

Unimedica Pharma AB  
Box 6216  
102 34 Stockholm

**Deres ref.:**  
14.06.2021

**Dato:**

**Vår ref.:**  
20/22608-5

**Saksbehandler:**  
Ane Funderud

### REFUSJONS- OG PRISVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 15-12-2020 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for melatonin (Melatonin Unimedica Pharma) etter folketryktdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

#### Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er melatonin (Melatonin Unimedica Pharma) 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>							
		ICPC				ICD	
<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>	<b>Vilkår</b>		<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>	<b>Vilkår</b>	
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 varenummer: 058759

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmaterieil.

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 følgende refusjonspris, som også blir preparatets nye maksimalpris, jf. legemiddelforskriften § 14-9:

Varenummer	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP	AUP inkl. MVA	Refusjonspris
058759	1 mg/ml	100 ml	389,00	532,20	532,20

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet, 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 01-07-2021. 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 premisset for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

## Begrunnelse

### Bakgrunn

Melatonin Unimedica Pharma fikk norsk markedsføringstillatelse (MT) 10. desember 2020 med følgende indikasjon: *søvnforstyrrelser (insomni) hos barn og ungdom i alderen 6–17 år med ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) der søvnhygienetiltak er utilstrekkelige*. Melatonin Unimedica Pharma fikk 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 Unimedica Pharma. Det er ikke utført egne kliniske studier av effekt og sikkerhet ved bruk av Melatonin Unimedica Pharma i forbindelse med MT-prosessen. Klinisk effekt- og sikkerhetsdokumentasjon 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 tilleggs lidelser. 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 impulskontroll, 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 begrenset soving på dagtid og skjermtid på kvelden. 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 i flytende formulering gjennom individuell søknad om stønad etter blåreseptforskriftens § 3 (6). Søknadene vurderes av Helfo. For å innvilge stønad til melatonin 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 tabletter med umiddelbar frisetting er allerede dekket via forhåndsgodkjent refusjon til barn og ungdom med ADHD (refusjonsvedtak for Melatonin AGB tabletter gjeldende fra 15-05-2021), med samme krav til alvorlighet/langvarighet (refusjonsvilkår 254).

#### Melatonin Unimedica Pharma og effektdokumentasjon

Melatonin Unimedica Pharma er melatonin i flytende form (1 mg/ml mikstur, oppløsning). Anbefalt startdose ved insomni ved ADHD hos barn og ungdom er 1-2 mg 30-60 minutter før sengetid. Dosen kan titreres individuelt til maksimalt 5 mg daglig uansett alder. Behandlingseffekt og eventuell seponering skal vurderes minst hver 6. måned (5).

Det foreligger ikke studier av effekten av Melatonin Unimedica Pharma, men effekten av melatonin har vært studert i flere kliniske studier og melatonin har vært i utstrakt bruk i klinisk praksis. Unimedica Pharma har identifisert 16 studier hvor effekten av doser fra 2,5 til 10 mg melatonin er studert hos barn i alderen 6 måneder til 18 år som har søvnevansker sekundært til en annen tilstand, som ASD og ADHD. De fleste studiene var randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier, og viser effekt av melatonin ved søvnevansker.

En av studiene var en 4-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som inkluderte 105 barn i alderen 6–12 år, med ADHD og kroniske innsovningsvansker (7). Studiedeltakerne ble delt inn i to grupper. Intervensjonsgruppen fikk 3 eller 6 mg melatonin, avhengig av vekt, i form av tabletter med rask frisetting. Den andre gruppen fikk placebotabletter. Gjennomsnittlig innsovningstid ble forkortet med  $26,9 \pm 47,8$  minutter i gruppen som fikk melatonin, mot  $10,5 \pm 37,4$  minutter i gruppen som fikk placebo ( $p < 0,0001$ ). Gjennomsnittlig total søvntid økte med  $19,8 \pm 61,9$  minutter i melatonin-gruppen og minket med  $13,6 \pm 50,6$  minutter i placebo-gruppen ( $p = 0,01$ ).

