

Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2

Slenyto (melatonin depottabletter) til behandling av insomni hos barn og ungdom 2-18 år ved autismespekterforstyrrelser og/eller Smith-Magenis syndrom, hvor søvnhygienetiltak ikke har vært tilstrekkelig.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

07.10.2020

Statens legemiddelverk

Forord

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer tre prioriteringskriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel.

Før det kan ytes stønad for et legemiddel etter blåreseptforskriften § 2 og § 3 skal Statens legemiddelverk gjennomføre en metodevurdering for å kartlegge nytte, ressursbruk og alvorlighet for den aktuelle bruken, jf. § 14-5.

Nytten skal måles ved hvor mange gode leveår tiltaket i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Ressursbruk inkluderer gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet skal måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av det tiltaket som vurderes.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt dokumentasjon i henhold til de tre prioriteringskriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos legemidlets rettighetshaver som sender inn nødvendig dokumentasjon til Statens legemiddelverk før metodevurdering etter §14-4 i legemiddelforskriften.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket gjør ikke en ny vurdering av nytte risiko balansen som er utredet i forbindelse med markedsføringstillatelsen. Informasjon om dette kan finnes hos EMA. Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Metodevurderingene av legemidler understøtter kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring av legemidler på forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket har vedtaksmyndighet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under fullmaktsgrensen.

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

Folkelig sammendrag

Hva er Slenyto?

Melatonin er et hormon kroppen produserer selv, og som påvirker søvn og døgnrytme ved å «slå på» melatoninreseptorene. Melatonin antas å ha søvnfremmende egenskaper. Slenyto er et legemiddel som inneholder melatonin. Slenyto er depottabletter, noe som betyr at de slipper ut melatonin over lengre tid enn vanlige tabletter.

Når barn og ungdom med autismspekterforstyrrelser (ASD) og Smith-Magenis syndrom (SMS) sliter med søvnproblemer vil en først prøve å behandle dette uten medisiner, ved å prøve å forbedre søvn med såkalte søvnhygienetiltak. Slike tiltak prøver å legge til rette for bedre og mer regelmessig søvn, for eksempel ved å sette faste rutiner for leggetid, unngå å sove på dagen, redusere skjermtid og liknende. Melatonin, som er virkestoffet i Slenyto, kan brukes når slike tiltak ikke har hatt tilstrekkelig effekt, og barnet/ungdommen fortsatt har søvnevansker.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Søvnproblemer hos barn og ungdom med ASD og/eller SMS kan være en utfordring for pasientene selv og deres familie. Når barn og ungdommer sover mindre enn de trenger, kan dette påvirke barnas og deres omsorgspersoners livskvalitet negativt. En stor andel av barn og ungdom med ASD eller SMS har ulike typer søvnproblemer. Søvnproblemene kan være vedvarende i denne pasientgruppen.

Hvem kan få behandling med Slenyto?

Barn og ungdom mellom 2 og 18 år med ASD og/eller SMS kan få Slenyto for å behandle søvnproblemer, når søvnhygienetiltak ikke har hatt tilstrekkelig effekt. Det er rundt 1000 pasienter i Norge per år som det kan være aktuelt å behandle med Slenyto.

Hvilken nytte har Slenyto?

Dagens standardbehandling av barn og unge med ASD og/eller SMS som sliter med søvn vil i hovedsak starte med søvnhygienetiltak. Hvis ikke dette har effekt kan det for noen være aktuelt å prøve medisiner for bedre søvn i tillegg til å fortsette søvnhygienetiltakene. Her er melatonin det mest brukte virkestoffet til barn og unge i dag.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten av, og risikoen ved behandling med Slenyto hos barn mellom 2 og 18 år, som har ASD og/eller SMS, er undersøkt i en klinisk studie (PedPRM-studien). I studien fikk alle pasientene først placebo (juksemedisin som ser ut om Slenyto), og pasientene som hadde effekt av placebo i denne første fasen av studien fikk ikke være med i neste fase av studien. I neste fase ble de gjenværende pasientene trukket til å få behandling enten med Slenyto eller med placebo. Verken pasientene,

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#)

Hva mener vi med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva vi mener med et godt leveår [her](#)

Hva er søvnproblemer? Du kan lese om søvnproblemer på [helsenorge.no](https://www.helsenorge.no)

omsorgspersonene eller legen visste om de fikk Slenyto eller placebo. Etter tre måneder ble disse gruppene sammenliknet.

De som fikk Slenyto fikk rundt en halvtime lenger total søvnlengde og en halvtime kortere tid før de falt i søvn, sammenliknet med de som fikk juksemedisin. Det ble ikke vist effekt på antall ganger pasienten våknet om natta eller lengste periode med søvn. Disse funnene er basert på en sovedagbok og spørreskjema som foreldre har fylt ut. Den kliniske studien har ikke undersøkt hvordan pasienter selv opplever behandlingen med Slenyto.

Effekten ble også undersøkt i en forlenget studieperiode der pasientene visste at de fikk Slenyto, og resultatene tyder på at effekten holder seg ganske lik over tid.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert den kliniske studien, og i tillegg en beregningsmodell som legemiddelfirmaene Takeda/Neurim har laget. Modellen beregner hvordan behandling med Slenyto påvirker sykdommen og livskvaliteten til pasientene og deres omsorgspersoner. Modellen prøver å forutse hvilken effekt behandlingen har i omtrent 9 år fram i tid.

Legemiddelverket mener det store utfordringer ved å vurdere hvilken nytte behandlingen med Slenyto vil ha for norske pasienter over tid. Det er fordi dokumentasjonen som Takeda/Neurim sendte inn og den kliniske studien har noen svakheter:

- Den kliniske studien som Takeda/Neurim gjennomførte har et studiedesign som gjør det vanskelig å vurdere hvor god effekten av Slenyto er sammenliknet med behandlingstilbudet som finnes i norsk klinisk praksis i dag.
- Legemiddelverket ønsker å få et godt bilde av om pasientene får bedre livskvalitet ved behandling med Slenyto. Den innsendte dokumentasjonen gir ikke svar på hvor mye bedre (eller uforandret) livskvalitet barn opplever når de får Slenyto. Dette er fordi Takeda/Neurim ikke har målt livskvalitet hos pasientene i den kliniske studien og det ikke finnes andre studier som dokumenterer effekten av Slenyto hos barn. I vurderinger av hvilke behandlinger som skal få offentlig finansiering er dette svært viktig informasjon.
- All informasjon i den kliniske studien er rapportert av omsorgspersoner til pasientene og ikke av pasientene selv. Det skyldes at pasientene kan være for unge til å svare selv eller har symptomer som gjør det vanskelig å svare selv. Objektive mål – som klokker som registrerer søvn/våkentid – har ikke blitt brukt i den kliniske studien.

Hva koster Slenyto?

En måneds behandling med Slenyto koster gjennomsnittlig 1 085 kroner. Jo høyere dose Slenyto pasienten trenger, jo høyere er kostnaden.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Slenyto får økt søvnlengde og kortere tid til søvn sammenliknet med juksemedisin. Det er mange pasienter med ASD og SMS som bruker melatonin, og vi vet ikke om Slenyto er bedre enn de andre melatoninlegemidlene som brukes fra før.

For å kunne godkjenne Slenyto på blå resept, har det vært nødvendig at Takeda/Neurim reduserer legemiddelprisen. Med pristilbudet fra Takeda/Neurim er legemiddelprisen fortsatt høyere for Slenyto enn for de andre legemidlene med melatonin som brukes av pasienter med ASD og SMS.

Legemiddelverket har lagt vekt på at effekt og sikkerhet av Slenyto er undersøkt i kliniske studier hos barn og ungdom, og at Slenyto er godkjent i Norge. Legemiddelverket har besluttet å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Slenyto.

3-siders sammendrag

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet melatonin depottabletter (Slenyto) til behandling av insomni hos barn og ungdom 2-18 år ved autismespekterforstyrrelser (autism spectrum disorders, ASD) og/eller Smith-Magenis syndrom (SMS), hvor søvnhygienetiltak ikke har vært tilstrekkelig. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet, samt budsjettkonsekvenser og usikkerhet i dokumentasjonen. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda/Neurim.

Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 1000 pasienter i alderen 2-18 år med insomni ved ASD og/eller SMS er aktuelle for behandling med melatonin depottabletter årlig.

Langvarighet

Insomni ved ASD/SMS uten tilstrekkelig effekt av søvnhygienetiltak er en tilstand med behov for behandling over en langvarig periode.

Alvorlighet og prognosetap

Søvn spiller en sentral rolle i barns utvikling, deres psykisk helse og atferd, og evne til læring og konsentrasjon. Søvn har også betydning for vekst, vekt, immunsystemet og risiko for ulykker. Forstyrret og/eller utilstrekkelig søvn kan ha konsekvenser både på kort og på lang sikt. Legemiddelverket vurderer at insomni ved samtidig ASD/SMS oppfyller kravet om alvorlighet i blåreseptforskriften.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om ressursbruken vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. I denne metodevurderingen har det ikke vært tilstrekkelig data til å gjøre en kvantitativ beregning av absolutt prognosetap (APT).

Behandling i norsk klinisk praksis

Søvnhygienetiltak er førstelinjehandling ved søvnvansker hos barn og unge. Hos pasienter der dette er forsøkt uten tilstrekkelig effekt, kan medikamentell behandling være aktuelt. Pasienten skal fortsette med søvnhygienetiltak under medikamentell behandling.

Melatonin er det mest aktuelle legemiddelet å bruke til barn og ungdom med insomni ved samtidig ASD/SMS. Pasienter som omfattes av denne metodevurderingen har i dag mulighet til å få individuell stønad etter blåreseptforskriften §3 til melatonin ved søvnvansker. Dette er enten off-label-bruk av melatonin depottabletter (Circadin), som har indikasjon til behandling av insomni hos voksne, off label-bruk av melatonin tabletter (Melatonin Orifarm) som har indikasjon kortvarig behandling av jetlag hos voksne, eller legemidler uten norsk markedsføringstillatelse som er tilgjengelige med godkjenningfritak. Legemidlene med godkjenningfritak finnes i mange ulike formuleringer, inkludert depottabletter (CR, controlled release), vanlige tabletter/kapsler (IR, immediate release) og flytende form.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon for effekt og sikkerhet er hentet fra en dobbelblindet, randomisert placebokontrollert fase III-studie, PedPRM-studien. Denne studien hadde et såkalt «enrichment design» der alle pasientene (n=267) mottok placebo de to første ukene. Pasientene som fikk effekt av placebo ble ikke med videre i studien. Pasientene (n=125) som ikke fikk effekt av placebo ble randomisert 1:1 til behandling med melatonin depottabletter eller placebo i en dobbeltblindet studiefase.

Melatonin depottabletter ga en statistisk signifikant bedring av total søvnlengde (+32 minutter) og forkortet tid til innsovning (-25 minutter) sammenliknet med placebo. Det ble ikke vist signifikant effekt på antall nattlige oppvåkninger eller lengste periode med søvn. Resultatene er basert på at pasientenes omsorgspersoner fylte ut søvndagbok og spørreskjema. Kliniske eksperter har på spørsmål fra Legemiddelverket angitt at 1-2 timer økt søvnlengde er klinisk betydningsfullt, men påpeker også at alt teller når det gjelder økt søvnlengde hos denne pasientgruppen – både raskere innsovning og mer vedvarende søvn. I studien viste behandling med melatonin depottabletter også en forbedring i utagerende adferd hos barnet sammenliknet med placebo, men ikke i sosial fungering. Forbedringene i total søvntid, tid til innsovning og varighet på uforstyrret søvn observert i den dobbeltblindede fasen ble opprettholdt gjennom en åpen oppfølgingsperiode på 39 uker.

PedPRM-studien viser at melatonin depottabletter har en nytte som overstiger risikoen. Studiedesignet med «enrichment design» gjør imidlertid at den mereffekten som er vist for melatonin depottabletter sammenliknet med placebo i studien, sannsynligvis er høyere enn det vi kan forvente når legemiddelet brukes i klinisk praksis.

Helserelatert livskvalitet til pasientene ble ikke målt i studien. Takeda/Neurim har beregnet nyttegevinsten ved hjelp av en konvertering med flere steg. Konverteringen bruker ett klinisk effektmål (total søvnlengde) fra PedPRM-studien og er ellers basert på eksterne kilder. Hvert steg i konverteringen og antall eksterne kilder som benyttes gir usikkerhet i nyttevektene.

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene ved bruk av melatonin depottabletter er somnolens (søvnighet), fatigue (utmattelse) og agitasjon (psykomotorisk uro).

Kostnadseffektivitet

Takeda/Neurim har levert en analyse som beregner merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) for melatonin depottabletter sammenliknet med ingen behandling (placebo).

Legemiddelverket har ikke godtatt forutsetningene i den innsendte analysen, av følgende grunner:

- Størrelsen på mereffekten av melatonin depottabletter sammenliknet placebo fra PedPRM-studien er på grunn av studiedesignet («enrichment design») ikke overførbar til klinisk praksis.
- Takeda/Neurims modellering av nyttegevinsten, basert på eksterne data og en konvertering med flere steg, er heftet med for høy usikkerhet.

Legemiddelverket har derfor ikke beregnet kostnadseffektiviteten av melatonin depottabletter sammenliknet med placebo.

Sammenligning av kostnadsnivå av ulike melatoninpreparater

Effekt og sikkerhet av melatonin til pasientgruppene som metodevurderingen omfatter er dokumentert i litteraturen. Melatonin er anbefalt behandling i norske og internasjonale behandlingsanbefalinger og er veletablert behandling i norsk klinisk praksis. Pasientgruppene denne metodevurderingen omfatter, kan i dag få individuell stønad til melatonin ved insomni. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at melatonin depottabletter (Slenyto) vil erstatte andre legemidler med melatonin hvis Slenyto innvilges forhåndsgodkjent refusjon.

Det er ønskelig at flere legemidler med norsk markedsføringstillatelse blir tilgjengelige.

Legemiddelverket vurderer at det ikke er godt dokumentert at det er en forskjell på hvilken formulering (immediate release eller depottabletter) eller administrasjonsmåte (f. eks flytende eller tablettform) som gir best effekt i den aktuelle pasientgruppen. Dette er i tråd med utsagn fra klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Opprinnelig legemiddelpris for melatonin depottabletter (Slenyto) var vesentlig høyere enn for andre legemidler med melatonin som er etablert i norsk klinisk praksis og som dekkes på blå resept via individuell stønad til aktuell pasientgruppe i dag. Prisen per mg var 7,97 – 8,61 NOK (maks AUP eks. mva.) for Slenyto mens pris per mg for de melatoninpreparater som brukes mest i norsk klinisk praksis i dag er fra 0,91 – 3,45 NOK (AUP eks. mva. med reelle priser ved salg fra apotek i 2019, hentet fra Farmalogg). Det er ikke dokumentert en mereffekt av melatonin depottabletter (Slenyto) sammenlignet med andre formuleringer av melatonin. Legemiddelverket mener derfor at med opprinnelige priser på melatonin depottabletter (Slenyto) sto ikke ressursbruken i et rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Takeda/Neurim har tilbudt en ny, lavere pris for melatonin depottabletter (Slenyto). Med ny pris har Slenyto fortsatt en høyere pris enn andre legemidler med melatonin. I Legemiddelverkets totalvurdering er det lagt vekt på at Slenyto har utført studier i en populasjon som inkluderer barn og ungdom, og at legemiddelet har markedsføringstillatelse til den aktuelle pasientgruppen for metodevurderingen.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at blåreseptforskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

Legemiddelverket mener at det er sannsynlighetsovervekt for at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten, hensyntatt tilstandens alvorlighet.

Budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett ved å innføre Slenyto er under Legemiddelverkets fullmaktsgrense.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at Slenyto innvilges forhåndsgodkjent refusjon som følger:

Refusjonsberettiget bruk: <i>Barn og ungdom 2-18 år:</i> Behandling av insomni ved autismspekterforstyrrelser (ASD) og/eller Smith-Magenis syndrom, hvor søvnhygienetiltak ikke har vært tilstrekkelig.					
<u>Refusjonskoder:</u>					
ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
P99	Autismespekterforstyrrelser	251, 252	F84	Gjennomgripende utviklingsforstyrrelser	251, 252
A90	Smith-Magenis syndrom	251, 252	Q93	Monosomier og delesjoner fra autosomer, ikke klassifisert annet sted	251, 252
<u>Vilkår:</u>					
251	Refusjon ytes kun til barn og ungdom fra og med 2 år til og med 17 år.				
252	Refusjon ytes kun etter resept fra sykehus eller fra spesialist i barne- og ungdomspsykiatri eller barnesykdommer.				

