

AGB-Pharma AB  
Spolegatan 16a, Lundsallhelgonafors  
222 20 LUND

**Deres ref.:** **Dato:** **Vår ref.:** **Saksbehandler:**  
28.04.2021 21/00222-3 Marthe Sunde, Ane Funderud

## REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 05-01-2021 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for melatonin (Melatonin AGB) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

### Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er melatonin (Melatonin AGB) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Barn og ungdom 6 - 17 år: Behandling av insomni ved ADHD, hvor søvnhygienetiltak ikke har vært tilstrekkelig.							
<u>Refusjonskoder:</u>							
Kode	Tekst	ICPC	Vilkår	Kode	Tekst	ICD	Vilkår
P81	Hyperkinetisk forstyrrelse		163, 254	F90	Hyperkinetiske forstyrrelser		163, 254
<u>Vilkår:</u>							
163: Refusjon ytes kun til barn og ungdom fra og med 6 år til og med 17 år							
254: Refusjon ytes kun til pasienter med kronisk og alvorlig insomni som har:							
1) nedsatt funksjon på dagtid, som økt søvnighet, humørsvingninger, svekket kognitiv eller sosial fungering, økt ulykkesrisiko, fysisk ubehag, økt bekymring rundt søvnen, og i tillegg							
2) minst tre dårlige netter per uke, eller døgnrytme som ikke lar seg normalisere							

Vedtaket gjelder følgende varenumre: 193388, 171716, 084649, 529286, 388404.

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf. legemiddelforskriften § 14-9. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden for melatonin (Melatonin AGB) ikke skal være høyere enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativet. Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/eller referansealternativet, vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften kapittel 12 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 15-05-2021. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

## **Begrunnelse**

### Bakgrunn

Melatonin AGB fikk innvilget norsk markedsføringstillatelse (MT) 1. juli 2020 *til behandling av insomni hos barn og ungdom i alderen 6-17 år med ADHD, der søvnhygieniske tiltak ikke har vært tilstrekkelige*. Melatonin AGB har i tillegg indikasjon for kortvarig behandling av jetlag hos voksne, men denne indikasjonen er ikke omfattet av blåreseptforskriften § 1b første ledd, og er derfor ikke en del metodevurderingen.

Et positivt nytte-/risiko-forhold ved behandling med melatonin ved insomni ved ADHD hos barn og ungdom ble dokumentert ved utstedelsen av MT til Melatonin AGB. Det er ikke utført egne kliniske studier av effekt og sikkerhet ved bruk av Melatonin AGB i forbindelse med MT-prosessen. Den kliniske effekt- og sikkerhetsdokumentasjonen er hentet fra tidligere studier med melatonin til den aktuelle pasientgruppen.

### Insomni ved ADHD

Hyperkinetisk forstyrrelse (ADHD) kjennetegnes av konsentrasjonsvansker, hyperaktivitet og impulsivitet. Symptomene kan gi betydelig nedsatt funksjon i hverdagen, og diagnosen er assosiert med flere tilleggslidelser. Om lag 70 % av barn og ungdom med ADHD har søvnproblemer. Dette kan innebære søvnløshet på kvelden, problemer med å stå opp på morgenen, samt tretthet på dagtid. Søvnproblemene kan også ha sammenheng med medikamenter spesifikt rettet mot ADHD (sentralstimulerende legemidler) (1, 2).

For pasienter med ADHD kan søvnforstyrrelser føre til tretthet og adferdsforstyrrelser på dagtid. Dette kan gi vansker med oppmerksomhet, læring og impuls kontroll, og dermed forverre ADHD-symptomene (3). Insomni ved ADHD er en tilstand med behov for behandling over en langvarig periode. Legemiddelverket finner derfor at vilkårene knyttet til alvorlighet og langvarighet i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt. Refusjonsvilkår 254 skal sikre at refusjon begrenses til bruk som oppfyller disse kravene.

### Behandling av insomni ved ADHD

Ved behandling av søvnforstyrrelser hos barn og ungdom anbefales det at søvnhygienetiltak forsøkes først. Dette omfatter blant annet faste rutiner og ritualer rundt leggetid, samt begrensnig av soving på dagtid og skjermtid på kveldstid. Dersom dette ikke har tilstrekkelig effekt kan man forsøke melatonin som tilleggsbehandling (4).

Melatonin er et hormon som er forbundet med sedativ effekt og økt tilbøyelighet for søvn (5).