#### Helseøkonomisk analyse

Unimedica Pharma AB har levert en analyse der Melatonin Unimedica Pharma sammenlignes med Melatonin Liquid og Slenyto tabletter.

Siden Slenyto er et depotpreparat, anser Legemiddelverket ikke Slenyto som en relevant komparator for metodevurderingen. Indikasjon og refusjon for legemidlet omfatter dessuten en annen pasientgruppe (*Barn og ungdom 2-18 år: Behandling av insomni ved autismespekterforstyrrelser (ASD) og/eller Smith-Magenis syndrom, hvor søvnhygienetiltak ikke har vært tilstrekkelig*).

Melatonin Liquid er derimot i likhet med Melatonin Unimedic Pharma en 1 mg/ml mikstur og et hensiktsmessig sammenligningsalternativ. Det er det melatoninlegemidlet i flytende form som gis oftest til pasienter på individuell stønad i dag; 660 pasienter i 2020 ifølge tall fra Helsedirektoratet. Melatonin Liquid er imidlertid et uregistrert preparat.

Det er ikke lagt til grunn mernytte ved behandling med Melatonin Unimedic Pharma i forhold til sammenligningsalternativet. Det sentrale i den helseøkonomiske analysen er dermed legemiddelkostnadene.

Legemiddelverket har gjennomført en egen sammenlignende analyse av kostnader.

Etter legemiddelforskriftens § 14-5 annet ledd er det en forutsetning for å innvilge forhåndsgodkjent refusjon at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet. I innsendt dokumentasjon fra Unimedic Pharma AB var oppdatert gjeldende maks AUP for Melatonin Unimedic Pharma vesentlig høyere enn for sammenligningsalternativet. Det har derfor vært nødvendig at Unimedic Pharma reduserer prisen på Melatonin Unimedic Pharma til et rimelig nivå for å oppfylle vilkårene i legemiddelforskriften § 14-5. Unimedic Pharma har akseptert en lavere pris for Melatonin Unimedic Pharma.

Legemiddelverkets sammenligning forutsetter følgende legemiddelpriser og pakningsstørrelser:

Legemiddel	Formulering	Styrke	Pakningsstørrelse	Maks AUP ekskl. MVA	Pris/mg ekskl. MVA
Melatonin Unimedic Pharma	mikstur	1 mg/ml	100 ml	425,78	4,25
Melatonin Liquid	mikstur	1 mg/ml	118 ml	367,89*	3,12

\*Merk at priser på legemidler uten MT ikke reguleres. Her er det tatt utgangspunkt i reell pris per pakke ved salg fra apotek i 2020.

Sammenligningen viser en noe høyere pris per mg for Melatonin Unimedic Pharma enn for Melatonin Liquid. Melatonin Liquid er imidlertid et uregistrert preparat. I forbindelse med godkjenning av norsk MT vurderer legemiddelmyndighetene kvalitet, effekt, sikkerhet og produksjonsforhold. En norsk MT innebærer også et bedre system for overvåkning og oppfølging av bivirkningsmeldinger, samt at forhåndsgodkjent refusjon i tillegg innebærer mindre administrativt arbeid for legen enn søknad om individuell stønad for uregistrerte preparater. Legemiddelverket mener derfor at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet, samt andre fordeler som følger av norsk MT. Det er ønskelig at flytende formuleringer med norsk MT er tilgjengelig for pasienter som har vanskeligheter med å svelge tablett, spesielt når indikasjon inkluderer barn. Barn med ADHD kan i tillegg oftere ha problemer med å svelge tablett enn andre barn (8).

#### Pasientantall

Unimedic Pharma AB har i innsendt dokumentasjon lagt til grunn at rundt 10 000 pasienter dekkes av indikasjonen i dag, og at 2 % av disse bruker melatonin som flytende formulering, basert på salgstall, dvs. 200 pasienter. På grunn av økende antall brukere antar de videre at 293 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 totalt 23 000 brukere av melatonin mellom 5-19 år i Norge i 2020.