I henhold til legemiddelforskriften §14-8 har Legemiddelverket fastsatt refusjonsvilkår for å støtte at forskrivning av melatonin (Slenyto) skjer i henhold til refusjonsberettiget bruk, samt for å unngå at budsjettkonsekvensene overstiger fullmaktsgrensen på 100 millioner NOK i et av de kommende fem årene.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
FOLKELIG SAMMENDRAG	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	6
INNHALDSFORTEGNELSE	10
LOGG	12
ORDLISTE	14
1 BAKGRUNN	16
1.1 Problemstilling	16
1.2 Insomni ved autismespekterforstyrrelser og Smith-Magenis syndrom	16
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	18
1.4 Behandling av insomni hos barn og ungdom 2-18 år ved autismespekterforstyrrelser (ASD) og/eller Smith-Magenis syndrom, hvor søvnhygienetiltak ikke har vært tilstrekkelig	19
1.4.1 Behandling med melatonin depottabletter	19
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis	20
1.4.3 Komparator	22
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	23
2.1 Innsendt dokumentasjon for klinisk effekt	23
2.1.1 Oversikt over relevante, innsendte studier	23
2.1.2 PedPRM- studien	25
2.2 Innsendt dokumentasjon for helsenytt/helsetap	31
2.3 Legemiddelverkets konklusjon om relativ effekt og helsenytt/helsetap	36
3 PICO	38
3.1 Pasientpopulasjon	38
3.2 Intervensjon	40

3.3	Komparator	41
3.4	Utfallsmål	41
3.4.1	Effekt.....	41
3.4.2	Bivirkninger	45
4	ØKONOMISK ANALYSE	47
4.1	Rasjonale for Legemiddelverkets egen analyse	47
4.2	Valg av komparator i Legemiddelverkets egen analyse	49
4.3	Resultater Legemiddelverkets analyse	50
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	52
6	KONKLUSJON	54
	REFERANSER	55
	APPENDIKS 1 INNSENDT DOKUMENTASJON PÅ KONVERTERING AV HELSENYTTE	58

Logg

Legemidlets rettighetshaver	
Takeda/Neurim	
Preparat:	Slenyto
Virkestoff:	Melatonin
Indikasjon:	Insomni hos barn og ungdom 2-18 år ved autismspekterforstyrrelser (ASD) og/eller Smith-Magenis syndrom, hvor søvnhygienetiltak ikke har vært tilstrekkelig.
ATC-nr:	N05C H01
Saksbehandlingstid	
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	17-01-2020
Saksbehandling startet	24-01-2020
Opphold i saksbehandlingen	Fra 08-04-20 til 30-04-20 Fra 15-05-20 til 08-06-20 Fra 07-08-20 til 16-08-20 Fra 27-08-20 til 17-09-20 Totalt 76 dager
Vedtak fattet	07-10-2020
Saksbehandlingstid:	181 dager
Saksutredere:	Marthe Sunde Morten Søndena Yvonne Anne Michel

Kliniske eksperter:	Jakob Roald Larsen Jessica Böhm Britt Eriksrud
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). I arbeidet med rapporten har klinikerne hatt skriftlig kommunikasjon med saksbehandlere. Ved ferdigstilling av rapporten har klinikerne fått mulighet til å bekrefte sine utsagn som er brukt i rapporten. Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	
Brukermedvirkning:	Legemiddelverket har kontaktet Autismeforeningen og Norsk Forening for Smith-Magenis syndrom for innspill til metodevurderingen, men har ikke mottatt noen brukerinnspill i saken.

Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
ASD	Autism Spectrum Disorder (autismespekterforstyrrelser)
CR (Melatonin)	Controlled release (depotformulering) av melatonin
CSDI	Composite Sleep Disturbances Index
CUA	Cost-utility-analysis (kostnad-per-QALY analyse)
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions.
ESS	Epworth Sleepiness Scale
HRQoL	Health-related Quality of Life (helse relatert livskvalitet)
HUI	Health Utilities Index
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IR (Melatonin)	Immediate release (formulering med umiddelbar frisetting) av melatonin
MVA	Merverdiavgift
NGD	Nevrogenetiske sykdommer
PSQI	Pittsburg Sleep Quality Index
QALY	Quality-adjusted life years (Kvalitetsjustert leveår)
SDQ	Strengths and Difficulties questionnaire
SL	Sleep latency (søvnlatenstid) – tiden det tar fra leggetid til man faller i søvn
SMS	Smith-Magenis syndrom
SND	Sleep Nap Diary (søvndagbok)
TST	Total sleep time / (søvn lengde, søvnvarighet, søvn lengde) – total tid man sover i løpet av natta

WHO-5	World Health Organization Well-Being Index
-------	--

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Hensikten med denne metodevurderingen er å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av melatonin depottabletter (Slenyto) i henhold til godkjent preparatomtale.

Slenyto er et nytt legemiddel med et kjent virkestoff (melatonin) formulert som depottabletter, med en mindre tablettstørrelse enn melatonin-depottablettene som allerede er på markedet. Slenyto fikk innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) i september 2018 med indikasjonen «behandling av insomni hos barn og ungdom i alderen 2–18 år med autismespekterforstyrrelser (ASD) og/eller Smith-Magenis syndrom, hvor søvnhygienetiltak ikke har vært tilstrekkelig» (1).

I den innsendte dokumentasjonen er behandling med melatonin depottabletter sammenliknet med ingen behandling (placebo) i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA).

1.2 Insomni ved autismespekterforstyrrelser og Smith-Magenis syndrom

Pasientgruppene som omfattes av denne metodevurderingen inkluderer pasienter i alder 2-18 år med autismespekterforstyrrelser (ASD) og/eller Smith-Magenis syndrom (SMS) med insomni. Under følger en beskrivelse av de to tilstandene. Ettersom mange personer med SMS har autismespektervansker (2) antas det at det kan være et overlapp av disse tilstandene for noen pasienter.

Autismespekterforstyrrelser (ASD)

Autismespekterforstyrrelser omfatter en gruppe tilstander som kjennetegnes ved avvik i sosialt samspill og kommunikasjonsmønster, og stereotyp og repetitivt adferdsmønster. ASD inkluderer flere diagnoser, der de vanligste er barneautisme og Aspergers syndrom.

Symptomene varierer fra person til person, og dette er grunnen til at det kalles et spekter av forstyrrelser. Noen med ASD har alvorlig psykisk utviklingshemming og svært lite språk, mens andre kan ha gode intellektuelle evner og normalt språk.

Tilstanden betegnes ikke lenger som sjelden. Nyere studier angir en forekomst på 0,6 % for hele spekteret, og antallet barn diagnostisert med ASD har økt betydelig de siste tiårene. Økningen skyldes sannsynligvis økt oppmerksomhet om tilstandene, forbedret diagnostikk og inklusjon av nye undergrupper som f.eks. Aspergers syndrom. Tegn på ASD kan vise seg i løpet av barnets tre første leveår. Ved milde symptomer er det også vanlig at tegnene vises først når barnet begynner på skolen og møter større sosiale krav. Utredningen av barn med ASD skjer både innen fagmiljøene for barne- og ungdomspsykiatri og pediatri, og ASD-diagnosene stilles på bakgrunn av en helhetsvurdering av symptomer, utviklingshistorie og forløp. Standardiserte intervjuer og observasjoner er diagnostiske hjelpemidler. ASD representerer for de fleste en livslang funksjonshemming (3, 4).

Smith-Magenis syndrom (SMS)

Smith-Magenis syndrom er en sjelden årsak til lett til moderat utviklingshemming. Syndromet er forårsaket av en delesjon eller mutasjon på kromosom 17. Årlig blir det født to til fire barn med SMS i Norge, og Frambu kompetansesenter for sjeldne sykdommer kjenner til mellom 40 og 50 personer med syndromet. Tilstanden har en lik kjønnsfordeling. Diagnosen er basert på det kliniske bildet, og kan bekreftes ved en gentest. SMS innebærer et typisk utseende og en del felles adferdstrekk. Tilstanden er assosiert med blant annet hjertefeil og forstyrrelser i det perifere nervesystemet, nedsatt hørsel og synsforandringer. Mange med SMS har også autismspektervansker (2).

Insomni ved ASD og SMS

Insomni (søvnløshet) kjennetegnes av dårlig søvnkvalitet eller lite søvn. Dette kan være på grunn av problemer med innsovning, urolig nattesøvn, tidlige morgenoppvåkning eller av subjektiv opplevelse av dårlig søvnkvalitet. Dette kan videre føre til trøtthet, konsentrasjonsvansker, humørsvingninger og funksjonsnedsettelse på dagtid. For å kunne få diagnosen insomni må det minst være tre ukentlige netter med dårlig søvn (5).

Søvn spiller en sentral rolle i barnas utvikling, deres psykisk helse og atferd, og evne til læring og konsentrasjon. Søvn har også betydning for vekst, vekt, immunsystemet og risiko for ulykker. Forstyrret og/ eller utilstrekkelig søvn kan ha konsekvenser både på kort og på lang sikt.

Søvnvansker hos barn og unge kan ha stor påvirkning på deres omsorgspersoner og på familielivet generelt. Skolebarn bør sove rundt 10-11 timer i døgnet, og ungdom bør få minst ni timer søvn (3).

I flere kilder er prevalensen av insomni ved ASD angitt som høy. Insomni hos barn med nevroutviklingsforstyrrelser (spesifikt autismspekterforstyrrelser) har en prevalens på 50-75 % (6). Veileder i barne- og ungdomspsykiatri angir at 40-80 % av barn med autisme sliter med forstyrret søvn og/eller forstyrrelser i søvn-våkenhetsrytmen (3). En litteraturgjennomgang av Angriman et al. trekker fram at barn med nevroutviklingsforstyrrelser i hovedsak er plaget med vanskeligheter med initiering av søvn (51 %), samt nattlige oppvåkninger (67%) (7). Intervensjoner som gjelder adferdsendringer rundt søvn er førstelinjebehandling. Responsraten på slik behandling er rundt 25 % (6, 8).

Nesten alle med SMS har store søvnvansker grunnet en forstyrrelse i melatoninstoffskiftet. Melatonin er et hormon som sekreseres fra hypofysen. Det virker på sentralnervesystemet der det promoterer søvn, påvirker igangsetting og opprettholdelse av søvn og modulerer døgnrytme. Nivået av melatonin hos pasienter med SMS er økt om dagen, når dette normalt skal være lavt. Søvnvanskene ved SMS innebærer sen innsovning, nattlige oppvåkninger og påfølgende søvnighet på dagtid (2, 9).

Pasientgrunnlag i Norge

Pasientgrunnlaget i denne vurderingen omfatter pasienter med ASD og/eller SMS som har insomni og ikke har hatt tilstrekkelig effekt av søvnhygienetiltak.

I den innsendte dokumentasjonen har Takeda/Neurim estimert at 1000 pasienter kan bruke Slenyto i år 5. Det er videre lagt til en dropout-rate på 13,6 % hentet fra data fra uke 14 og utover i PedPRM-studien (se kapittel 2). Estimert pasientgrunnlag blir dermed 864 pasienter per år. Erfaringer fra norsk klinisk praksis tilsier at dette kan være et estimat som stemmer for pasientantallet i Norge.

Ved søvnvansker ved nevropsykiatriske tilstander (som ASD) kan det søkes om refusjon for melatonin (3). Tall fra Helsedirektoratet viser at det i 2019 var rundt 1100 pasienter som fikk melatonin med individuelt vedtak etter blåreseptforskriftens §3 med ulike typer søvnforstyrrelser som refusjonskode. Det er ikke kjent hvilke diagnoser pasientene har, utover søvnforstyrrelser, men tallene inkluderer pasientene som er aktuelle for metodevurderingen og kan støtte estimatet på rundt 1000 aktuelle pasienter årlig.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Forhåndsgodkjent refusjon kan bare innvilges dersom ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet (lovdata).

Legemiddelverket benytter vanligvis en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden. Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen. I dette tilfellet har Legemiddelverket ikke beregnet APT. I den innsendte dokumentasjonen fra Takeda/Neurim er alvorlighetsgrad heller ikke beregnet. Dette skyldes hovedsakelig at det ikke foreligger måling av helsenytte ved baseline i innsendt klinisk dokumentasjon.

Søvn spiller en sentral rolle i barnas utvikling, deres psykisk helse og atferd, og evne til læring og konsentrasjon. Søvn har også betydning for vekst, vekt, immunsystemet og risiko for ulykker. Forstyrret og/ eller utilstrekkelig søvn kan ha konsekvenser både på kort og på lang sikt. Søvnvansker hos barn og ungdom kan også ha en negativ påvirkning på omsorgspersoners livskvalitet og familielivet generelt. Pasientgruppene som omfattes av denne metodevurderingen av melatonin depottabletter har i dag mulighet til å få innvilget vedtak om individuell stønad til melatonin etter blåreseptforskriften §3. Legemiddelverket anser at blåreseptforskriftens krav til alvorlighet er oppfylt.

1.4 Behandling av insomni hos barn og ungdom 2-18 år ved autismespekterforstyrrelser (ASD) og/eller Smith-Magenis syndrom, hvor søvnhygienetiltak ikke har vært tilstrekkelig

1.4.1 Behandling med melatonin depottabletter (Slenyto)

Indikasjon

Behandling av insomni hos barn og ungdom (2-18 år) med autismespekterforstyrrelser (ASD) og/eller Smith-Magenis syndrom, hvor søvnhygienetiltak ikke har vært tilstrekkelig.

Virkningsmekanisme

Melatonin er et hormon som sekreseres fra hypofysen. Det virker på sentralnervesystemet der det promoterer søvn, påvirker igangsetting og opprettholdelse av søvn og modulerer døgnrytme (9).

Dosering

Melatonin foreligger som depottabletter i styrkene 1 mg og 5 mg. Tablettene tas oralt. Den anbefalte startdosen er 2 mg. Hvis tilstrekkelig respons ikke observeres bør dosen økes til 5 mg, med en maksimumsdose på 10 mg. Melatonin bør tas én gang daglig, 0,5-1 time før leggetid og med eller etter mat. Pasienten bør overvåkes regelmessig, og minst hver 6. måned, for å kontrollere om melatonin fortsatt er den beste behandlingen. Behandlingseffekten bør evalueres av lege etter minst 3 måneders behandling, for å vurdere om behandlingen skal stanses dersom det ikke registreres noen klinisk relevant behandlingseffekt.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene med melatonin i kliniske studier var søvnighet, fatigue, humørsvingninger, hodepine, irritabilitet, aggresjon og bakrusfølelse, rapportert hos $\geq 1:100$ til $< 1:10$ barn. Følgende bivirkninger, med ukjent frekvens, har blitt rapportert med off-label bruksformulering for voksne, 2 mg depottabletter med melatonin: epilepsi, søvnforstyrrelse, dyspné, epistakse, konstipasjon, redusert appetitt, opphovning i ansiktet, hudlesjon, følelse av å være unormal, unormal oppførsel og nøytropeni.

For utfyllende opplysninger, se godkjent preparatomtale for melatonin depottabletter (Slenyto) (1).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke nasjonale behandlingsretningslinjer for insomni hos barn. Basert på faglig veileder i barne- og ungdomspsykiatri (3) følger behandling av insomni hos barn i hovedsak følgende trinn:

1. Søvnhygienetiltak som førstelinjebehandling
2. Legemiddelbehandling, der melatonin er det mest foreskrevne, kan forsøkes i andrelinje. Søvnhygienetiltak skal fortsette under medikamentell behandling.

Søvnhygienetiltak

Faglig veileder for barne- og ungdomspsykiatri kapittel om søvnproblemer og søvnforstyrrelser forteller at tilstrekkelig søvn og god søvnhygiene bør tilstrebes uansett søvnproblem. Nok søvn med hensyn til alder (10-11 timer for skolebarn og rundt ni timer for ungdom), god søvnhygiene og psykoedukasjon til foreldre, barn og ungdom trekkes fram som sentrale elementer. Ved behandling av forstyrret søvn-våkenhetsrytme skal tiltak for god søvnhygiene alltid prøves først. Dette innebærer blant annet å etterstrebe regelmessige leggerutiner og å legge til rette for å promotere søvn på kvelden. Hvis melatonin forsøkes som andrelinjebehandling, skal søvnhygienetiltak brukes parallelt (3).

Kliniske eksperter bekrefter at søvnhygienetiltak er førstelinjebehandling i norsk klinisk praksis i dag. Søvn bør kartlegges over noen uker, og det første som forsøkes er søvnhygienetiltakene. Dersom dette ikke fører frem er medikamentell behandling med melatonin neste steg, og søvnhygienetiltak skal fortsette i kombinasjon med melatonin.

Legemiddelbehandling av insomni med melatonin

Det finnes en rekke tilgjengelige legemidler og kosttilskudd som inneholder melatonin i ulike formuleringer; mikstur, tabletter/kapsler med umiddelbar frisetting, samt depottabletter. På tross av at det ikke er andre legemidler enn Slenyto som har markedsføringstillatelse til barn og unge, er melatonin et mye brukt legemiddel i norsk klinisk praksis.

I veileder i barne- og ungdomspsykiatri nevnes melatonin som det mest forskrevne medikamentet til barn og unge for søvnevansker i dag (3). Tall fra Reseptregisteret viser at melatonin brukes i stort omfang hos barn og ungdom i norsk klinisk praksis: I 2019 var det i alt 20 702 brukere av melatonin (ATC-kode N05CH01) i alder 0-19 år. Oversikten over antall brukere viser at det er har vært en økning i alle aldersgrupper hvert år fra 2015 til 2019. Tallene peker mot at det er en betydelig og økende bruk av melatonin hos barn og ungdom (10).

Retningslinjene for dosering av melatonin er ikke klart definerte, og angivelse av effektiv dose varierer. For barn med autismespekterforstyrrelser og forstyrret søvn-våkenhetsrytme angir den faglige veilederen en daglig dosering mellom 0,5-10 mg (3).