Pasienter med søvnforstyrrelser ved ADHD kan i dag få dekket utgifter til behandling med melatonin gjennom individuell søknad om stønad etter blåreseptforskriftens § 3 (6). Søknadene vurderes av Helfo. Både legemidler med melatonin som har norsk MT til andre indikasjoner («off label»-bruk) og uregistrerte melatoninlegemidler (uten norsk MT) brukes (7). For å innvilge stønad etter § 3 har Helfo følgende vilkår til alvorlighet:

Nedsatt funksjon på dagtid: Økt søvnighet/tretthet, humørsvingninger, svekket kognitiv eller sosial fungering, økt ulykkesrisiko, fysisk ubehag, økt bekymring omkring søvnen  
**og enten** minst tre dårlige netter per uke  
**eller** døgnrytmen lar seg ikke normalisere

#### Melatonin AGB og effektdokumentasjon

Melatonin AGB er melatonin i tablettform med umiddelbar frisetting og er tilgjengelig i styrkene 1, 2, 3, 4 og 5 mg. Anbefalt startdose ved insomni ved ADHD hos barn og ungdom er 1-2 mg 30-60 minutter før sengetid. Dosen kan økes ved behov med 1 mg hver uke inntil effekt oppnås opptil 5 mg daglig. Behandlingseffekt og eventuell seponering skal vurderes minst hver 6. måned (5).

AGB Pharma AB har trukket fram to studier for å belyse effekten av melatonin, som også var del av dokumentasjonsgrunnlaget ved utstedelsen av MT (van der Heijden et al, 2007 (8) og Weiss et al, 2006 (9)). Studiene var begge randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier hentet fra litteraturen. Den ene studien inkluderte 105 pasienter som ikke brukte legemidler mot ADHD mens den andre studien inkluderte 22 pasienter som brukte stimulerende legemidler mot ADHD. I de to studiene fikk pasientene en melatoninindose på mellom 3-6 mg. Studiene viste redusert innsovningstid og økt total søvntid ved bruk av melatonin sammenlignet med placebo.

#### Helseøkonomisk analyse (kostnadsminimeringsanalyse)

AGB Pharma AB har levert en analyse der Melatonin AGB 1-5 mg tabletter sammenlignes med Melatonin Orifarm 3 mg tabletter. Den innsendte analysen er en kostnadsminimeringsanalyse hvor det forutsettes tilsvarende effekt og sikkerhet mellom behandlingsalternativene. Melatonin Orifarm er i likhet med Melatonin AGB melatonin i tablettform med umiddelbar frisetting. Tablettene finnes i styrke på 3 mg og kan deles (10). Legemidlet har MT til bruk ved kortvarig behandling av jetlag hos voksne, og bruk av legemidlet til behandling av insomni ved ADHD defineres som «off label»-bruk. Legemiddelverket anser Melatonin Orifarm som et hensiktsmessig sammenlikningsalternativ i analysen. Melatonin Orifarm er et av melatoninlegemidlene som brukes av flest barn og ungdom som får individuell stønad til melatonin i dag.

Det er ikke lagt til grunn mernytte ved behandling med Melatonin AGB i forhold til med Melatonin Orifarm målt i kvalitetsjusterte leveår. Det sentrale i den helseøkonomiske analysen er dermed legemiddelkostnadene.

Legemiddelverket har gjennomført en egen kostnadsminimeringsanalyse.

Pris per pakning for Melatonin AGB er den samme for alle styrkene 1-5 mg. Pris per mg melatonin vil dermed variere, og være høyest for de lave styrkene og lavest for de høye styrkene. Melatonin Orifarm, som gis til de samme pasientene ved individuell stønad etter blåreseptforskriften § 3 i dag, er kun tilgjengelig som 3 mg tabletter. Det antas at dosering av melatonin til barn og unge med ADHD i norsk klinisk praksis vil følge godkjent preparatomtale for Melatonin AGB. Det er grunn til å

anta at den gjennomsnittlige vedlikeholdsdosen vil være høyere enn startdosen på 1-2 mg. Daglig dose på 3-6 mg er foreslått i norske og internasjonale anbefalinger for melatoninbehandling til barn og ungdom med ADHD (2-4), og i de kliniske studiene som ligger til grunn for MT for Melatonin AGB var melatoninindosen 3-6 mg daglig. Legemiddelverket anser det som sannsynlig at gjennomsnittsdosen i norsk klinisk praksis vil ligge rundt 3 mg melatonin per dag. Antall pasienter som vil bruke de lavere styrkene (1 og 2 mg) er vanskelig å anslå, og vil blant annet påvirkes av lengden på opptitreringsfasen til vedlikeholdsdosen. Legemiddelverkets analyse forutsetter følgende legemiddelpriser og pakningsstørrelser:

