateerde operatie ondergaan. Gemiddeld betreft dit 512 patiënten per jaar (zie bijlage voor de aantallen per jaar).<sup>[5]</sup> Het Zorginstituut verwacht dat het grootste deel van deze patiënten een primaire OSA-behandeling voorafgaand aan de operatie geprobeerd zal hebben. Om deze reden wordt er in deze BIA geen rekening gehouden met het kleine aantal patiënten wat zonder primaire therapie een OSA-gerelateerde operatie krijgt.

#### Totaal aantal patiënten in aanmerking

De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij een plaats ziet voor solriamfetol bij patiënten die ondanks optimale OSA-therapie nog residuale EDS klachten ervaren. Hierbij ligt de nadruk op het feit dat de patiënten eerst zo optimaal mogelijk behandeld moeten worden met primaire OSA-therapie, alvorens solriamfetol kan worden voorgeschreven. Daarbij dient ook rekening te worden gehouden met het bevorderen van therapietrouw en het uitsluiten dan wel behandelen van andere relevante oorzaken van EDS zoals een slechte slaaphygiëne of stemmingsstoornissen. Daarnaast kan solriamfetol alleen door een medisch specialist-somnoloog voorgeschreven worden. Solriamfetol is geen behandeling voor OSA, maar zorgt ervoor dat de klachten van EDS verminderen. Solriamfetol wordt daarom dan in principe ook alleen gecombineerd met primaire OSA-therapie. Wegens bovenstaande redenen zal waarschijnlijk maar een deel van de patiënten in aanmerking komen voor een solriamfetol. Het Zorginstituut verwacht dat dit ongeveer 30% van de patiënten met rEDS betreft.

#### Marktpenetratie

Het Zorginstituut verwacht dat de marktpenetratie 10% zal zijn in jaar 1, 20% in

jaar 2 en 30% in jaar 3. Het totale aantal patiënten dat naar schatting de komende jaren behandeld zal worden met solriamfetol is weergegeven in **tabel 1**.

**Tabel 1: Geschatte aantal volwassen patiënten met overmatige slaperigheid overdag (EDS) en obstructieve slaapapneu (OSA) dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met solriamfetol**

	<b>Jaar 1</b>	<b>Jaar 2</b>	<b>Jaar 3</b>
Aantal OSA-patiënten met primaire behandeling*	292.764	327.515	366.391
waarvan met rEDS (7,5%)	21.957	24.564	27.479
waarvan in aanmerking voor solriamfetol (30%)	6.587	7.369	8.244
Marktpenetratie	10%	20%	30%
<b>Totaal aantal patiënten dat jaarlijks van solriamfetol gebruik zal gaan maken</b>	<b>659</b>	<b>1.474</b>	<b>2.473</b>

\*met een stijging van 12% per jaar

## 2.2 Substitutie

Op dit moment zijn er voor EDS bij volwassen OSA-patiënten die primaire OSA-therapie gebruiken nog geen andere medicamenteuze behandelingen beschikbaar. Solriamfetol is geen behandeling voor OSA, maar zorgt ervoor dat de klachten van rEDS verminderen bij patiënten die optimaal worden behandeld voor OSA. Solriamfetol wordt daarom in principe ook alleen gecombineerd met primaire OSA-therapie. Solriamfetol substitueert dus geen (medicamenteuze) behandeling.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

Solriamfetol is in twee doseringen verkrijgbaar, namelijk 75 mg en 150 mg. De apotheekinkoopprijs (AIP) van 28 tabletten van 75 mg bedraagt €209,18. De AIP van 28 tabletten van 150 mg bedraagt €285,92. De aanbevolen startdosis is 37,5 mg eenmaal daags bij het ontwaken. Deze dosis kan worden bereikt door een tablet van 75 mg te halveren met behulp van de breukstreep. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis getitreerd worden naar een hoger niveau door de dosis te verdubbelen met intervallen van ten minste 3 dagen, waarbij een aanbevolen maximale dosis van 150 mg geldt. In de klinische registratiestudie van solriamfetol bij patiënten met OSA en EDS (de TONES 3 studie) werden de studiedeelnemers gerandomiseerd in groepen met verschillende doseringen (37,5 mg; 75 mg; 150 mg en 300 mg).<sup>[7]</sup> De lagere doseringen werden in deze studie enkel gebruikt om te bepalen wat de minimale effectieve dosis was van solriamfetol bij OSA-patiënten. Uit de aanvullende onderzoeksgegevens van de open-label extensiestudie, die vermeld staan in de EPAR, blijkt dat de meeste patiënten in de extensiestudie optitreeften naar de hogere doseringen van solriamfetol.<sup>[8]</sup> In de EPAR wordt vermeld dat 57,9% van de patiënten uit de TONES 5 studie de onderhoudsfase een dosis van 300 mg solriamfetol per dag gebruikte, 32,2% van de patiënten gebruikte 150 mg per dag en 10% van de patiënten gebruikte 75 mg per dag.<sup>[8]</sup> In deze BIA wordt uitgegaan dosering van 150 mg per dag, wat volgens de SmPC de maximale toegestane dosis is. Tijdens de klinische registratiestudie was 97,2% van de aanbevolen doses ingenomen door de studiedeelnemers.<sup>[7]</sup> In deze BIA wordt daarom uitgegaan van een therapietrouw van 97,2%. De noodzaak van voortzetten van de behandeling met solriamfetol moet periodiek beoordeeld worden. Er geldt



dus geen specifieke behandelduur. Het is ook niet bekend hoe lang patiënten solriamfetol in de praktijk zullen gaan gebruiken. Wegens het langdurige karakter van de aandoening neemt het Zorginstituut in deze BIA aan dat patiënten met rEDS solriamfetol chronisch zullen gebruiken. De totale kosten per patiënt per jaar komen op basis van bovenstaande aannames uit op €3.625,06 (zie **tabel 2**).

**Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van solriamfetol**

	<b>Base case analyse</b>
Startdosis per dag	150 mg
AIP per tablet	€10,21 (=€285,92/28)
Aantal benodigde tabletten per jaar	365
Therapietrouw	97,2%
Aantal ingenomen tabletten per jaar	355 (=365*97,2%)
Kosten per patiënt	€3.625,06 (=355*€10,21)

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Alle CPAP-gebruikers uit de GIP-databank zijn gediagnosticeerd met OSA.
- Het aantal OSA-patiënten stijgt met 12% per jaar.
- Het percentage patiënten met een primaire OSA-behandeling (CPAP of MRA) dat rEDS ervaart is 7,5%.
- 30% van de patiënten met rEDS komt in aanmerking voor solriamfetol.
- De marktpenetratie is 10% in het eerste, 20% in het tweede en 30% in het derde jaar.
- Er vindt geen substitutie van andere geneesmiddelen of behandelingen plaats.
- Er zal een dosis van 150 mg per dag gebruikt worden.
- Solriamfetol zal chronisch gebruikt worden.
- De therapietrouw van solriamfetol is 97,2%.



### 3 Budgetimpactanalyse

In tabel 3 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer solriamfetol aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor volwassen patiënten met rEDS en OSA.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. In het derde jaar bedraagt de budgetimpact €9,0 miljoen.

**Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van solriamfetol aan het behandelarsenaal voor obstructieve slaapapneu (OSA)**

	<b>Jaar 1</b>	<b>Jaar 2</b>	<b>Jaar 3</b>
Aantal OSA-patiënten dat in aanmerking komt	6.587	7.369	8.244
Marktpenetratie solriamfetol	10%	20%	30%
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks van solriamfetol gebruik zal gaan maken	659	1.474	2.473
<b>Totale budgetimpact solriamfetol</b>	<b>€2.388.913</b>	<b>€5.343.334</b>	<b>€8.964.766</b>



## 4 Conclusie

Rekening houdend met aannames omtrent het patiëntenaantal, de marktpenetratie en de gebruikte dosis zal opname op lijst 1A van het GVS van solriamfetol (Sunosi®) om de mate van het wakker-zijn te verbeteren en EDS te verminderen bij volwassen patiënten met OSA gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €9,0 miljoen. Naar verwachting zullen er 2.473 patiënten in het derde jaar na opname in het GVS gebruik gaan maken van solriamfetol. De kosten per behandeling per patiënt bedragen €3.625,06.



## 5 Referenties

1. NVALT / NVKNO. Obstructief slaapapneu (OSA) bij volwassenen. 2022. Geraadpleegd op 14 december 2022 via [https://richtlijnen database.nl/richtlijn/osa\\_bij\\_volwassenen/startpagina\\_-\\_obstructief\\_slaapapneu\\_osa.html](https://richtlijnen database.nl/richtlijn/osa_bij_volwassenen/startpagina_-_obstructief_slaapapneu_osa.html).
2. Zorginstituut Nederland. GIPdatabank - Aantal gebruikers 2017-2021, hulpmiddelencategorie I : Hulpmiddelen bij ademhalingsproblemen. 2022. Geraadpleegd op 12-12-2022 via [https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=h&label=00-totaal&tabel=B\\_01-basis&geg=gebr&item=I](https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=h&label=00-totaal&tabel=B_01-basis&geg=gebr&item=I).
3. Chapman JL, Serinel Y, Marshall NS, et al. Residual Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea After Continuous Positive Airway Pressure Optimization: Causes and Management. *Sleep Med Clin* 2016; 11: 353-63.
4. Pepin JL, Viot-Blanc V, Escourrou P, et al. Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. *Eur Respir J* 2009; 33: 1062-7.
5. Nederlandse Zorgautoriteit. DIS open data - Jaar 2021 - Specialisme 0302 Medisch specialisten, keel-, neus- en oorheelkund - Diagnose 59 OSAS. 2022. Geraadpleegd op via <https://opendisdata.nl/>.
6. Boyd SB, Walters AS, Song Y, et al. Comparative effectiveness of maxillomandibular advancement and uvulopalatopharyngoplasty for the treatment of moderate to severe obstructive sleep apnea. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71: 743-51.
7. Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, et al. Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1421-31.
8. EMA. European Public Assessment Report EPAR Sunosi. 2020. Geraadpleegd op via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sunosi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sunosi-epar-public-assessment-report_en.pdf).





## 6 Bijlage

**Tabel B1. Aantallen OSA-gerelateerde operaties**

	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>
Uvulopalatofaryngoplastiek (UPPP)	450	451	463	290	335
Pharyngoplastiek.	67	61	60	62*	61
Radiofrequente thermotherapie van de tongbasis (RFTB).	38	61	64	43	56
Totaal	555	573	587	395	452

\*Dit aantal ontbreekt en is daarom berekend op basis van het gemiddelde van alle andere jaren

Bron: DIS open data<sup>[5]</sup>

Gemiddeld aantal OSA-gerelateerde operaties per jaar:  $(555+573+587+395+452)/5=512$