Legemiddelverket har vært i kontakt med norske kliniske eksperter angående dosering av melatonin til barn/ungdom med ASD og/ eller SMS med insomni og type formulering som foretrekkes. Det brukes stort sett lave doser, og oppstartdosen er ofte 1-2 mg. Hos noen foretrekkes enda lavere dose, som 0,5 mg.

Dosering har ofte individuelle forskjeller, men et anslag på dosering ut fra ulike aldersgrupper er:

- 2-5 år: 1-2 mg
- 6-12 år: 3 mg
- 10-17 år: 3-6 mg.

Den lavest mulige dosen prøves ut, og ved manglende effekt kan denne trappes opp.

I norsk klinisk praksis brukes i hovedsak melatonin med umiddelbar frisetting, enten i tablettform eller som mikstur. Å administrere tabletter ses på som en utfordring, og dette kan løses ved at det brukes mikstur. Foreldre foretrekker ofte mikstur på grunn av enklere administrasjonsmåte. Noen pasienter med ASD klarer ikke svelge tabletter eller liker ikke teksturen, og flytende preparat er da et godt alternativ. Ved mikstur og tabletter/kapsler brukes samme dose melatonin. Circadin depottabletter brukes også, og depotdosering er normalt mellom 2-4 mg.

Melatonin som i dag er tilgjengelige for norske pasienter er:

- Legemidler med norsk markedsføringstillatelse (MT) – med indikasjoner:
 - Circadin (depottablett) – primær insomni hos voksne over 55 år
 - Melatonin Orifarm (tablett med umiddelbar frisetting) – behandling av jetlag hos voksne
 - Slenyto (depottablett) – insomni ved ASD og/eller SMS barn og unge 2-18 år

Leger kan forskrive legemidler «off label» (utenfor godkjent indikasjon), noe som i dette tilfellet innebærer at et legemiddel som i utgangspunktet er godkjent til pasienter i en eldre aldersgruppe også kan gis til yngre pasienter. For eksempel kan melatonin depottabletter 2 mg (Circadin) gis til en pasient under 55 år uten at det er nødvendig å søke om godkjenningfritak.

- Legemidler uten norsk MT:
 - De ulike melatoninpreparatene omfatter tabletter, kapsler og mikstur/dråper. Tablettene finnes i varianter med umiddelbar frisetting og i depotform. Dette er legemidler som ikke har markedsføringstillatelse i Norge, og legen må søke om godkjenningfritak med medisinsk begrunnelse for den enkelte pasient (11).
- Kosttilskudd:
 - Produkter som inneholder opptil 1 mg melatonin har siden november 2019 hatt en endring i klassifisering, og det er åpnet for at melatonin i lave doser kan selges som kosttilskudd (12, 13).

Per i dag er det ingen melatoninpreparater med forhåndsgodkjent refusjon i Norge. Det kan søkes om individuell stønad til legemidler som ikke omfattes av forhåndsgodkjent refusjon. Dette gjelder melatoninlegemidler, både de med MT og legemidler som fås på godkjenningfritak. Tall fra

Helsedirektoratet viser at melatonin som ble hentet ut i apotek med individuelt vedtak i 2019 for barn og ungdom under 19 år omfattet mange ulike legemidler, og det var rundt 1100 barn og unge som fikk melatonin med et slikt vedtak i 2019. De mest brukte legemidlene inkluderer legemidler med godkjenningfritak i ulike formuleringer, samt Circadin.

1.4.3 **Komparator**

Melatonin har en etablert plass i norsk klinisk praksis til behandling av insomni hos pasienter med ASD eller SMS når søvnhygienetiltak ikke er tilstrekkelige. Selv om søvnhygienetiltakene viser seg å være utilstrekkelige skal de likevel fortsette når pasienten behandles med legemidler. Når legemiddelbehandling er indisert er melatonin førstevalg, og flere ulike varianter av melatonin-preparater uten norsk MT eller MT-legemidler off-label er i bruk til pasienter i Norge i dag, og pasienter kan få individuell stønad til disse når visse kriterier er oppfylt. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at Slenyto kan erstatte andre legemidler med melatonin hvis Slenyto innvilges refusjon.

Takeda/Neurim har levert en helseøkonomisk analyse hvor behandling med melatonin depottabletter er sammenlignet med placebo. Legemiddelverket har ikke tidligere vurdert om melatonin er kostnadseffektiv behandling ved insomni. Systematisk kontinuering av søvnhygienetiltak er derfor også en relevant komparator.

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget for godkjenning av markedsføringstillatelsen av Slenyto var den dobbeltblindede randomiserte, placebokontrollerte fase III-studien «PedPRM» (14). Denne studien hadde et «enrichment design» (15). Den innsendte helseøkonomiske analysen (CUA) bygger på data fra PedPRM-studien for å modellere relativ effekt, og på eksterne kilder for å modellere nyttegevinst.

Takeda/Neurim har i tillegg utført systematiske litteratursøk for å identifisere kliniske studier som undersøkte relativ effekt av melatonin sammenliknet med placebo. Dette litteratursøket identifiserte kun én studie relevant for melatonin depotformulering sammenliknet med placebo (PedPRM-studien) (6) og én studie for effekt av IR (vanlige tabletter) melatonin (16).

Takeda har utført ytterligere litteratursøk for å identifisere studier på helserelatert livskvalitet (HRQoL) blant pasienter med insomni ved ASD og/eller SMS (se kapittel 2.2).

2.1 Innsendt dokumentasjon for klinisk effekt

2.1.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Følgende studier ble identifisert og funnet relevante for metodevurderingen av firma (Tabell 1):

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
<p>PedPRM-studien (NCT01906866)</p> <p><u>Publikasjoner:</u> Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase, med enrichment design (2+13 uker):</p> <p><i>Gringras et al. 2017</i> (6) <i>Schroder et al. 2019</i> (17)</p> <p>Åpen forlengelse av PedPRM (opptil 91 uker):</p> <p><i>Maras et al. 2018</i> (18) <i>Malow et al. 2010</i> (19)</p>	<p>Barn og ungdom i alderen 2-17,5 år (gjennomsnittsalder 8.7) med ASD (96.8 %)/SMS (3.2 %) som ikke fikk forbedret søvn av adferdsintervensjon alene.</p> <p>Søvnproblemer inkludert minst 3 måneder med nedsatt søvn (definert som ≤ 6 timer kontinuerlig søvn og/eller ≥ 0.5 times søvnlatenstid fra lyset slås av) ved 3 av 5 netter målt ved søvndagbok og pasientens sykehistorie.</p> <p>n=125, hvorav n=60 i intervensjonsarmen og n=65 i placeboarmen.</p>	<p>Melatonin depottabletter 2-10 mg peroralt 0.5-1 time før leggetid</p>	<p>Placebo tabletter peroralt 0.5-1 time før leggetid</p>	<p>Total søvnlengde (total sleep time, TST) vurdert med Sleep Nap Diary (SND)</p>	<p>Målt med SND:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Søvnlatenstid (sleep latency, SL) - lengste søvnepisode (longest sleep episode, LSE) - Varighet av våkenhet (duration of wake time) - Antall nattlige oppvåkninger (number of awakenings) <p>Andre sekundære utfallsmål:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Søvnforstyrrelser (Composite Sleep Disturbances Index score, CSDI) - Sosial fungering hjemme og på skolen (Children`s Global Assessment Scale, CGAS) - Adferd hjemme og på skolen (Strengths and Difficulties Questionnaire, SDQ)

Pågående studier

Takeda/Neurim opplyser ikke om noen relevante pågående studier.

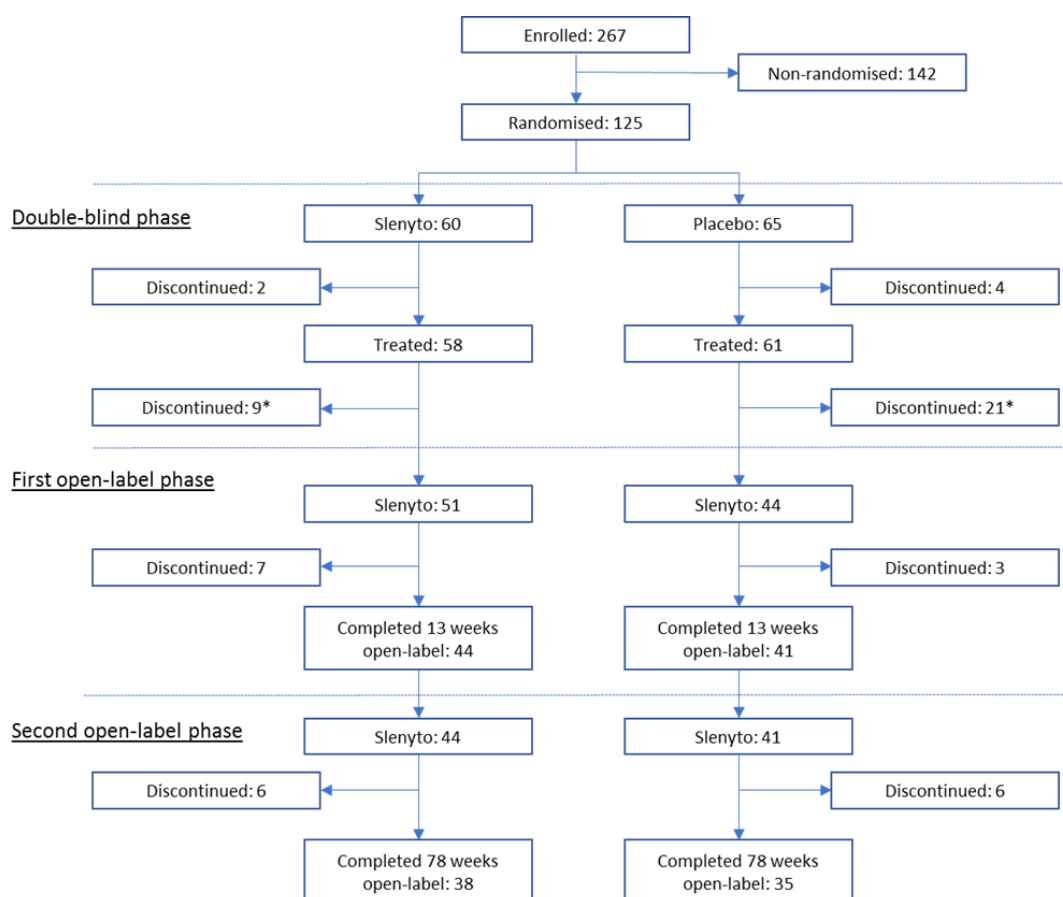
2.1.2 PedPRM- studien

Studien PedPRM (14) utgjorde det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget for EMAs godkjenning av Slenyto for den aktuelle indikasjonen og utgjør det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget for den innsendte helseøkonomiske analysen.

PedPRM-studien var en randomisert, dobbeltblindet placebokontrollert fase III-studie utført ved 14 sentre i USA, samt ved 10 i Europa (14). Studien hadde et «enrichment design» (15).

Studiens hensikt var å undersøke effekt og sikkerhet for melatonin depottabletter (Slenyto) sammenliknet med ingen behandling (placebo) for barn og ungdom med søvnforstyrrelser og samtidig nevrouviklingsforstyrrelse gjennom en dobbeltblindet 13-ukersperiode. Effekt og sikkerhet skulle også vurderes i en åpen fase utover den dobbeltblindede perioden.

Pasientene var barn og ungdom i alderen 2-17,5 år (gjennomsnittsalder 8.7) med ASD (96.8 %) og/eller SMS (3.2 %) som ikke fikk forbedret søvn av adferdsintervensjon alene. Pasienter måtte ha søvnproblemer som inkluderte minst 3 måneder med nedsatt søvn (definert som ≤ 6 timer kontinuerlig søvn og/eller ≥ 0.5 times søvnlatenstid fra lyset slås av) ved 3 av 5 netter målt ved søvndagbok og pasientens sykehistorie for å være aktuelle for inklusjon.



Figur 1: Flytdiagram over deltakere i PedPRM-studien

Studien hadde et «enrichment design» (15) der 267 pasienter ble innrullert til en placebo lead-in (også kalt run-in) fase hvor alle pasienter mottok placebo. Pasientene som responderte på placebo ble så ekskludert slik at 125 pasienter (46,8 %) oppfylte krav til videre randomisering. Disse 125 pasientene ble deretter randomisert 1:1 til melatonin depottabletter eller placebo i den dobbeltblindede fasen.

Det primære utfallsmålet total søvnlengde (Total Sleep Time, TST), ble regnet ut som en sum av:

- Tidspunktet pasienten våknet om morgenen – minus:
- Tidspunktet pasienten la seg om kvelden – minus:
- Tid det tok for å falle i søvn – minus:
- Varigheten av nattlige oppvåkninger

Det primære utfallsmålet TST, samt de andre søvnparametermålene ble målt med en søvndagbok (Sleep Nap Diary, SND). Denne skulle fylles ut av pasientens omsorgsperson hjemme i 14 dager før hver oppfølgingstime, og skulle helst fylles ut 2-3 timer etter at pasienten våknet. Actigraphs (aktivitetsmålere) ble utdelt til studiedeltakerne og skulle brukes for å evaluere søvn før og etter dobbeltblindet fase.

Det ble ikke målt helserelevanter livskvalitet for pasientene som deltok i PedPRM-studien. Helserelevanter livskvalitet for omsorgspersoner ble imidlertid undersøkt i studien ved bruk av spørreskjemaet WHO-

5. Livskvalitet ble også målt med Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) og Epworth Sleepiness Scale (ESS).

Studiens faser er vist i Tabell 2:

Tabell 2: Studiefaser i PedPRM-studien

Period (antall pasienter ved start av studiefasen)	Wash-out Sleep Hygiene (267 pasienter)	Run-in, Single-blind (267 pasienter)		Double-blind (125 pasienter)				Open-label (95 pasienter)						Run-out, single blind (85 pasienter)			
Treatment	No drug intervention	Placebo		Slentyto® 2mg or PBO		Slentyto® 2mg, 5mg or PBO		Slentyto® 2mg or 5mg		Slentyto® 2mg, 5mg or 10mg						Placebo	
Week	-4 to 0	1	2	3	5	6	15	16	28	29	41	42	54	55	106	107	108
Visit	SCRN First day of Week -4, ±3 days	Visit 1 first day of Week 1, ±3 days	Visit 2 last day of Week 2, ±3 days randomisation/baseline visit		Visit 3 last day of Week 5, ±3 days dose modification		Visit 4 last day of Week 15, ±3 days		Visit 5 last day of Week 28, ±3 days dose modification		Visit 6 last day of Week 41, ±7 days		Visit 7 first day of Week 54, ±7 days		Visit 8 last day of Week 106, ±7 days		End of the study last day of Week 108, ±3 days

- Uke -4 til 0
 - 4 ukers wash-out: de som ikke hadde dokumentert gjennomgått adferdsintervensjon for søvn fra tidligere (rundt 17 % av pasientene) gikk gjennom 4 uker med foreldreledet adferdsintervensjon. Dette var for å være sikker på at barn som hadde effekt av ikke-farmakologisk intervensjon ikke ble randomisert. Disse 4 ukene var også en «utvaskingsperiode» fra eventuelle hypnotika.
- Uke 1-2
 - 2 ukers enkeltblindet placebo «run-in-periode». Bare 125 av 267 pasienter med vedvarende søvnvansker (under 6 timer sammenhengende søvn og/eller 0.5 time søvnlatenstid fra sengetid i 3 av 5 netter de siste 2 ukene av «run-in-perioden» basert på SND) ble randomisert 1:1 til å motta behandling med enten melatonin depottabletter eller placebo.
- Uke 3-15
 - 13 ukers dobbeltblindet fase med melatonin depottabletter eller placebo. I intervensjonsarmen ble 2 x 1 mg tabletter brukt fra start. I placeboarmen hadde tablettene samme utseende og formulering som aktiv behandling. Tablettene ble tatt peroralt 0.5-1 time før leggetid. Etter 3 uker ble søvnparameterne vurdert på nytt. Hvis det ikke var minst en forbedring på 1 time totalt (sum av redusert SL og/eller økt TST) ble dosen økt til 5 mg. Etter denne doseøkningen ble sammen dose kontinuert de neste 10 ukene.
- Uke 16-106:
 - 91 ukers åpen fase der også pasientene fra placeboarmen fikk melatonin depottabletter. De første 13 ukene av den åpne studiefasen fikk pasientene melatonin depottabletter i den avsluttende dosen (eller placeboekvivalent dose) fra dobbeltblindet fase, deretter var det mulighet til å øke dosen til 10 mg melatonin depottabletter hvis det ikke var sett en forbedring i TST og SL på til sammen 1 time fra baseline. I resten av den åpne studieperioden (78 uker) brukte pasientene dosen som ble fastsatt i uke 13 av den åpne studiefasen (2, 5 eller 10 mg).
- Uke 107-108:
 - 2 ukers placebo run-out for å undersøke abstinenseffekter.

Hele studieperioden inkludert oppfølgingsstudien varte i 108 uker (2 uker run-in fase + 13 uker dobbeltblindet fase + 91 uker åpen fase + 2 uker placebo run-out). På slutten av studieperioden var det 38 av 60 randomiserte pasienter i intervensjonsarmen og 35 av 65 randomiserte pasienter i placeboarmen som hadde fullført hele studieperioden.

Legemiddelverkets vurdering

I PedPRM-studien er det dokumentert at melatonin depottabletter har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, slik det ble vurdert da melatonin depottabletter fikk markedsføringstillatelse.