*Antall brukere av melatonin (ATC kode N05CH01) mellom 5 og 19 år (Reseptregisteret)*

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

I Norge er forekomst av ADHD blant barn og unge i alderen 6-17 år 3,0 % (9). 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 for 2020 legges til grunn. Om lag 70 % av barn og ungdom med ADHD har søvnvansker (1). Det er usikkert hvor stor andel av ADHD-pasientene med søvnvansker som ikke vil ha tilstrekkelig effekt av søvnhygienetiltak som førstelinjehandling 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 (10). 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.

Hvor mange av pasientene som er aktuelle for behandling med en flytende formulering av melatonin er usikkert. Hvis man ser på melatonin som gis på individuell stønad til barn og ungdom i dag (alle diagnoser, ikke kun ADHD), gis stønad til melatonin i flytende formulering i 12,5 % av tilfellene. Hvis denne andelen legges til grunn kan det antas at antall som er aktuelle for behandling med Melatonin Unimedica Pharma er opptil 1 625.

Legemiddelverket antar imidlertid at pasientantallet vil være noe lavere, og ligge nærmere antall barn og ungdom som i dag får stønad til flytende melatonin; om lag 790 pasienter i 2020 ifølge tall fra Helsedirektoratet. Ikke alle disse har imidlertid insomni ved ADHD, men ved andre indikasjoner, og mange av dem kan ha fått flytende melatonin kun deler av året. Det er imidlertid mulig at pasientantallet vil stige når melatonin i flytende formulering kan forskrives direkte på forhåndsgodkjent refusjon istedenfor via søknad om individuell stønad. Sett i lys av generell økende bruk av melatonin, vil pasientantallet trolig ikke være vesentlig lavere enn 790.

Budsjettkonsekvenser:

I kostnadssammenligningen er det kun legemiddelkostnadene som er vurdert.

Det antas at dosering av Melatonin Unimedica Pharma i norsk klinisk praksis vil følge godkjent preparatomtale. 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 Unimedica Pharma var melatindosen 3-6 mg daglig. Legemiddelverket anser det som sannsynlig at gjennomsnittsdosen i norsk klinisk praksis vil ligge rundt 3 mg melatonin per dag.

Dersom en daglig dose på 3 mg legges til grunn, og legemidlet ikke seponeres i løpet av året, vil kostnader for behandling med Melatonin Unimedica Pharma være om lag 5 817 NOK per pasient per år (basert på AUP inkl. MVA), og for Melatonin Liquid 4 271 NOK.

Ved bruk hos mellom 790 og 1 625 pasienter vil dette medføre en årlig kostnad på mellom 4,6 og 9,5 millioner NOK inkl. MVA for Melatonin Unimedica Pharma. Årlige kostnader for Melatonin Liquid ved samme pasientantall er mellom 3,4 og 6,9 millioner NOK inkl. MVA.



### Konklusjon

Insomni ved ADHD hos barn og ungdom der søvnhygienetiltak alene ikke er adekvat behandling anses som alvorlig. Tilstanden kan medføre behov for langvarig behandling. Forhåndsgodkjent refusjon er allerede innvilget for melatonin i tablettformulering ved samme indikasjon.

Legemiddelverket anser det som positivt at også flytende formuleringer av melatonin med MT til aktuell indikasjon blir tilgjengelige for pasientene, og mener at legemiddelkostnader for Melatonin Unimedica Pharma er på et rimelig nivå sett i forhold til sammenligningsalternativet, gitt fordelene ved flytende formulering med norsk MT. 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: 15-12-2020

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 22-12-2020

Opphold i saksbehandlingstiden: 13 dager

Ferdig behandlet: 14-06-2021

Total saksbehandlingstid: 161 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

Leung-Ming Yu  
Faglig ansvarlig

Carlos Vidal  
Lagleder

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet  
Hesedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon  
Helseøkonomiforvaltningen  
Helseklage

Mottaker:  
Unimedica Pharma AB, Box 6216, 102 34 Stockholm



## 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. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Melatonin Unimedica Pharma [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Sp/19-13126.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. 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.
8. Cheung PP, Siu AM. A comparison of patterns of sensory processing in children with and without developmental disabilities. Res Dev Disabil. 2009;30(6):1468-80.
9. 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).
10. 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.