Tabell 1: Legemiddelpriser og pakningsstørrelser i Legemiddelverkets analyse

Preparatnavn	Legemiddel-form	Styrke (mg)	Pakningsstørrelse (tabletter per pakke, stk)	Legemiddelkostnad per pakning (maks AUP inkl. MVA, kr)	Pris per mg (maks AUP inkl. MVA, kr)
Melatonin AGB	Tablett	1	100	625,60	6,26
Melatonin AGB	Tablett	2	100	625,60	3,13
Melatonin AGB	Tablett	3	100	625,60	2,09
Melatonin AGB	Tablett	4	100	625,60	1,56
Melatonin AGB	Tablett	5	100	625,60	1,25
Melatonin Orifarm	Tablett	3	30	213,00	2,37

Pakningene med lavest styrke (1 og 2 mg) Melatonin AGB har en høyere pris per mg melatonin enn sammenligningsalternativet Melatonin Orifarm, som også kan deles og gi en dose på 1,5 mg. Ved en gjennomsnittlig dosering på 1-2 mg melatonin vil dette medføre en økt kostnad for folketrygdens legemiddelbudsjett. Dersom pasientene bruker en dose på 3 mg per dag eller mer vil bruk av Melatonin AGB derimot medføre en kostnadsbesparelse. En gjennomsnittlig dosering på 3 mg vil tilsvare en besparelse på om lag 300 kroner per pasient per år.

#### Pasientantall

AGB har i innsendt dokumentasjon lagt til grunn at [redacted] pasienter dekkes av indikasjonen i Norge i budsjettår 5 (2025).

Det er et høyt antall barn og unge som bruker melatonin i Norge i dag, og antallet er økende. Ifølge tall fra Reseptregisteret var det 23 000 brukere av melatonin mellom 5-19 år i Norge i 2020.

Tabell 2: Antall brukere av melatonin (ATC N05CH01) mellom 5-19 år (Reseptregisteret)

År	Antall brukere av melatonin (5-19 år)
2020	23 000
2019	20 152
2018	18 099

I Norge er totalforekomst av ADHD blant barn og unge i alder 6-17 år 3,0 % (11). Dette vil si at om lag 23 000 barn og ungdom mellom 6-17 år vil være registrert med en ADHD-diagnose i Norge når befolkningstall fra SSB i 2020 legges til grunn. Om lag 70 % av barn og ungdom med ADHD har søvnevansker (1). Det er usikkert hvor stor andel av ADHD-pasientene med søvnevansker som ikke vil ha effekt av søvnhygienetiltak som førstelinjebehandling og dermed vil være aktuelle for behandling med melatonin. I en liten studie av effekt av søvnhygienetiltak og melatonin hos barn 6-12 år med insomni og ADHD responderte 18 % på søvnhygienetiltak (9). Hvis man legger samme antakelser og tall på forekomst til grunn for den norske populasjonen kan opptil 13 000 pasienter i Norge omfattes av indikasjonen.

Tall fra Helsedirektoratet viser at det var om lag 4 500 pasienter som fikk individuell stønad til ulike melatoninpreparater i 2020. Det er ukjent hvor mange av disse pasientene som har ADHD og dermed omfattes av indikasjonen som er relevant for denne metodevurderingen.

#### Budsjettkonsekvenser:

I kostnadsminimeringsanalysen er det kun legemiddelkostnadene som er vurdert. Kostnadene ved behandling med Melatonin AGB vil i mindre grad enn for andre behandlingsalternativer være avhengig av dosen som brukes, da alle styrker har lik pris. Dersom en daglig dose på 3 mg legges til grunn, og legemidlet ikke seponeres i løpet av året, vil kostnader for behandling med Melatonin AGB være om lag 2 200 kr per pasient per år.