EMA har retningslinjer for hva som er et minimum å evaluere i en insomnistudie (20). Effekt på søvnlatenstid (SL), varighet av søvn (TST), søvnkontinuitet (lengste søvnepisode (LSE) og antall nattlige oppvåkninger) ble målt, men følelse av gjenoppbyggende («restorative») søvn og søvnkvalitet er ikke målt spesifikt hos pasientene i studien. Forbedret funksjon på dagtid i pasientens

naturlige miljø ble undersøkt med SDQ. Effektmålene basert på spørreskjemaene er ikke nøye vurdert av Legemiddelverket, men ser ut til å samsvare med det som brukes i litteraturen for øvrig. Den randomiserte, dobbeltblindede studieperioden (13 uker) var lenger enn det som er minstekravet for pivotale insomni studier, og det er utført en oppfølgingsperiode med den åpne studiefasen der effekt på utvikling og vekst ble fulgt.

Legemiddelverket vurderer imidlertid at relativ effekt av melatonin depottabletter sammenliknet med placebo fra PedPRM-studien har redusert overførbarhet til norsk klinisk praksis. Det er sannsynlig at effekten av melatonin depottabletter er overestimert i studien, sammenlignet med den effekten som forventes i klinisk praksis. PedPRM-studien har et enrichment design med en placebo run-in fase (15). Pasientene som hadde tilfredsstillende effekt av placebo ble ikke randomisert til den dobbeltblindede fasen av studien. Av 267 pasienter som ble innrullert i run-in fasen, var det bare 125 pasienter (47 %) som ble randomisert til å motta melatonin depottabletter eller placebo i den dobbeltblindede fasen. Det er beskrevet i litteraturen at enrichment design minimerer placeboeffekten og maksimerer intervensjonseffekten (15). Enrichment designet fører til at den gruppen pasienter som får melatonin depottabletter i PedPRM-studien er selektert sammenlignet med pasienter som vil få melatonin depottabletter i norsk klinisk praksis. Den effektstørrelsen som ble målt for melatonin depottabletter i PedPRM-studien vil derfor ikke være overførbart til klinisk praksis, der det ikke finnes en placebo run-in fase.

Legemiddelverket vil også påpeke at søvnparameterne som ble målt i studien var basert på at pasientens omsorgspersoner fylte ut en søvndagbok, og at slike selvrapporterte utfallsmål kan gi noe usikkerhet, blant annet knyttet til eksakt kvantifisering av effektgevinsten ved behandling med melatonin depottabletter sammenlignet med placebo. Videre er søvndagboken fylt ut av omsorgspersoner og ikke pasienten selv. Omsorgspersonen kan ikke forventes å registrere alt om pasientens søvnlengde og oppvåkinger. Dette kan være utfordrende i praksis og går på bekostning av søvnlengde til omsorgspersoner, som også er et relevant utfallsmål i denne sammenheng. I tillegg er ikke søvndagboken eksternt validert, men Takeda/Neurim har utviklet den eksklusivt til bruk i PedPRM-studien. Legemiddelverket mener det er en svakhet ved dokumentasjonen at søvnparametere ikke er målt objektivt, f.eks med actigraphy, som er en ikke-invasiv metode for å måle søvnparametre, f.eks med en klokke. Actigraphy er nevnt i den opprinnelige studieportokollen, men data derfra er ikke presentert (14).

2.2 Innsendt dokumentasjon for helsenytte/helsetap

Helserelatert livskvalitet (HrQoL) måles med vanlige spørreskjema, som for eksempel WHO-5 som ble brukt til å måle HrQoL hos omsorgspersoner i PedPRM-studien. Hvis man vil bruke informasjon om hvordan pasienter opplever behandling med melatonin depottabletter i en kostnad-per-QALY-analyse, holder det ikke med bruk av vanlige spørreskjema, da er det nødvendig å måle helsenytte, som gjøres med en annen type spørreskjema som heter preferansebaserte spørreskjema.

Et preferansebasert spørreskjema gir informasjon om hvordan pasienter opplever å være i en bestemt helsetilstand og hvor sterkt de ønsker å heller være i en annen helsetilstand; dette kalles for pasientens helse-relaterte preferanser. For å måle helsenytte til bruk i en kostnad-per-QALY-analyse, må man benytte seg av generiske preferansebaserte spørreskjema som for eksempel EQ-5D. Et generisk spørreskjema tillater å sammenligne helsenytte på tvers av ulike behandlinger og ulike sykdomsgrupper.

Det er ikke målt helsenytte for pasienter i PedPRM-studien (6). Helserelatert livskvalitet for omsorgspersoner har imidlertid blitt målt med WHO-5 i PedRPM-studien, men disse resultatene er ikke benyttet i den helseøkonomiske analysen. Takeda/Neurim benytter eksterne kilder som grunnlag for nyttegevinsten til både pasienter og deres omsorgspersoner i den helseøkonomiske modellen.

Relevansen av å inkludere nyttegevinsten til omsorgspersoner er basert på utsagn fra klinikere som jobber i Norge som Takeda/Neurim har vært i kontakt med. Klinikere bekrefter at livskvaliteten til omsorgspersonene er påvirket av pasientens helsetilstand. Videre bruker Takeda/Neurim flere studier for å dokumentere at omsorgspersoner til barn med utviklingshemninger og søvnforstyrrelser har redusert livskvalitet, nedsatt funksjonsnivå på dagtid og er mindre produktive på arbeidsplassen (21-24).

Siden helsenytte til pasientene og ikke ble målt i PedPRM-studien (6), har Takeda/Neurim gjennomført flere litteratursøk. Studiene som ble identifisert i de ulike litteratursøkene er oppsummert under:

1. Systematisk søk: Klinisk effekt av melatonin ved behandling av søvnforstyrrelser hos barn/ ungdom med ASD og/eller neurogenetisk sykdom
 - MENDS study, (Gringras et al., 2012) (25)
 - Intervensjonsstudie, 12- uker dobbeltblindet studie: Melatonin IR vs placebo hos barn etter at de har fått adferdsintervensjon for bedre søvn.
 - Relevant livskvalitetsresultat:
Pediatric quality of life inventory Family impact module (PedsQL Family impact Module) økte med 3.5 (95% CI: -1.6, 8.7) i melatonin IR vs placebo gruppen på en skala fra 0-100.
2. Systematisk søk: Livskvalitet og helsenytte til barn/ungdom med ASD og søvnforstyrrelser
 - Delahaye et al., 2014 (26)
 - Prospektiv tverrsnittstudie
 - Måling av livskvalitet:

- Sammenheng mellom pediatric quality of life inventory (PedsQL 4.0) (27, 28) og Children sleep habits questionnaire (CSHQ) for barn med ASD, begge rapportert av omsorgsperson (29).
- 3.
- Tilford et al., 2015 (30)
 - Prospektiv tverrsnittstudie
 - Måling av livskvalitet:
 - Helsenytte for barn med ASD målt med HUI-3 og QWB-SA og helsenytte til omsorgspersoner målt med SF-6D og EQ-5D
 - Kvantifiserer sammenheng mellom Children sleep habits questionnaire (CSHQ) hos barn med ASD (rapportert av omsorgsperson) og generiske, preferansebaserte instrumenter til barn (HUI-3 og QWB-SA, rapportert av omsorgsperson) og omsorgspersoner (SF-6D og EQ-5D)
 - Rapporterer forandring i helsenytte (HUI-3, QWB-SA, SF-6D og EQ-5D) per forandring i CSHQ

Takeda/Neurim konkluderer med at livskvalitetsdata fra de identifiserte studiene ikke kan brukes direkte i en helseøkonomisk evaluering av melatonin depottabletter. Tilford (30) er den eneste av de identifiserte studiene som har målt helsenytte med et generisk, preferansebasert måleinstrument. I denne tverrsnittsstudien ble helsenytten for barn med ASD målt med HUI-3 og QWB-SA og helsenytten til omsorgspersoner med SF-6D og EQ-5D (30). Studien sier imidlertid ikke noe om nyttegevinsten for pasienter eller deres omsorgspersoner ved behandling med melatonin depottabletter. Dermed er helsenytten i Tilford ikke direkte overførbar til helsestadiene som er brukt i den helseøkonomiske modellen for melatonin depottabletter.

4. Målrettet søk: Sammenheng mellom Children sleep habits questionnaire (CSHQ) og helsenytte til barn/ungdom
- Ingen funn

Takeda/Neurim konkluderte med at det ikke finnes studier som kan brukes direkte til å tallfeste helsenytten ved behandling med melatonin depottabletter. Takeda/Neurim har derfor valgt å kombinere effektdata fra det primære endepunktet TST fra PedPRM-studien (6) med data fra litteratursøkene (16, 26, 30), og har konvertert disse til å representere nyttegevinster for pasienter og omsorgspersoner i den helseøkonomiske analysen. Denne konverteringen resulterer i en ukjentlig nyttegevinst for pasienter og omsorgspersoner ved bruk av melatonin depottabletter sammenlignet med placebo, som brukes som input i Takeda/Neurims helseøkonomisk modell (Tabell 3).

Tabell 3: Ukentlig forandring i nyttegevinst for pasientene og deres omsorgspersoner brukt i modellen til Takeda/Neurim

Parameter	Child	Caregiver	Child and caregiver
Slentyto®			
Weekly accrued until week 14	0.0010	0.0008	0.0018
Weekly accrued week 14 until week 27	0.0009	0.0008	0.0017
Weekly accrued week 27 until week 40	0.0011	0.0010	0.0021
Weekly accrued from week 40 onwards	0.0011	0.0009	0.0020
Placebo			
Weekly accrued QALYs all weeks	0.00016	0.00014	0.00029

Innsendt dokumentasjon av konverteringen av helsenytte/helsetap er beskrevet i Appendiks 1.

Legemiddelverkets vurdering

Takeda/Neurim har ikke målt helse relatert livskvalitet til pasientene i PedPRM-studien (6). For omsorgspersoner ble helse relatert livskvalitet målt med WHO-5, men disse data er ikke benyttet i den helseøkonomiske analysen. Dermed fins det ingen dokumentasjon på helsenytte for pasienter og omsorgspersoner ved behandling med melatonin depottabletter fra en klinisk studie (6). Dette vurderes som en svakhet ved den innsendte dokumentasjonen og gjør det vanskelig å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte og alvorlighet.

Helsenytte i den innsendte modellen er beregnet ved hjelp av en konvertering med flere steg. Konverteringen bruker bare ett klinisk effektmål (TST) fra PedPRM-studien (6) og er ellers basert på eksterne kilder (16, 26, 30). Konverteringen til nyttevektene som brukes i modellen utføres i flere steg og med flere ulike kilder. Hvert steg i prosessen introduserer usikkerhet i konverteringen. Det samme gjelder antall eksterne kilder som benyttes.

Legemiddelverket vurderer at det er store svakheter i dokumentasjon av helsenytte for pasienter og omsorgspersoner. Samtidig er dette sentrale parametere med stor betydning for resultatene i kostnad-per-QALY-analysen som Takeda/Neurim har levert.

Legemiddelverket har vurdert den innsendte dokumentasjonen på helsenytte nøye. Legemiddelverket anerkjenner at det er utfordrende å måle helsenytte hos barn og ser at Takeda/Neurim har prøvd å finne en løsning. I følgende avsnitt legger vi fram hovedutfordringer som Legemiddelverket ser ved den innsendte dokumentasjonen.

Hovedutfordringer

Legemiddelverket ser flere grunnleggende problemer med den tilnærmingen som Takeda/Neurim valgte for å beregne nyttegevinst til pasientene og deres omsorgspersoner. Dette er diskutert i de følgende avsnitt. En helhetsvurdering har ført til at Legemiddelverket konkluderer med at dokumentasjonen på helsenytte som Takeda/Neurim har sendt inn ikke er tilstrekkelig for å kunne tallfeste nyttegevinsten til pasienter eller omsorgspersoner ved behandling med melatonin depottabletter på en pålitelig måte. Dermed kan man etter Legemiddelverkets vurdering ikke bruke

Takeda/Neurims anslag på nyttegevinst til å beregne en troverdig merkostnad per vunne QALY (IKER) i denne metodevurderingen.

Det er flere hovedproblemer som er avgjørende for Legemiddelverkets konklusjon om nyttegevinsten:

1) Mangel på livskvalitetsdata

Hovedutfordringen er at det verken i PedPRM-studien (6) eller i studiene identifisert gjennom litteratursøkene (16, 26, 30) er samlet inn data om helsenytte hos pasienter og omsorgspersoner som kan brukes direkte i den helseøkonomiske modellen. Dette gjør en konvertering nødvendig.

2) Usikkerheten i nyttegevinstene som resulterer fra konverteringen

Konverteringen av nyttevektene som brukes i modellen utføres i flere steg som krever mange antakelser og bruk av flere ulike kilder (Appendiks 1 - Innsendt dokumentasjon på konvertering av helsenytte).

Hvert steg i prosessen introduserer usikkerhet i konverteringen. Det samme gjelder antall eksterne kilder som benyttes. Dette gir meget stor usikkerhet i de estimerte nyttegevinster ved behandling med melatonin depottabletter. Legemiddelverket kan derfor ikke vurdere om nyttegevinstene som resulterer av konverteringen er representative for de aktuelle pasientene. Gitt den store usikkerheten virker det uhensiktsmessig å operere med små endringer i helsenytte ved forskjellige uker (Tabell 3).

3) Ikke validert metode for konverteringen i sin helhet

Metodikken som ligger til grunn for konverteringen i sin helhet er ikke publisert eller validert, men utviklet av Takeda/Neurim spesielt til denne metodevurderingen. Dette er en vesentlig svakhet, og tilfredsstillende ikke kravene i Legemiddelverkets retningslinjer.

4) Lite innholdsoverlapp mellom sykdomsspesifikk CSHQ og de generiske nytteinstrumentene (HUI-3 og EQ-5D) som er sentrale i konverteringen

I tråd med NICE DSU Technical Support Document 10 (31) er konvertering av data bare akseptabelt hvis de to instrumentene som brukes i konverteringen har betydelig overlapp i de dimensjonene som de måler. Mangel på innholdsoverlapp mellom CSHQ og nytteinstrumentene (HUI-3 og EQ-5D) som er brukt i konverteringen er et vesentlig brudd på forutsetningen for å kunne gjøre en meningsfull konvertering, og dermed kunne ha tiltro til resultatene fra konverteringen.

Alle dimensjoner i CSHQ fokuserer på søvn, mens de generiske preferansebaserte instrumenter (HUI-3 og EQ-5D) har et mye bredere fokus. EQ-5D måler forandring i smerte/ubehag, vanlige gjøremål, gange, angst/depresjon og personlig stell, mens HUI-3 gjør det samme for syn, hørsel, tale, gange, ferdigheter (dexterity), emosjon, kognisjon og smerte (32). De generiske preferansebaserte instrumentene har dermed mange dimensjoner som ikke er dekket av CSHQ og ingen av dem har søvn som en dimensjon. Legemiddelverket anser at konverteringen, som bruker forskjeller i søvnvaner målt med CSHQ til å estimere forandring i helsenytte målt med generiske, preferansebaserte instrumenter, ikke er i tråd med NICE DSU Technical Support Document 10 og Legemiddelverkets retningslinjer (31, 33).

5) Størrelsen av nyttegevinstene

Pasienters nyttegevinst:

Pasient-rapporterte utfallsmål som livskvalitet og helsenytte er en del av en metodevurdering fordi de skal belyse hvordan pasienter opplever behandling med et legemiddel. I tilnærmingen som Takeda/Neurim valgte for å beregne pasienters helsenytte er endringen i pasienters søvnlengde (TST) den eneste parameter som er direkte fra PedPRM-studien (6). Denne kliniske parameteren brukte Takeda/Neurim til å estimere pasientens nyttegevinst ved behandling med melatonin depottabletter utover behandling med melatonin IR hentet fra Gringras (16). Endringen i helsenytte ved behandling med melatonin depottabletter er altså bestemt av en klinisk parameter (TST) i innsendt dokumentasjon fra Takeda/Neurim.

Legemiddelverket er enig i at det sannsynligvis er en sammenheng mellom søvnlengde og pasienters livskvalitet. Derimot inneholder dokumentasjonen som Takeda/Neurim har levert ingen studie som tallfester sammenheng mellom pasienters søvnlengde og størrelsen på pasienters helsenytte (målt med et preferanse-basert livskvalitetsinstrument). Heller ingen av studiene som Takeda/Neurim bruker i sin konvertering tallfester sammenheng mellom pasientens søvnlengde (TST) og pasientens helsenytte. Denne sammenhengen er sentral når nyttegevinsten av økt søvnlengde hos pasienten ved behandling med melatonin depottabletter skal estimeres. Å kunne tallfeste sammenheng mellom pasienters søvnlengde og pasienters helsenytte er avgjørende for å validere den innsendte konverteringen. Mangel på dokumentasjon av sammenhengen mellom pasienters søvnlengde og pasienters helsenytte gjør det ikke mulig for Legemiddelverket å vite om tallene som resulterer fra konverteringen er valid.

Legemiddelverket konkluderer med at størrelsen på nyttegevinstene, for pasienter behandlet med melatonin depottabletter, basert på konverteringen som Takeda/Neurim leverte ikke er godt nok dokumentert.

Omsorgspersoners nyttegevinst:

Legemiddelverket er generelt enig med Takeda/Neurim i at livskvalitet til omsorgspersoner sannsynligvis øker hvis barnet/ungdommen får bedre søvn ved behandling med melatonin depottabletter. Selv om Legemiddelverkets retningslinjer (33) støtter at nyttegevinsten til omsorgspersoner kan tas hensyn til i dette tilfellet, godtar Legemiddelverket ikke hvordan helsenytte til omsorgspersoner ble beregnet i denne metodevurderingen. Takeda/Neurim har ikke målt helsenytte til omsorgspersoner i PedPRM-studien. Derfor bruker Takeda/Neurim samme konverteringen som de bruker til å beregne nyttegevinsten til pasientene. Vi beskriver over hvorfor Legemiddelverket stiller seg kritisk til denne tilnærmingen. I konverteringen bruker Takeda/Neurim forandring i PedsQL og i CSQH. Delahaye (et al., 2014, side 295) beskriver formålet med å bruke disse utfallsmålene slik (vår understreking): PedsQL er *“designed to evaluate health-related functioning in children”* og total skår i CSQH er *«representative of a child’s overall sleep problems»*. Uten tvil er helsenytten til omsorgspersoner tett knyttet til *“health-related functioning in children”* og *«a child’s overall sleep problems»*. Men det å bruke barnets søvnlengde (TST) til å beregne helsenytten til omsorgspersoner gjør at nyttegevinsten til omsorgspersoner er «låst til» barnets søvnlengde (TST).

I Takeda/Neurims helseøkonomiske modell er nyttegevinsten til omsorgspersoner nesten like stor som nyttegevinsten til pasientene selv (weekly accrued QALYs for patients/caregivers: 0.00016/ 0.00014). Det samme gjelder ett-års QALY gevinster som Tilford presenterer for pasienter 0.049 (95% CI, 0.047-0.51) og omsorgspersoner 0.050 (95% CI, 0.035-0.064) ved behandling med melatonin (30). Legemiddelverket vurderer at likheten mellom de to QALY gevinstene er et metodisk artefakt av å bruke samme parameter, pasienters søvn lengde, til å beregne både nyttegevinsten til pasienter og til omsorgspersonene. En følge av denne tilnærmingen er at omsorgspersoners nyttegevinst i den helseøkonomiske modellen gir lite tilleggsinformasjon utover pasienters nyttegevinst. Tallet som resulterer fra konverteringen gir etter Legemiddelverkets oppfatning ikke et valid bilde av helsegevinsten til omsorgspersoner ved behandling med melatonin depottabletter.

Legemiddelverket konkluderer med at helsenytten til omsorgspersoner ved behandling med melatonin depottabletter ikke kan tallfestes på en pålitelig måte med dokumentasjonen som Takeda/Neurim leverte.

2.3 Legemiddelverkets konklusjon om relativ effekt og helsenytte/helsetap

PedPRM-studiens enrichment design kan føre til en kunstig høy behandlingseffekt. Pasienter som responderer på placebo ekskluderes fra studien og bidrar dermed ikke til effekten som måles i studien. Dette kan ha betydning for overførbarheten av den observerte behandlingseffekten fra PedPRM-studien til en reell behandlingssituasjon i norsk klinisk praksis. På tross av at dokumentasjonen er tilstrekkelig for å vurdere nytte/risikoforhold ved innvilgelse av MT, er studiens enrichment design en stor svakhet i en vurdering av relativ effekt.

Legemiddelverket konkluderer også med at dokumentasjonen på helsenytte som Takeda/Neurim har sendt inn ikke er tilstrekkelig for å kunne tallfeste nyttegevinsten til pasienter eller omsorgspersoner ved behandling med melatonin depottabletter sammenlignet med placebo på en troverdig måte. Legemiddelverket mener at konverteringen som Takeda/Neurim har brukt til å beregne nyttegevinsten ved behandling med melatonin depottabletter er heftet med for høy usikkerhet til at de kan benyttes i en kostnad-per-QALY-analyse.

Basert på en totalvurdering av studiedesign og modellering av helsenytte vurderer Legemiddelverket at resultater fra PedPRM-studien og de eksterne kildene som Takeda/Neurim brukte i konverteringen av helsenytte ikke kan brukes i en helseøkonomisk analyse som skal belyse kostnadseffektivitet av melatonin depottabletter i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket har, på grunnlag av innsendt dokumentasjon på klinisk effekt og helsenytte, forkastet innsendt modell og den innsendte kostnad-per-QALY-analysen. Legemiddelverket har på bakgrunn av dette ikke validert eller godtatt innsendt helseøkonomisk modell, effektmål brukt i den kliniske studien eller inputdata som er brukt i innsendt modell. Modellen og inputdata kan derfor ikke refereres til i fremtidige utredninger som valid.

Legemiddelverket presenterer en forenklet helseøkonomisk analyse i kapittel 4.

3 PICO¹

Under følger Legemiddelverkets oppsummering og vurdering av PICO i studien PedPRM sammenlignet med norsk klinisk praksis. Som følge av utfordringer knyttet til studiedesign og tallfesting av nyttegevinsten ved behandling med melatonin depottabletter sammenlignet med ingen behandling (se kapittel 2), er ikke input som benyttes i den helseøkonomiske modellen beskrevet og vurdert i kapitlet under.

3.1 Pasientpopulasjon

Innsendt dokumentasjon

PedPRM-studien inkluderte barn og ungdom med nevroutviklingsforstyrrelser, og hadde som hensikt å studere forbedring av søvnforstyrrelser i denne pasientgruppen. De viktigste inklusjonskriteriene i studien var:

- Alder 2-17,5 år.
- Dokumentert ASD (konsistent med kriterier i ICD-10 eller DSM 4/5) eller nevroutviklingsforstyrrelse forårsaket av nevrogenetisk sykdom.
- Søvnproblemer i minst 3 måneder, inkludert ≤ 6 timers kontinuerlig søvn og/eller ≥ 0.5 timer søvnlatenstid fra lyset slås av ved 3/5 netter (basert på foreldrerapportering og sykehistorie).
- Søvnforstyrrelse som ikke skyldes samtidig medikasjon, f.eks selektiv, serotonin reopptaks inhibitor (SSRI) og stimulantia.
- Det var tillatt å bruke noen typer legemidler under studieperioden.

Følgende var blant de viktigste eksklusjonskriteriene:

- Moderat/alvorlig søvnapné eller en annen ubehandlet lidelse som kan være årsak til søvnforstyrrelsene.
- Ingen effekt av tidligere behandling med Circadin (melatonin depottabletter).

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Baseline pasientkarakteristika er oppsummert i tabellen under:

Tabell 4: Demografiske data ved screening, fra PedPRM-studien

Characteristic	Slenyto® (n = 60)	Placebo (n = 65)	Overall (n = 125)
Age, y			
Mean ± SD	9.0 ± 4.08	8.4 ± 4.24	8.7 ± 4.15
Range	2–17	2–17	2–17
Sex, n (%)			
Male	45 (75.0)	47 (72.3)	92 (73.6)
Female	15 (25.0)	18 (27.7)	33 (26.4)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	40 (66.7)	49 (75.4)	89 (71.2)
Hispanic or Latino	12 (20.0)	7 (10.8)	19 (15.2)
Other	8 (13.3)	8 (12.3)	16 (12.8)
Unknown	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Race, n (%)			
White	57 (95.0)	55 (84.6)	112 (89.6)
African American or black	1 (1.7)	8 (12.3)	9 (7.2)
Other	3 (5.0)	3 (4.6)	6 (4.8)
Asian	0	2 (3.1)	2 (1.6)
ASD	58 (96.7)	63 (96.9)	121 (96.8)
NGD (SMS)	2 (3.3)	2 (3.1)	4 (3.2)
Height, cm			
Mean ± SD	133.4 ± 24.17	130.4 ± 27.20	131.8 ± 25.73
Range	89–180	79–197	79–197
Weight, kg			
Mean ± SD	37.86 ± 21.495	35.22 ± 23.249	36.49 ± 22.374
Range	11.7–90.1	9.8–129.9	9.8–129.9
BMI, kg/m ²			
Mean ± SD	19.50 ± 4.899	18.79 ± 4.901	19.13 ± 4.893
Range	12.7–32.8	12.3–35.3	12.3–35.3
Note: ASD = autism spectrum disorder; BMI = body mass index; NGD = neurogenetic disorders; Slenyto® = paediatric-appropriate prolonged-release melatonin minitabets; SMS = Smith-Magenis syndrome			

Det var 28,8 % av studiedeltakerne som hadde ADHD som komorbiditet.

Legemiddelverkets vurdering

Studiepopulasjonen ser ut til å være representativ for den aktuelle pasientpopulasjonen i Norge. Innspill fra klinikere tilsier at gjennomsnittsalderen blant pasientene i norsk klinisk praksis kan være noe lavere enn i studiepopulasjonen, men med samme spredning i alder.

Inklusjonskriteriene i PedPRM-studien tok ikke hensyn til søvnlengde i ulike aldersgrupper hos barn og unge, det var en «flat» verdi som kvalifiserte til inklusjon, på tross av en stor spredning i alder. Pasienter som hadde forsøkt Circadin (et annen melatoninlegemiddel i depotform med en større tablettstørrelse) uten å få effekt ble ekskludert.

Studiepopulasjonen i PedPRM-studien er i større grad selektert sammenliknet med pasienter i norsk klinisk praksis. På grunn av enrichment designet var det bare pasienter som ikke hadde effekt av placebo som ble randomisert. Denne placebo lead-in fasen reduserer studiens overførbarhet til norsk klinisk praksis.

3.2 Intervensjon

Innsendt dokumentasjon

I PedPRM-studien var gjennomsnittsdosen melatonin depottabletter i den dobbeltblindede fasen 3,77 mg. I denne studiefasen kunne pasienter komme opp i opptil 5 mg daglig dose med en mulig doseeskalering etter 3 uker:

- 41 % av pasientene i intervensjonsarmen (mot 20 % i placeboarmen) fikk forbedring med 2 mg dose
- 59 % i intervensjonsarmen (mot 80 % i placeboarmen) fikk dosen økt til 5 mg (17).

De resterende 10 ukene av den dobbeltblindede fasen fortsatte pasientene med samme dose melatonin depottabletter eller placebo. Først i den åpne fasen var det mulig med en doseeskalering til 10 mg, og gjennomsnittlig dose i denne studiefasen var 5,33 mg.

Pasientene fikk ikke systematisk tilleggsbehandling med søvnhygienetiltak sammen med melatonin depottabletter/placebo i den kliniske studien.

Legemiddelverkets vurdering

I følge faglig veileder i barne- og ungdomspsykiatri (3) er søvnhygienetiltak førstelinjebehandling i behandling av insomni hos barn. Legemiddelbehandling, der melatonin er det mest foreskrevne, kan forsøkes i andrelinje. Søvnhygienetiltak skal fortsette under medikamentell behandling, dette støttes også av innspill fra klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med. Flesteparten av pasientene i PedPRM-studien hadde gjennomført søvnhygienetiltak, og de som ikke hadde fått denne behandlingen tidligere måtte gjennomføre dette før det var mulig å gå videre til randomisering. Dette er i samsvar med behandlingsalgoritmen. I PedPRM ble ikke søvnhygienetiltak derimot ikke systematisk videreført i den dobbeltblindede studiefasen, og det er uklart i hvilken grad dette kan påvirke overførbarheten av studiedata til norsk klinisk praksis.

Dosering i PedPRM samsvarer med godkjent preparatomtale for melatonin depottabletter (Slenyto). I norsk klinisk praksis brukes det stort sett lave doser melatonin, og oppstartsdosen er ofte 1 mg. Hos

noen foretrekkes enda lavere dose, som 0,5 mg. Når det brukes melatonin depottabletter gis det vanligvis en dose på 2-4 mg. Gjennomsnittsdosen i den dobbeltblindede studiefasen (3,77 mg) er innenfor doseringsintervallet som benyttes i norsk klinisk praksis år det gjelder depotdosering. I den åpne fasen (der det var åpnet for doseeskalering til 10 mg) var gjennomsnittlig dose derimot en del høyere (5,33 mg).

Slenyto er kun tilgjengelig som tabletter med 1 og 5 mg melatonin, noe som medfører at en dose på under 1 mg ikke kan oppnås med Slenyto.

Legemiddelverket konkluderer med at dosering i studiens dobbeltblindede fase er i henhold til dosen som brukes i norsk klinisk praksis. Derimot tyder gjennomsnittsdosen i langtidsstudien på at pasientene fikk en høyere dose enn det som brukes i norsk klinisk praksis.

3.3 Komparator

Innsendt dokumentasjon

Komparator i dobbeltblindet fase av PedPRM var placebo. Søvnhygienetiltak ble ikke systematisk videreført i studien.

Legemiddelverkets vurdering

Den mest aktuelle komparatoren for å gjenspeile norsk klinisk praksis ville vært søvnhygienetiltak alene. Legemiddelverket vurderer mangel på systematisk videreføring av søvnhygienetiltak som en svakhet i dokumentasjonen og noe som kan påvirke overførbarheten av studiedata til norsk praksis.

3.4 Utfallsmål

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Klinisk effekt ved bruk av melatonin depottabletter ved insomni hos barn og unge i alder 2-18 år med ASD og/eller SMS ved utilstrekkelig effekt av søvnhygienetiltak er dokumentert i PedPRM-studien.

Klinisk effekt på søvnparametre

Resultatene på søvnparameterene i den dobbeltblindede studiefasen, hentet fra Gringras et al. 2017 (6), er oppsummert under:

Tabell 5: Resultater fra PedPRM-studiens dobbeltblinde fase (Gringras et al. 2017)

Variable	Group	n	Adjusted Treatment, Mean (SE)	Treatment Difference (SE)	95% CI	p Value	ES ^a
3 Weeks							
TST (min)	PedPRM	58	35.00 (9.18)	35.49 (12.73)	10.26, 60.72	.006	
	Placebo	61	-0.49 (8.82)				
SL (min)	PedPRM	58	-30.46 (6.62)	-30.61 (9.19)	-48.82, -12.39	.001	
	Placebo	61	0.15 (6.38)				
Duration of wake time (min)	PedPRM	58	-4.06 (2.49)	1.11 (3.48)	-5.80, 8.01	.751	
	Placebo	61	-5.16 (2.4290)				
Number of awakenings	PedPRM	58	-0.14 (0.08)	-0.08 (0.108)	-0.29, 0.14	.476	
	Placebo	61	-0.06 (0.08)				
LSE (min)	PedPRM	58	35.89 (12.43)	37.38 (17.44)	2.79, 71.97	.034	
	Placebo	61	-1.49 (12.23)				
Total time in bed (h)	PedPRM	58	4.01 (7.87)	1.69 (10.93)	-19.95, 23.33	.877	
	Placebo	61	2.32 (7.57)				
Time to bed ^b (h)	PedPRM	58	0.05 (0.072)	0.00 (0.100)	-0.20, 0.20	.987	
	Placebo	61	0.04 (0.069)				
Time awoke ^c (h)	PedPRM	58	-0.15 (0.121)	0.18 (0.168)	-0.15, 0.51	.288	
	Placebo	61	-0.33 (0.116)				
13 Weeks							
TST (min)	PedPRM	52	51.16 (10.46)	32.43 (15.11)	2.48, 62.38	.034	0.43
	Placebo	48	18.73 (10.82)				
SL (min)	PedPRM	52	-37.88 (6.82)	-25.3 (9.79)	-44.7, -5.9	.011	0.52
	Placebo	48	-12.58 (7.01)				
Duration of wake time (min)	PedPRM	44	-10.38 (2.41)	-0.08 (3.49)	-7.02, 6.86	.981	-
	Placebo	41	-10.30 (2.49)				
Number of awakenings	PedPRM	52	-0.30 (0.09)	-0.09 (0.129)	-0.35, 0.16	.474	0.14
	Placebo	48	-0.2 (0.09)				
LSE (min)	PedPRM	58	72.18 (14.77)	42.16 (21.44)	-0.42, 84.73	.052	0.41
	Placebo	61	30.02 (15.5)				
Total time in bed (h)	PedPRM	58	13.33 (8.98)	4.75 (12.89)	-20.8, 30.29	.713	-
	Placebo	61	8.58 (9.23)				
Time to bed ^b (h)	PedPRM	58	0.06 (0.093)	0.21 (0.134)	-0.05, 0.48	.118	
	Placebo	61	-0.15 (0.096)				
Time awoke ^c (h)	PedPRM	58	-0.04 (0.149)	0.09 (0.215)	-0.34, 0.51	.687	
	Placebo	61	-0.13 (0.154)				
Note: LSE = longest sleep episode; PedPRM = pediatric-appropriate prolonged-release melatonin minitablets; SE = standard error; SL = sleep latency; TST = total sleep time. ^a Cohen's d effect size. ^b Number of hours before midnight. ^c Number of hours after midnight.							

Etter 13 uker dobbeltblindet fase av PedPRM-studien ble det observert en statistisk signifikant økning i studiens primærendepunkt, total søvn lengde (total sleep time, TST) på + 32 minutter ved behandling med melatonin depottabletter sammenlignet med placebo.

Det var statistisk signifikant redusert sleep latency (SL, søvnlatenstid) på -25 minutter sammenlignet med placebo, men ingen statistisk signifikant forskjell mot placebo på lengste periode med søvn (longest sleep episode), varighet av våkenhet (duration of wake time) eller antall nattlige oppvåkninger (number of awakenings).