Det er svært usikkert hvor mange pasienter som er aktuelle for behandling med Melatonin AGB. Dersom alle pasienter som er aktuelle for behandling (om lag 13 000 pasienter per år) får dekket utgifter til Melatonin AGB gjennom folketrygden, vil det medføre en årlig kostnad på 28,6 millioner kroner. Kostnadene for å behandle det samme antall pasienter med Melatonin Orifarm vil være 33,7 millioner kroner (dette forutsetter en daglig dose på 3 mg). Legemiddelverket antar at pasientantallet vil være lavere enn de som potensielt er aktuelle for indikasjonen, og at antall pasienter vil ligge nærmere antallet som får dekket melatonin ved individuell refusjon i dag (om lag 4 500 pasienter per år). Refusjonsvilkårene vil bidra til å begrense refusjon til pasienter som oppfyller blåreseptforskriftens krav til alvorlighet.

Antall barn og unge som bruker melatonin, både med og uten refusjon, er imidlertid økende for hvert år. Tall fra Farmalogg viser at legemidler med ATC-kode N05CH01 (inkluderer melatoninpreparater med og uten MT i Norge uansett indikasjon) som ble finansiert over folketrygden hadde en totalomsetning (inkl. MVA) på knappe 12 millioner kr i 2020.

### Konklusjon

Insomni ved ADHD der søvnhygienetiltak alene ikke er adekvat behandling anses som alvorlig. Tilstanden kan medføre behov for langvarig behandling.

Legemiddelverket anser det som positivt at flere behandlingsalternativer med MT til aktuell indikasjon, samt flere muligheter for dosering, blir tilgjengelige for norske pasienter. Legemiddelverket mener det er sannsynlighetsovervekt for at gjennomsnittlig legemiddelkostnad for Melatonin AGB per pasient per år vil være på tilsvarende nivå som for sammenlikningsalternativet Melatonin Orifarm.

Budsjettkonsekvensene for folketrygdens legemiddelbudsjett beregnes til å være under fullmaktsgrensen.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

### **Klage**

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

### **Saksbehandlingstid**

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:

Innsendt dokumentasjon: 05-01-2021

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 12-01-2021

Opphold i saksbehandlingstiden: 0 dager

Ferdig behandlet: 28-04-2021

Total saksbehandlingstid: 106 dager

### **Publisering**

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no).

Statens legemiddelverk vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

*"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."*

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.



Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.

Dokumentet er godkjent og sendt elektronisk.

Med vennlig hilsen  
STATENS LEGEMIDDELVERK

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Kirsti Hjelme  
lagleder

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet  
Hesledirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelsefusjon  
Helseøkonomiforvaltningen  
Helseklage

Mottaker:  
AGB-Pharma AB, Spolegatan 16a, Lundsallhelgonafors, 222 20 LUND



**Referanser**

1. Helsedirektoratet;. ADHD: Nasjonal faglig retningslinje 2016 [updated 13.06.2018. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/adhd>.
2. Randi Nesje Myhr. Medikamenter i Barne- og ungdomspsykiatri 2018 [updated Mars 2018. Available from: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/b43c8dc417ff4957a82366e4c285bcc0/medikamenter-i-barne-og-ungdomspsykiatri-2018.pdf>.
3. Ivanenko; A. Sleep in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (UpToDate) 2021 [updated 05.04.2021. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/sleep-in-children-and-adolescents-with-attention-deficit-hyperactivity-disorder?search=melatonin%20adhd&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/sleep-in-children-and-adolescents-with-attention-deficit-hyperactivity-disorder?search=melatonin%20adhd&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
4. Norsk barne- og ungdomspsykiatriske forening. Faglig veileder for barne- og ungdomspsykiatri, 2019 [updated 05.2019. Available from: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/308e31a34fb84ab59b7fe2cd0159c476/bup-med-innholdsfortegnelse-nt010719.pdf>.
5. Legemiddelsøk; (Statens legemiddelverk). Preparatomtale (SPC) for melatonin (Melatonin AGB) [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/20-13318.pdf>.
6. Helsedirektoratet;. Vedlegg 1 til §5-14 legemiddellisten (Melatonin) [updated 23.11.2020. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/melatonin>.
7. Statens legemiddelverk. Melatonin via ordningen med godkjenningfritak 2020 [updated 16.12.2020. Available from: <https://legemiddelverket.no/nyheter/melatonin-via-ordningen-med-godkjenningfritak>.
8. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2007;46(2):233-41.
9. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2006;45(5):512-9.
10. Legemiddelsøk; (Statens legemiddelverk). Preparatomtale (SPC) for melatonin (Melatonin Orifarm).
11. Folkehelseinstituttet. ADHD i Norge - En statusrapport 2016 [Available from: [https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2017/adhd\\_i\\_norge.pdf](https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2017/adhd_i_norge.pdf).