Klinisk effekt på adferd

Resultatene for adferdsendring hos pasientene i den dobbeltblindede fasen er rapportert av Schroder et al. 2019 (17).

Adferd hos pasienten ble vurdert med SDQ. Dette er et screeningverktøy med tre domener; «Externalizing behaviors» (sum av hyperaktivitet/uoppmerksomhet og conduct problems), «Internalizing behaviors» (sum av peer relationship problems og emotional symptoms) og «Prosocial behavior». Etter 13 uker var det statistisk signifikant effekt på «Externalizing behavior», men ikke de andre variablene.

Tabell 6: SDQ etter 13-ukers dobbeltblindet periode (Schroder et al 2019)

Variable	Group	Adjusted treatment means (SE) [95% CI]	Treatment difference (SE)	95% CI	p value*
SDQ					
Externalizing behavior	PedPRM	-0.70 (0.244) [- 1.19; -0.22]	-0.83 (0.355)	- 1.54, -0.13	0.021
	Placebo	0.13 (0.258) [-0.38; 0.64]			
Total score	PedPRM	-0.84 (0.387) [- 1.61, -0.07]	- 1.01 (0.563)	- 2.12, 0.11	0.077
	Placebo	0.17 (0.409) [-0.64, 0.98]			
Impact score	PedPRM	-0.57 (0.283) [- 1.13, -0.01]	-0.74 (0.411)	- 1.55, 0.08	0.076
	Placebo	0.16 (0.298) [-0.43, 0.76]			
SDQ items					
Hyperactivity/inattention	PedPRM	-0.47 (0.200) [-0.87, -0.08]	-0.54 (0.290)	- 1.12, 0.03	0.065
	Placebo	0.07 (0.210) [-0.35, 0.48]			
Conduct problems	PedPRM	-0.24 (0.138) [-0.51, 0.04]	-0.29 (0.199)	-0.69, 0.11	0.149
	Placebo	0.05 (0.144) [-0.23, 0.34]			
Peer relationship problems	PedPRM	-0.02 (0.152) [-0.32, 0.28]	-0.05 (0.222)	-0.49, 0.39	0.811
	Placebo	0.03 (0.161) [-0.29, 0.35]			
Emotional symptoms	PedPRM	-0.11 (0.226) [-0.56, 0.34]	-0.10 (0.328)	-0.75, 0.55	0.770
	Placebo	-0.02 (0.238) [-0.49, 0.45]			

*MMRM analysis compared to placebo

Effekt på livskvalitet hos omsorgspersoner

Omsorgspersoners livskvalitet ble vurdert ved hjelp av Word Health Organization Well-Being Index (WHO-5), Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) og Epworth Sleepiness Scale (ESS).

- WHO-5 er en 25-punktsindeks som dekker positivt humør, vitalitet og generelle interesser. Skåren blir ganget med 4 for å få en skala fra 0, som tilsvarer verst mulig livskvalitet, til 100, som tilsvarer best mulig livskvalitet.
- PSQI består av ni spørsmål rundt pasientens søvnvaner siste 2 uker. Totalskår er fra 0 – 21, og lavere skår indikerer bedre søvnkvalitet.
- ESS er et spørreskjema med 8 spørsmål der omsorgspersoner bruker en 4-punktsskala på å vurdere sjansene for å sovne når man gjør 8 ulike aktiviteter. Totalskår er fra 0 – 24, høyere skår indikerer mer søvnighet på dagtid.

Resultatene fra Schroder et al. 2019 er vist under:

Tabell 7: Omsorgspersoners livskvalitet etter 3 og 13 uker (Schroder et al 2019)

Variable	Group	Adjusted treatment means (SE) [95% CI]	Treatment difference (SE)	95% CI	p-value*
3 weeks					
WHO-5	PedPRM	1.53 (0.515) [0.51; 2.55]	1.60 (0.729)	0.16, 3.05	0.030
	Placebo	-0.07 (0.516) [-1.09; 0.95]			
PSQI	PedPRM	-1.09 (0.360) [-1.80, -0.38]	-0.75 (0.510)	-1.76, 0.26	0.146
	Placebo	-0.34 (0.361) [-1.06, 0.37]			
ESS	PedPRM	-0.84 (0.395) [-1.62, -0.06]	-1.04 (0.561)	-2.15, 0.07	0.067
	Placebo	0.02 (0.396) [-0.59, 0.99]			
13 weeks					
WHO-5	PedPRM	1.43 (0.565) [0.31, 2.55]	2.17 (0.831)	0.53, 3.82	0.010
	Placebo	-0.75 (0.608) [-1.95, 0.46]			
PSQI	PedPRM	-1.11 (0.395) [-1.89, -0.32]	-0.81 (0.582)	-1.97, 0.34	0.166
	Placebo	-0.29 (0.427) [-1.14, 0.55]			
ESS	PedPRM	-0.74 (0.510) [-1.76, 0.27]	-1.29 (0.752)	-2.78, 0.20	0.089
	Placebo	0.55 (0.552) [-0.55, 1.64]			

*MMRM analysis compared to placebo

Etter 13 uker dobbeltblindet fase var det en statistisk signifikant forbedring på WHO-5 med 2.17 poengs forskjell fra placebo. Det var ingen forskjell i PSQI eller ESS i den dobbeltblindede studieperioden.

«Restorative sleep» og søvnkvalitet

Når det gjelder «feeling of restorative sleep» og søvnkvalitet er dette målt med CSDI.

Ved uke 15 hadde gjennomsnittlig CSDI-score i armen med melatonin depottabletter økt med 1.4 (SD ± 1.56) fra baseline. I placebogruppen var den økt med 0.8 (SD ±1.19) fra baseline. Forskjellen var statistisk signifikant.

Effekt i åpen studiefase

Den åpne studiefasen som fulgte den dobbeltblindede fasen inkluderte 80 pasienter og pågikk i 39 uker. Alle pasientene fikk melatonin depottabletter i denne studiefasen. I denne fasen var det etter 13 ukers oppfølging mulig med en doseeskalering til opptil 10 mg melatonin depottabletter. Etter 39 ukers oppfølging var det data på 72 pasienter, endelig dose var 2 mg for 22 %, 5 mg for 36 % og 10 mg for 42 % av pasientene. Økningen i total søvn lengde (TST) sammenliknet med baseline fra den dobbeltblindede fasen ble opprettholdt gjennom den 39-ukers åpne studieperioden. Flere relevante sekundærendepunkter (søvnlatenstid, lengste søvnepisode og antall oppvåkninger) hadde også tilsvarende opprettholdt forbedring i åpen fase. Det ble ikke vist negative effekter på vekst eller pubertetsutvikling, og heller ingen abstinens eller sikkerhetsproblemer ved seponering (19).

Legemiddelverkets vurdering

I løpet av den dobbeltblindede PedPRM-studieperioden ble det påvist effekt på flere viktige kliniske utfallsmål. Det var en statistisk signifikant effekt på studiens primære utfallsmål – total søvn lengde (TST) på +32.43 minutter (95 % CI: 2.48-62.38) (p=0.034). Det brede konfidensintervallet antyder stor usikkerhet rundt punktestimatet for TST. Det er vanskelig å vurdere om statistisk signifikante resultater fra PedPRM-studien, som har et enrichment design som kan redusere effekten i placeboarmen, kan overføres til norsk klinisk praksis. Kliniske eksperter ble spurt om å angi klinisk

betydningsfull økt søvnlengde (for barnet/ungdommen og deres omsorgspersoner). Denne er angitt å være 1-2 timer, men det ble også påpekt at alt teller når det gjelder økt søvnlengde hos denne pasientgruppen – både innsovning og vedvarende søvn.

I henhold til kliniske effektmål som er et minimum å evaluere jf. EMAs retningslinjer (20) var det signifikant effekt på varighet av søvn (TST) og søvnlatenstid (SL). Det ble ikke vist signifikant effekt på søvnkontinuitet, da det etter 13 uker ikke var statistisk signifikante endringer i lengste søvnepisode (LSE) eller antall nattlige oppvåkninger. Dette er to utfallsmål man skulle forvente at ble forbedret med melatonin depottabletter.

Jamfør EMAs retningslinjer skal effekt på søvnlatens eller søvnlengde støttes av forbedret funksjon på dagtid. SDQ ble brukt for å undersøke forbedret funksjon på dagtid i pasientens naturlige miljø. Her var det ett av tre domener der det ble vist en statistisk signifikant forbedring – «Externalizing behaviors». Når det gjelder omsorgspersoner ble det observert en forbedring i WHO-5 «caregivers well-being», der det var en statistisk signifikant forskjell sammenliknet med placebo.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt dokumentasjon

125 pasienter var inkludert i datasettet for sikkerhet i den 13 uker lange dobbeltblindede fasen i PedPRM-studien.

- Hos 85 % av pasientene i gruppen som fikk melatonin depottabletter og 76 % i placebogruppen ble det rapportert minst én bivirkning.
- Det var ingen alvorlige bivirkninger rapportert i melatoningruppen.
- De hyppigst rapporterte bivirkningene ved bruk av melatonin depottabletter i PedPRM-studiens dobbeltblindede fase var fatigue (utmattelse), somnolens (søvnighet) og agitasjon (psykomotorisk uro).
- Se tabell under for de vanligste bivirkningene i studien (Definert ved at de inntraff hos > 10 % av pasientene).

Tabell 8: Bivirkninger observert i PedPRM-studien hos > 10 % av studiepopulasjonen (hentet fra innsendt dokumentasjon fra Takeda/Neurim)

	Double-blind Phase			
	SLENYTO®		Placebo	
	Patients	Events	Patients	Events
	(n=60)		(n=65)	
Somnolence	17 (28.3%)	18	8 (12.3%)	8
Fatigue	15 (25.0%)	19	12 (18.5%)	13
Upper respiratory tract infection	9 (15.0%)	9	7 (10.8%)	8

	Double-blind Phase			
	SLENYTO®		Placebo	
	Patients	Events	Patients	Events
	(n=60)		(n=65)	
Mood swings	10 (16.7%)	10	11 (16.9%)	12
Vomiting	8 (13.3%)	11	10 (15.4%)	10
Agitation	11 (18.3%)	12	7 (10.8%)	8
Headache	8 (13.3%)	8	4 (6.2%)	4
Cough	7 (11.7%)	7	5 (7.7%)	5
Dyspnea	6 (10.0%)	6	4 (6.2%)	4

I opptil 91 uker i den åpne studieperioden etter den dobbeltblindede fasen kunne pasienter som hadde fått melatonin depottabletter eller placebo i dobbeltblindet fase fortsette med melatonin depottabletter.

- I denne perioden var fatigue og somnolens fortsatt blant de vanligst rapporterte bivirkningene.
- I tillegg var vanlige bivirkninger oppkast, humørsvingninger, hoste, øvre luftveisinfeksjoner og hodepine.
- 8,4 % av pasientene avsluttet behandling med melatonin depottabletter på grunn av bivirkninger. Alle disse bivirkningene var ansett som ikke-alvorlige.
- I perioden ble det rapportert om fem pasienter med alvorlige bivirkninger, men ingen av disse var antatt relatert til intervensjonen, og de førte heller ikke til avslutning av behandlingen.

Legemiddelverkets vurdering

Det var ingen som opplevde alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger i studien. I den dobbeltblindede fasen var det en liten overvekt av pasienter som opplevde somnolens og fatigue i intervensjonsarmen, men de to studiearmene hadde ingen store forskjeller i sikkerhetsprofil.

Dette virker konsistent med erfaringer fra norsk klinisk praksis der det angis at det sjeldent rapporteres alvorlige bivirkninger ved bruk av melatonin – et anslag er at 2-5 % av pasienter som prøver det ut opplever bivirkninger. Av de få bivirkningene som er rapportert til klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med oppgis kvalme, trøtthet på dagtid, tidlig oppvåkning, urolighet og kløe.

4 Økonomisk analyse

4.1 Rasjonale for Legemiddelverkets egen analyse

I den innsendte helseøkonomiske analysen er melatonin depottabletter (Slenyto) sammenlignet med ingen behandling (placebo) i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA). Legemiddelverket har forkastet den innsendte kostnad-per-QALY-analysen (se kapittel 2.3).

Ved å ha utstedt markedsføringstillatelse har EMA vurdert at Slenyto har en nytte som overstiger risikoen. Effekt av melatonin til behandling av insomni hos pasienter i aktuell pasientgruppe er dokumentert i litteraturen, og behandlingen anbefales i norske og internasjonale behandlingsanbefalinger (3, 8). Bruk av melatonin til barn og ungdom under 18 år er veletablert praksis over mange år i Norge, og det gis i dag individuell stønad til melatonin. Det ansees som etablert at melatonin har effekt sammenliknet med placebo, men effektstørrelsen fra innsendt dokumentasjon vurderes å ikke være overførbart til norsk klinisk praksis.

Basert på kapittel 3.4 i Legemiddelverkets retningslinjer (33) skal komparator som hovedregel være dagens etablerte praksis eller den behandlingen som er mest brukt (i antall pasienter). Hvis Slenyto tas i bruk, kan det helt eller delvis erstatte andre melatoninpreparater som forskrives til barn og ungdom i dag. Legemiddelverket mener derfor at det også er relevant å belyse kostnadsforskjeller mellom Slenyto og andre legemidler med samme virkestoff (melatonin) som er i bruk.

Per i dag er det ingen melatoninlegemidler som har forhåndsgodkjent refusjon, og ingen av de tilgjengelige legemidlene er tidligere metodevurdert av Legemiddelverket.

Effekt av melatonin til pasientgruppen er dokumentert i litteraturen (34-36). I en systematisk oversikt og metaanalyse av melatonin ved ASD var melatonin assosiert med signifikant forbedring i søvnparametere som søvnlengde og søvnlatenstid, med minimale bivirkninger. Resultater fra denne peker på at melatonin har hatt utbredt bruk hos barn med ASD, ofte over flere år, og at det er et trygt legemiddel. I den systematiske oversikten var det ikke tilstrekkelig data for å sammenlikne melatonin med umiddelbar frisetting (IR) og melatonin depottabletter (CR) på grunn av få studier på melatonin i depotformulering. Melatonin, adferdsintervensjon og foreldreutdanning var de mest effektive på søvnproblemer hos barn med ASD i en metasyntese som så på effekt av søvnbaserte intervensjoner hos barn med ASD (35). I en litteraturgjennomgang av legemiddelbehandling av søvnforstyrrelser fremsto melatonin som det tryggeste valget for behandling av insomni hos barn med utviklingsforstyrrelser (36).

Både bruk av melatonin formulert som depottabletter (controlled release - CR) og formuleringer med umiddelbar frisetting (immediate release – IR) til barn og ungdom med ASD og/eller andre nevroutviklingsforstyrrelser er dokumentert i flere kliniske studier (34, 37). Når det gjelder norske behandlingsanbefalinger er det i faglig veileder i barne- og ungdomspsykiatri ikke klart hvilken type melatonin som foretrekkes til ulike pasientgrupper. Et kompendium med medikamenter i barne- og ungdomspsykiatri skiller mellom melatoninbehandling til ulike tilstander. Ved insomni med innsovningsvansker samt forskjøvet døgnrytme anbefales formulering med umiddelbar frisetting, og

depottabletter anbefales ved insomni med nattlige/tidlige oppvåkninger. Depotpreparater kan forverre innsovningsvansker (38). I innsendt dokumentasjon fra Takeda/Neurim vises det til en litteraturgjennomgang av Angriman et al. Denne trekker fram at barn med nevroutviklingsforstyrrelser i hovedsak er plaget med vanskeligheter med initiering av søvn (51 %), samt nattlige oppvåkninger (67%) (7).

Legemiddelverket har ikke funnet kunnskapsoppssummeringer eller andre publikasjoner som har konkludert med at det er en effektforskjell mellom CR og IR melatonin i den relevante pasientgruppen. Det fremstår fortsatt som uavklart om depotpreparater har bedre effekt enn umiddelbar frisetting når det gjelder økning av total søvnlengde (38). Med dagens kunnskapsgrunnlag er det ikke grunnlag for å konkludere med at det er en forskjell i effekt på gruppenivå ved bruk av melatonin i depotform eller melatonin med umiddelbar frisetting til behandling av insomni ved ASD og/eller SMS.

Legemiddelverket har fått innspill fra norske kliniske eksperter angående dosering av melatonin og type formulering som foretrekkes. Det bekreftes at det er melatonin som brukes hvis søvnhygienetiltak ikke har hatt effekt og legemiddelbehandling av insomni er indisert.

I norsk klinisk praksis brukes i hovedsak melatonin med umiddelbar frisetting, enten i tablettform eller som mikstur. Å administrere tabletter ses på som en utfordring, og dette kan løses ved at det brukes mikstur. Foreldre foretrekker ofte mikstur på grunn av enklere administrasjonsmåte. Noen pasienter med ASD klarer ikke å svelge tabletter eller liker ikke teksturen, og et flytende preparat er da et godt alternativ. Ved mikstur og tabletter/kapsler brukes samme dose melatonin. Circadin brukes også, og depotdosering er normalt mellom 2-4 mg.

Forskjellen mellom de to legemidlene med melatonin depottabletter (Circadin og Slenyto) er i hovedsak størrelsen på tablett. Kliniske eksperter angir at tablettstørrelsen har stor betydning for pasienter med ASD. Det påpekes imidlertid også at en del vil vegre seg mot å ta tabletter uansett størrelse. Pasienter som ikke kan svelge tabletter går over til mikstur eller kapsler som åpnes og blandes med vann.

Oppsummert vurderer Legemiddelverket at det finnes nok støtte i litteraturen for at melatonin har en mereffekt sammenliknet med placebo i behandling av insomni ved ASD og/eller SMS. Dette støttes også av nasjonale og internasjonale behandlingsanbefalinger og utsagn fra klinikere som har erfaring med behandling av pasientgruppen i Norge. Ved utstedelse av europeisk markedsføringstillatelse har EMA vurdert at nytten overstiger risikoen når insomni ved ASD/SMS behandles med melatonin depottabletter, sammenliknet med placebo. Legemiddelverket anser det derimot ikke som godt dokumentert om det er en forskjell på hvilken formulering (IR vs CR) og hvilken administrasjonsmåte (flytende vs tablettform) som gir best effekt på gruppenivå.

4.2 Valg av komparator i Legemiddelverkets egen analyse

Det er en rekke melatoninpreparater med ulike typer formulering og administrasjonsform som brukes av barn og ungdom med ASD og/eller SMS i norsk klinisk praksis i dag. Basert på en gjennomgang av de ulike melatoninpreparatene som forskrives til barn og ungdom, anser Legemiddelverket at preparatet Circadin er det mest aktuelle sammenlikningsalternativet for å etablere et prisnivå som kan være akseptabelt for å innvilge refusjon for Slenyto. Dette er fordi Circadin i likhet med Slenyto er formulert som depottabletter, samt at Circadin inntil svært nylig har vært det eneste tilgjengelige melatoninpreparatet med MT i Norge. Basert på dokumentasjonen som lå til grunn for markedsføringstillatelsen for Slenyto ser tablettstørrelsen ut til å være det som i hovedsak skiller de to legemidlene fra hverandre, samt at de er tilgjengelige i ulike styrker (hhv. 2 mg og 1 eller 5 mg). Circadin og Slenyτος tablettstørrelse er henholdsvis 8 og 3 mm i diameter.

Circadin er ikke nødvendigvis det melatoninpreparatet som er mest brukt i behandling av barn med ASD og/eller SMS. Legemiddelverket mener imidlertid at å benytte Circadin som komparator er en pragmatisk løsning for å etablere et prisnivå for melatoninpreparater i Norge, ettersom legemidler uten norsk MT ikke er prisregulert. Klinkere bekrefter at Circadin brukes av noen pasienter som er relevant for denne metodevurderingen. Legemiddelverket vil samtidig påpeke at uregistrerte melatoninpreparater (som legemidlene i miksturform) generelt har et lavere prisnivå enn Circadin.

4.3 Resultater Legemiddelverkets analyse

Kostnadsnivået for Slenyto (pris i opprinnelig innsendt dokumentasjon), Circadin og noen av legemidlene med flest brukere (individuell stønad) er belyst i tabellen under.

Tabell 9: Kostnader per mg for utvalgte melatoninpreparater (basert på gjeldende priser per juni 2020. Melatonin Douglas og Melatonin Liquid har ikke norsk MT og dermed ikke regulert makspris, prisen er basert på reelle priser ved salg fra apotek i 2019).

Legemiddel	Virkestoff	Legemiddelform	Styrke	Antall per pakke	Pakningspris i maksimal AUP inkl. mva.	Pakningspris i maksimal AUP eks mva.	Pris per mg (Basert på maksimal AUP eks mva.)
Slenyto	Melatonin	Depottablett	1 mg	60 stk	646,10 kr	516,88kr	8,61 kr
Slenyto	Melatonin	Depottablett	5 mg	30 stk	1494,80 kr	1195,84 kr	7,97 kr
Circadin	Melatonin	Depottablett	2 mg	30 stk	243,30 kr	194,64 kr	3,24 kr
Melatonin douglas	Melatonin	Kapsel	3 mg	60 stk	205,63 kr	164,50 kr	0,91 kr
Melatonin Liquid	Melatonin	Dråper	1 mg/ml	113,4 g	393,49 kr	314,79 kr	2,77 kr

Kostnadsnivået for Slenyto er mangedoblet sammenliknet med legemidlene som oftest brukes av pasienter som får melatonin på individuell stønad, og prisen er over dobbelt så høy som prisen for Circadin.

I løpet av saksbehandlingstiden har Takeda/Neurim tilbudt prisrabatter for Slenyto (se Tabell 10).

Tabell 10: Kostnader per mg for Slenyto med rabatterte priser

Legemiddel	Virkestoff	Legemiddelform	Styrke	Antall per pakke	Pakningspris i maksimal AUP inkl. mva.	Pakningspris i maksimal AUP eks mva.	Pris per mg (Basert på maksimal AUP eks mva.)
Slenyto	Melatonin	Depottablett	1 mg	60 stk	515,00	412,00	6,87 kr
Slenyto	Melatonin	Depottablett	5 mg	30 stk	750,90	600,72	4,00 kr

Konklusjon

Legemiddelprodusentene oppfordres til å søke MT for formuleringer som er egnet for barn. Det at denne typen formuleringer utvikles trekkes frem som svært positivt. Refusjon kan imidlertid bare innvilges dersom ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av behandlingen hensyntatt tilstandens alvorlighet.

Den opprinnelige legemiddelprisen for Slenyto var vesentlig høyere enn for andre legemidler med melatonin som er etablert i norsk klinisk praksis og som dekkes på blå resept via individuell stønad til aktuell pasientgruppe i dag. Det er ikke dokumentert en mereeffekt av Slenyto sammenlignet med andre formuleringer av melatonin, og det var en forutsetning at Takeda/Neurim reduserte legemiddelprisen for Slenyto for at Legemiddelverket skulle ha mulighet til å vurdere forhåndsgodkjent refusjon.

Med den rabatterte prisen som ble tilbudt for Slenyto har Legemiddelverket besluttet at forhåndsgodkjent refusjon kan innvilges.

I Legemiddelverkets totalvurdering er det lagt vekt på at Slenyto har utført studier i en populasjon som inkluderer barn og ungdom, og at legemiddelet har markedsføringstillatelse til den aktuelle pasientgruppen for metodevurderingen.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket har i metodevurderingen av Slenyto foretatt en forenklet vurdering av budsjettkonsekvenser. Beregningen er gjort for å vurdere om forventet virkning på folketrygdens legemiddelbudsjett er under eller over fullmaktsgrensen på 100 millioner kroner i minst ett av de første fem årene etter tidspunktet for refusjonsvedtaket. Beregningen inkluderer kun gjennomsnittlig legemiddelkostnad og konsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett.

I den innsendte dokumentasjonen har Takeda/Neurim estimert at 1000 pasienter kan komme til å bruke Slenyto i år 1-5. Etter at det legges til grunn en dropout-rate på 13,6 % hentet fra data fra uke 14 og utover i PedPRM-studien, blir estimert pasientgrunnlag 864 pasienter per år. Erfaringer fra norsk klinisk praksis tilsier at dette kan være et estimat som stemmer for pasientantallet i Norge.

Ved søvnvansker ved nevropsykiatriske tilstander (som ASD) kan det søkes om individuell stønad for melatonin (3). Tall fra Helsedirektoratet viser at det i 2019 var rundt 1100 pasienter som fikk melatonin med individuelt vedtak etter blåreseptforskriftens §3 med ulike typer søvnforstyrrelser som refusjonskode. Utover søvnforstyrrelser er det ikke kjent hvilke diagnoser pasientene har, men antallet inkluderer pasientene som er aktuelle for metodevurderingen og kan støtte estimatet på rundt 1000 aktuelle pasienter årlig.

Legemiddelkostnad per pasient per år er beregnet med utgangspunkt i følgende:

- *Gjennomsnittlig døgndose for Slenyto i pasientgruppen er på 5,33 mg.*
Dette er den gjennomsnittlige dosen fra langtidsoppfølgingsstadiet av PedPRM-studien.
- *Gjennomsnittlig pris/mg (maksimal AUP inkl. MVA/mg) for Slenyto er 6,79 kr.*
Rabattert pris per mg for Slenyto er ulik for de to ulike pakningene, og AUP/mg som benyttes i budsjettberegningene er den gjennomsnittlige prisen (AUP) per mg av disse to pakningene. AUP er inkludert mva.
- *Pasientene får behandling med Slenyto gjennom hele året.*
Takeda/Neurim antar i innsendt dokumentasjon at pasientene fortsetter med behandlingen med Slenyto hele året (365 dager). Legemiddelverket legger dette til grunn i budsjettberegningene.

Basert på antakelsene over beregnes gjennomsnittlig legemiddelutgift for Slenyto til 13 209 kr per pasient per år.

Hvis vi legger til grunn at antall pasienter per år i år 1-5 er 1000 og at gjennomsnittlig legemiddelutgift for Slenyto er 13 209 kr per pasient per år, blir folketrygdens utgifter til Slenyto vel 13 millioner kr per år. Da har vi ikke trukket fra kostnader for andre tilgjengelige melatoninpreparater (med og uten norsk MT) som eventuelt vil fortrenkes av Slenyto. Konsekvensen for folketrygdens legemiddelbudsjett antas derfor å være lavere enn 13 millioner kr ved å innvilge forhåndsgodkjent

refusjon for Slenyto. Hvis Slenyto forskrives utenfor refusjonsvilkårene, vil imidlertid budsjettkonsekvensene kunne bli høyere.

Budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett ved å innføre Slenyto er under Legemiddelverkets fullmaktsgrense.

6 Konklusjon

Legemiddelverket mener at blåreseptforskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

Legemiddelverket vurderer at det med rabatterte priser for Slenyto er sannsynlighetsovervekt for at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten, basert på dokumentasjonen som Takeda/Neurim har sendt inn. Det er i beslutningen om innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon lagt betydelig vekt på at effekt og sikkerhet av Slenyto er dokumentert i kliniske studier, samt at legemiddelet har markedsføringstillatelse til den aktuelle pasientpopulasjonen som inkluderer barn og ungdom.

Legemiddelverkets forenklede budsjettberegninger viser at konsekvensene for folketrygdens legemiddelbudsjett av å innføre behandling med Slenyto til den aktuelle pasientgruppen ikke vil overstige fullmaktsgrensen på 100 millioner kroner i år fem.

Statens legemiddelverk, 07-10-2020

Elisabeth Bryn (e.f.)
Enhetsleder

Saksutredere

Marthe Sunde
Morten Søndena
Yvonne Anne Michel

Referanser

1. European Medicines Agency. Preparatomtale - Slenyto 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_no.pdf].
2. Frambu kompetansesenter for sjeldne diagnoser. Medisinsk beskrivelse av Smith-Magenis syndrom 2017 [Available from: <https://frambu.no/diagnosebeskrivelse/medisinsk-beskrivelse-smith-magenis-syndrom/?c=31&d=741>].
3. Norsk Barne- og ungdomspsykiatrisk forening - Den norske legeforening. Faglig veileder for barne- og ungdomspsykiatri 2019 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/308e31a34fb84ab59b7fe2cd0159c476/bup-med-innholdsfortegnelse-nt010719.pdf>].
4. Faglig instituttet; Faktaark autisme [updated 03.11.2015. Available from: <https://www.fhi.no/fp/psykiskhelse/psykisk-helse-barn-unge/autisme---faktaark/>].
5. Helsenorge.no; Søvnløshet - insomni 2017 [updated 22.02.2017. Available from: <https://helsenorge.no/sykdom/sovnproblemer/sovnloshet-insomni>].
6. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2017;56(11):948-57.e4.
7. Angriman M, Caravale, B., Novelli, L., Ferri, R., & Bruni, O;. Sleep in children with neurodevelopmental disabilities. Neuropediatrics. 2015(46(03)):199-210.
8. UpToDate;. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Pharmacologic interventions 2020 [updated 07.03.2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder-in-children-and-adolescents-pharmacologic-interventions?search=melatonin%20autism&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H28].
9. European Medicines Agency. Slenyto EPAR (Public assessment report) 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/slenyto-epar-public-assessment-report_en.pdf].
10. Reseptregisteret;. Statistikk fra Reseptregisteret 2020 [Available from: <http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx>].
11. Statens Legemiddelverk. Godkjenningsfritak for legemidler til mennesker 2016 [updated 18.03.2020. Available from: <https://legemiddelverket.no/godkjenningsfritak/godkjenningsfritak-for-legemidler-til-mennesker>].
12. Statens Legemiddelverk. Klassifisering av melatonin 2019 [Available from: <https://legemiddelverket.no/godkjenning/klassifisering/aktuelle-saker-om-klassifisering/klassifisering-av-melatonin>].
13. Statens Legemiddelverk. Melatonin via ordningen med godkjenningsfritak 2020 [Available from: <https://legemiddelverket.no/nyheter/melatonin-via-ordningen-med-godkjenningsfritak>].
14. ClinicalTrials.gov;. Efficacy and Safety of Circadin® in the Treatment of Sleep Disturbances in Children With Neurodevelopment Disabilities (NCT01906866) [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01906866?term=nct01906866&draw=2&rank=1>].

15. Kessels R, Mozer R, Bloemers JJSMiMR. Methods for assessing and controlling placebo effects. 2019;28(4):1141-56.
16. Gringras P, Gamble C, Jones AP, Wiggs L, Williamson PR, Sutcliffe A, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *Bmj*. 2012;345:e6664.
17. Schroder CM, Malow BA, Maras A, Melmed RD, Findling RL, Breddy J, et al. Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life. *Journal of autism and developmental disorders*. 2019;49(8):3218-30.
18. Maras A, Schroder CM, Malow BA, Findling RL, Breddy J, Nir T, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2018.
19. Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A, Breddy J, Nir T, et al. Sleep, Growth, and Puberty After Two Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2020.
20. European Medicines Agency. Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia. 2011.
21. Åkerstedt T, Knutsson A, Westerholm P, Theorell T, Alfredsson L, Kecklund GJJopr. Sleep disturbances, work stress and work hours: a cross-sectional study. 2002;53(3):741-8.
22. Crowe TK, Clark L, Quails C. The impact of child characteristics on mothers' sleep patterns. *J The Occupational Therapy Journal of Research*. 1996;16(1):3-22.
23. Hartley SL, Barker ET, Seltzer MM, Floyd F, Greenberg J, Orsmond G, et al. The relative risk and timing of divorce in families of children with an autism spectrum disorder. 2010;24(4):449.
24. Robinson A, Richdale A. Sleep problems in children with an intellectual disability: parental perceptions of sleep problems, and views of treatment effectiveness. *J Child: care, health development*. 2004;30(2):139-50.
25. Gringras P, Gamble C, Jones A, Wiggs L, Williamson P, Sutcliffe A, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. 2012;345:e6664.
26. Delahaye J, Kovacs E, Sikora D, Hall TA, Orlich F, Clemons TE, et al. The relationship between health-related quality of life and sleep problems in children with autism spectrum disorders. 2014;8(3):292-303.
27. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL™ 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. *J Medical care*. 2001:800-12.
28. Varni J, Seid M, Kurtin PJ. Pediatric quality of life inventory version 4.0. Lyon, France: Mapi Research Institute; 1998.
29. Owens JA, Spirito A, McGuinn MJS-NY-. The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. 2000;23(8):1043-52.
30. Tilford JM, Payakachat N, Kuhlthau KA, Pyne JM, Kovacs E, Bellando J, et al. Treatment for sleep problems in children with autism and caregiver spillover effects. *J Journal of autism developmental disorders*. 2015;45(11):3613-23.
31. Longworth L, Rowen D. NICE DSU technical support document 10: the use of mapping methods to estimate health state utility values. Decision Support Unit, SchARR, University of Sheffield. 2011:b4.

32. Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance GJH, outcomes qol. The Health Utilities Index (HUI®): concepts, measurement properties and applications. 2003;1(1):54.
33. Statens Legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. Oslo2018, oppdatert 20.05.2020,.
34. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Developmental medicine and child neurology*. 2011;53(9):783-92.
35. Cuomo BM, Vaz S, Lee EAL, Thompson C, Rogerson JM, Falkmer T. Effectiveness of Sleep-Based Interventions for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Synthesis. *Pharmacotherapy*. 2017;37(5):555-78.
36. Hollway JA, Aman MG. Pharmacological treatment of sleep disturbance in developmental disabilities: a review of the literature. *Research in developmental disabilities*. 2011;32(3):939-62.
37. Appleton RE, Jones AP, Gamble C, Williamson PR, Wiggs L, Montgomery P, et al. The use of MELatonin in children with neurodevelopmental disorders and impaired sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2012;16(40):i-239.
38. Myhr; RN. Kompendium: Medikamenter i barne- og ungdomspsykiatri 2018 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/b43c8dc417ff4957a82366e4c285bcc0/medikamenter-i-barne-og-ungdomspsykiatri-2018.pdf>].
39. Varni JW, Sherman SA, Burwinkle TM, Dickinson PE, Dixon PJH, outcomes qol. The PedsQL™ family impact module: preliminary reliability and validity. 2004;2(1):55.

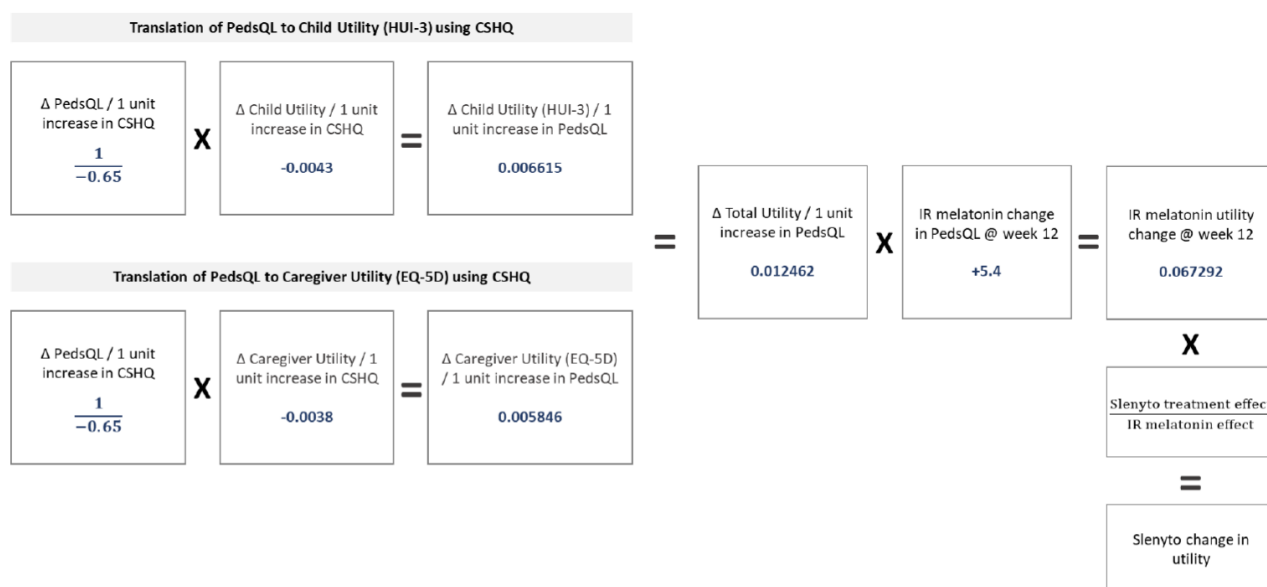
Appendiks 1 - Innsendt dokumentasjon på konvertering av helsenytte

Appendiks 1 gir detaljert informasjon om konverteringen som Takeda/Neurim har sendt inn.

Følgende data brukes i konverteringen:

- MENDS study, Gringras et al., 2012 (16): PedsQL Family impact Module & TST for melatonin IR
- Delahaye et al., 2014 (26): Sammenheng mellom forandringer i total family impact module PedsQL skår og forandringer i total skår i CSHQ
- Tilford et al., 2015 (30): Sammenheng mellom forandringer i total skår i CSHQ og forandringer i HUI-3 (pasienter) and EQ-5D (omsorgspersoner)
- PedPRM-studien (6): TST ved bruk av melatonin depottabletter

Konverteringen har flere steg som er visualisert av Takeda/Neurim i Figur 2.



Figur 2: Konvertering av livskvalitetsdata. Kilde Takeda/Neurim

Takeda/ Neurim tar utgangspunkt i helsenytten som Tilford (30) har beregnet til pasienter og deres omsorgspersoner ved hjelp av HUI-3 (pasienter) og EQ-5D (omsorgspersoner). Dermed blir pasienters nyttegevinst ikke målt med EQ-5D, men HUI-3. Legemiddelverkets sine retningslinjer åpner for bruk av andre instrumenter, men krever i så fall at dette begrunnes og støttes opp med empiri (33). Takeda/Neurim har i ettersendt material begrunnet valget av HUI-3.

Tilford har etablert hvordan helsenytt målt i HUI-3, QWB-SA, SF-6D og EQ-5D forandrer seg ved 1-enhet forandring CSHQ. Tilford henter informasjon om hvor mye livskvalitet forandrer seg ved behandling med melatonin IR fra Gringras (16).

Gringras (16) er en intervensjonsstudie som sier noe om livskvalitet (PedsQL) og TST før og etter behandling med melatonin IR vs placebo. Tilford (30) (CSHQ) og Gringras (16) (PedsQL) har brukt ulike spørreskjema for å måle livskvalitet.

For å kunne kombinere informasjon om intervensjonen på livskvalitet fra Gringras (16) med dataene fra Tilford (30) brukes en tredje studie som bro (26).

Delahaye (26) har etablert hvor mye CSHQ forandrer seg ved 1-enhet forandring i PedsQL 4.0. Tilford (30) bruker sammenheng mellom CSHQ og PedsQL 4.0 fra Delahaye (26) og endring i PedsQL fra Gringras (16) for å estimere hvor mye helsenytt målt i HUI-3, QWB-SA, SF-6D og EQ-5D endrer seg per endring i CSHQ.

For å kunne overføre nyttegevinstene til melatonin depottabletter, korrigerer Takeda/Neurim for effektforskjellen ved intervensjon med melatonin IR vs melatonin depottabletter ved hjelp av forskjellen i TST målt i Gringras (16) og PedPRM-studien (6).

Legemiddelverket legger merke til at de to studiene som leverer PedsQL data til konverteringen (16, 26) bruker to ulike versjoner av PedsQL (PedsQL Family impact module (39) vs PedsQL version 4.0 (27, 28)). Siden disse to versjonene inneholder ulike spørsmål og har ulike skala, kan ikke korrelasjonen fra den ene studien (16) direkte overføres til den andre (26) uten videre diskusjon.

Følgende er originalbeskrivelsen av konverteringen som Takeda/Neurim har sendt inn:

Mapping of HRQoL data

The full utility transformation process is illustrated in Figur 3. Delahaye et al. (2014) show that there is a -0.65 unit decrease in the PedsQL score for every 1-point increase in the CSHQ total score in children with ASD. Furthermore, the estimated effect of a 1-unit increase in CSHQ total score in children with ASD on child utility (HUI-3) and caregiver utility (EQ-5D) is -0.0043 and -0.0038 respectively. The effect of a 1-unit increase in PedsQL on either HUI-3 or EQ-5D is therefore calculated as follows:

$$\Delta \text{ child utility (HUI - 3) per 1 unit increase in PedsQL} = \frac{1}{-0.65} \times -0.0043 = 0.006615$$

$$\Delta \text{ caregiver utility (EQ - 5D) per 1 unit increase in PedsQL} = \frac{1}{-0.65} \times -0.0038 = 0.005846$$

Adding these two effects together gives the effect of a one-unit increase in PedsQL on total utility:

$$\Delta \text{ total utility per 1 unit increase in PedsQL} = 0.006615 + 0.005846 = 0.012462$$

In the MENDS study (16), the PedsQL total score increased by 5.4 units from baseline to week 12 in the IR melatonin group. Thus, the change in utility after 12 weeks of IR melatonin treatment can be calculated as:

$$\Delta \text{ utility IR melatonin @ week 12} = 5.4 \times 0.012462 = 0.067292$$

This change in utility for IR melatonin was the baseline to calculate the equivalent changes in utility for the Slenyto[®]-, discontinued- and placebo-treated states in the model.

The equivalent change in utility for the Slenyto[®]-treated state varied according to the available efficacy data. Up to week 13 of the model (inclusive) this was calculated as:

$$\Delta \text{ utility Slenyto @ week 13} = \Delta \text{ utility IR melatonin @ week 12} \times \frac{\Delta_a TST \text{ Slenyto}_{w13}}{\Delta_a TST \text{ IR melatonin}_{w12}}$$

where $\Delta_a TST \text{ Slenyto}_{w13}$ is the non-adjusted change from baseline in TST after 13 weeks of double-blinded treatment for Slenyto[®] and $\Delta_a TST \text{ IR melatonin}_{w12}$ is the non-adjusted change from baseline in TST after 12 weeks of double-blinded treatment for IR melatonin. Non-adjusted change from baseline figures were chosen instead of adjusted mean treatment differences because the increase in PedsQL score of 5.4 for the IR melatonin arm from the MENDS study is also a non-adjusted change from baseline. All parameters in the utility transformation process are therefore consistent. Dividing the former change from baseline value by the latter gives the relative effect of Slenyto[®] versus IR melatonin up to week 13. Multiplying this ratio by the change in utility after 12 weeks of IR melatonin treatment therefore gives the estimated equivalent change in utility for Slenyto[®] at week 13.

For weeks beyond week 13, the relevant efficacy data was obtained from the open-label phase of the Slenyto[®] pivotal trial. Similar to the weekly utility calculated up to week 13, non-adjusted change from baseline values were used to capture the effect on TST rather than adjusted differences as compared to placebo. Therefore, the change in utility for the Slenyto[®]-treated state for weeks 14-26 of the model was calculated as:

$$\Delta \text{ utility Slenyto @ week 26} = \Delta \text{ utility IR melatonin @ week 12} \times \frac{\Delta TST \text{ Slenyto}_{w26}}{\Delta TST \text{ IR melatonin}_{w12}}$$

where $\Delta TST \text{ Slenyto}_{w26}$ is the non-adjusted change from baseline in TST for Slenyto[®] after 26 weeks of Slenyto[®] treatment (13 weeks of double-blind treatment followed by 13 weeks of open-label treatment). This calculation assumes a similar calculation as the one explained above for the change in Slenyto[®] up to week 13.

Similarly, the change in utility for the Slenyto[®]-treated state for weeks 27-39 of the model was calculated as:

$$\Delta \text{ utility Slenyto @ week 39} = \Delta \text{ utility IR melatonin @ week 12} \times \frac{\Delta TST \text{ Slenyto}_{w39}}{\Delta TST \text{ IR melatonin}_{w12}}$$

where $\Delta TST \text{ Slenyto}_{w39}$ is the non-adjusted change from baseline in TST for Slenyto[®] after 39 weeks of Slenyto[®] treatment (13 weeks of double-blind treatment followed by 26 weeks of open-label treatment).

The change in utility for the Slenyto[®]-treated state for model weeks 40 onward were calculated as:

$$\Delta \text{ utility Slenyto @ week 52} = \Delta \text{ utility IR melatonin @ week 12} \times \frac{\Delta TST \text{ Slenyto}_{w52}}{\Delta TST \text{ IR melatonin}_{w12}}$$

where $\Delta TST \text{ Slenyto}_{w52}$ is the non-adjusted change from baseline in TST for Slenyto[®] after 39 weeks of Slenyto[®] treatment (13 weeks of double-blind treatment followed by 26 weeks of open-label treatment).

Therefore, it was assumed that the difference in effectiveness between Slenyto® and IR melatonin in terms of utility would be proportional to the difference in effectiveness in terms of TST. This assumption also applied to patients in the placebo and discontinued state, who incur a level of utility each week as well (identical utilities for both placebo and discontinued). Similar to Slenyto®, a non-adjusted change from baseline value for placebo was used to calculate the relative effect of placebo versus IR melatonin, e.g. placebo is [X] times less effective than IR melatonin. The equivalent change in utility for patients in the discontinued state was thus calculated as:

$$\Delta \text{ utility discontinued @ week 13} = \Delta \text{ utility IR melatonin @ week 12} \times \frac{\Delta TST \text{ placebo}_{w13}}{\Delta TST \text{ IR melatonin}_{w12}}$$

where $\Delta_a TST \text{ placebo}_{w13}$ is the non-adjusted change from baseline in TST for placebo after 13 weeks of double-blind treatment. The equivalent change in utility for patients in the placebo-treated state is identical to change in utility for patients in the discontinued state and was calculated as:

$$\Delta \text{ utility placebo @ week 13} = \Delta \text{ utility IR melatonin @ week 12} \times \frac{\Delta TST \text{ placebo}_{w13}}{\Delta TST \text{ IR melatonin}_{w12}}$$

where $\Delta_a TST \text{ placebo}_{w13}$ is the non-adjusted change from baseline in TST for placebo after 13 weeks of double-blind treatment. The non-adjusted change from baseline TST values for Slenyto®, IR melatonin and placebo used to calculate the relative effects/ratios can be found in , and the estimated changes in utility can be found in .

It was assumed that the change in utility in the Slenyto®-treated state, for each week until the end of week 13 of the model, was equal to the change in utility estimated after 13 weeks of treatment. In order to calculate the weekly utility gained by patients in the Slenyto® state until the end of week 13, the change in utility for Slenyto® up to week 13 was divided by 52 weeks. A full example of calculating the weekly accrued utility for Slenyto® until week 14 is given below.

$$1. \Delta \text{ utility Slenyto @ week 13} = 0.067292 \times \frac{57.36}{40.5} = 0.0953$$

$$2. \text{ Weekly utility Slenyto until week 13} = \frac{0.0953}{52 \text{ weeks}} = 0.00183$$

A similar assumption and calculation were made for the other trial observation points. For example, the change in utility in week 25 of the model was assumed to be equal to that observed after 26 weeks of treatment while the change in utility in week 27 of the model was assumed to be equal to that observed after 52 weeks of treatment. Finally, it was assumed that the health outcomes associated with the discontinued-treated state were constant over time.

The absolute values used for the utility transformation process, the estimated changes in utility for Slenyto® and placebo as well as the weekly utilities in each of the health states are presented in Tabell 11, Tabell 12 og Tabell 13.

Tabell 11: TST values for Slenyto®, IR melatonin and placebo used to calculate the relative effects

Calculated parameter	Slenyto® inputs		IR melatonin inputs		Ratio
	Value (TST)	Source	Value (TST)	Source	
Ratio Slenyto® vs. IR melatonin until week 14	57.36*	Data on file Neurim Pharmaceuticals Ltd. (2018)	40.5‡	Gringras et al. (2012)	1.416
Ratio Slenyto® vs. IR melatonin week 14 until week 27	52.37 [†]				1.293
Ratio Slenyto® vs. IR melatonin week 27 until week 40	66.21 [†]				1.634
Ratio Slenyto® vs. IR melatonin from week 40 onwards	62.08 [†]				1.533
Calculated parameter	Placebo inputs		IR melatonin inputs		Ratio
	Value (TST)	Source	Value (TST)	Source	
Ratio placebo vs. IR melatonin across all weeks	9.14 [±]	Data on file Neurim Pharmaceuticals Ltd. (2018) ^{Feil! B} okmerke er ikke definert.	40.5‡	Gringras et al. (2012)	0.226

*Non-adjusted change from baseline at 13 weeks; ‡Non-adjusted change from baseline at 12 weeks; †Non-adjusted change from baseline at 26, 39 and 52 weeks; ±Non-adjusted change from baseline for placebo at 13 weeks.

Translation of PedsQL to Child Utility (HUI-3) using CSHQ

$\frac{\Delta \text{ PedsQL} / 1 \text{ unit increase in CSHQ}}{-0.65}$	X	$\frac{\Delta \text{ Child Utility} / 1 \text{ unit increase in CSHQ}}{-0.0043}$	=	$\frac{\Delta \text{ Child Utility (HUI-3)} / 1 \text{ unit increase in PedsQL}}{0.006615}$
---	----------	--	----------	---

Translation of PedsQL to Caregiver Utility (EQ-5D) using CSHQ

$\frac{\Delta \text{ PedsQL} / 1 \text{ unit increase in CSHQ}}{-0.65}$	X	$\frac{\Delta \text{ Caregiver Utility} / 1 \text{ unit increase in CSHQ}}{-0.0038}$	=	$\frac{\Delta \text{ Caregiver Utility (EQ-5D)} / 1 \text{ unit increase in PedsQL}}{0.005846}$
---	----------	--	----------	---

$\frac{\Delta \text{ Total Utility} / 1 \text{ unit increase in PedsQL}}{0.012462}$	X	$\frac{\text{IR melatonin change in PedsQL @ week 12}}{+5.4}$	=	$\frac{\text{IR melatonin utility change @ week 12}}{0.067292}$
				X
				=
				$\frac{\text{Slentyto treatment effect}}{\text{IR melatonin effect}}$
				=
				$\text{Slentyto change in utility}$

Figur 3: Utility transformation calculation

Tabell 12: Utility transformation parameters and estimated changes in utility for Slenyto® and placebo

Parameter	Child utility	Caregiver utility	Child and caregiver utility
Slenyto®			
Ratio Slenyto® vs. IR melatonin until week 14	1.416		
Ratio Slenyto® vs. IR melatonin week 14 until week 27	1.293		
Ratio Slenyto® vs. IR melatonin week 27 until week 40	1.634		
Ratio Slenyto® vs. IR melatonin from week 40 onwards	1.533		
Change in utility at week 13	0.0506	0.0447	0.0953
Change in utility at week 26	0.0462	0.0408	0.0870
Change in utility at week 39	0.0584	0.0516	0.1100
Change in utility at week 52	0.0548	0.0483	0.1031
Placebo			
Ratio placebo vs. IR melatonin all weeks	0.226		
Change in utility at week 13	0.0081	0.0071	0.0152

Tabell 13: Utility values applied in the cost-effectiveness model for Slenyto® and placebo

Parameter	Child	Caregiver	Child and caregiver
Slenyto®			
Weekly accrued until week 14	0.0010	0.0008	0.0018
Weekly accrued week 14 until week 27	0.0009	0.0008	0.0017
Weekly accrued week 27 until week 40	0.0011	0.0010	0.0021
Weekly accrued from week 40 onwards	0.0011	0.0009	0.0020
Placebo			
Weekly accrued all weeks	0.00016	0.00014	0.00029