

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Sagsnr. 2022031213 (LMST)  
Sagsnr. 2022040089 (MTN)  
Den 13. maj 2022

## Medicintilskudsnetts indstilling – Slenyto

Takeda Pharma A/S har den 1. marts 2022 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til lægemidlet Slenyto til følgende klausul:

*”Børn og unge (2-18 år), som skal behandles for søvnløshed, og som har:*

- *Smith-Magenis Syndrom (SMS) og/eller*
- *Autismespektrumforstyrrelser (ASF)*

*Tilskuddet ydes til behandling af patienter, hvor*

- *Foranstaltninger til søvnhygiejne jf. den Nationale Kliniske Retningslinje for Adfærdsforstyrrelser (Sundhedsstyrelsen 2021)), i mindst fire uger ikke har været tilstrækkelige.*
- *Effekten på søvnkvalitet er dokumenteret ved 14 dages søvnregistrering før og efter behandling.*
- *Diagnosen og indledning af behandling foretages af en speciallæge i relevant speciale*

*Ved god effekt og fortsat behandling skal behandlingseffekt samt plan revurderes minimum hver 6. måned.”*

Slenyto fik markedsføringstilladelse den 20. september 2018 og er markedsført i Danmark.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 25. april 2022.

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

Slenyto,  
depottabletter, der indeholder melatonin i styrkerne 1 mg og 5 mg  
(herefter Slenyto)

*ikke får generelt klausuleret tilskud.*

## Godkendt indikation og udleveringsgruppe

Slenyto er indiceret til behandling af søvnløshed hos børn og unge i alderen 2-18 år med autismespektrumforstyrrelse (ASD) og/eller Smith-Magenis syndrom, hvor foranstaltninger til søvnhygiejne ikke har været tilstrækkelige.<sup>1</sup>

Slentyto er placeret i udleveringsgruppe A.

## Anbefalet dosis

Den anbefalede startdosis er 2 mg. Ved inadækvat respons bør dosis øges til 5 mg. Den maksimale dosis er 10 mg.<sup>1</sup>

## Smith-Magenis Syndrom

Smith-Magenis syndrom (SMS) er en medfødt genetisk betinget sygdom, som ud over udviklingshæmning og en lang række fysiske sygdomstegn, særligt er karakteriseret ved forstyrrelser i adfærd og søvn. Patienter med SMS har enkelte eller mange sygdomstegn, hvor en vis grad af søvnforstyrrelse altid er til stede. Søvnforstyrrelse opstår på grund af abnorm biologisk døgnrytme med inverteret udskillelse af søvnhormonet melatonin, karakteriseret ved indsovningsproblemer, hyppige natlige opvågninger (ofte af længere varighed), tidlig morgenvågning og søvnighed om dagen med power naps.<sup>2</sup>

## Autismespektrumforstyrrelse

Patienter med ASD kan udvikle komorbiditet i form af blandt andet søvnforstyrrelse. ASD ses samtidig med blandt andet søvnforstyrrelse.<sup>3</sup>

## Behandlingsvejledninger

### Sundhedsstyrelsen

Sundhedsstyrelsen (SST) har i den nationale kliniske retningslinje *Behandling af autismespektrumforstyrrelser hos børn og unge*<sup>4</sup> (2021) en svag anbefaling for at overveje at tilbyde melatonin til børn og unge i alderen 2-17 år med autisme og søvnforstyrrelser, hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt. SST angiver, at søvnforstyrrelser ved indsovning kan defineres som indsovning >30 minutter efter barnet/den unge er gået i seng og lyset er slukket, som forekommer minimum fire ud af syv dage i cirka tre måneder.

Ifølge SST skal opstart og behandling med melatonin af børn og unge med autisme foregå i børne- og ungdomspsykiatrisk regi eller hos speciallæger i pædiatri med særlig viden inden for neuropsykiatriske sygdomme. Søvnhygiejniske tiltag skal afprøves i minimum 4 uger før igangsættelse af melatoninbehandling, ligesom der skal være foretaget søvnregistrering i minimum 14 dage inden start af behandlingen. Behandlingen skal ske i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens *vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser*<sup>5</sup>. Behandlingseffekten bør evalueres efter mindst 3 måneders behandling og seponeres, hvis der ikke ses klinisk relevant behandlingseffekt.<sup>4</sup>

Vedligeholdelsesbehandling kan overtages af den alment praktiserende læge, hvis det sker efter konkret, gensidig aftale og i fortsat samarbejde med speciallægen i børne- og ungdomspsykiatri og/eller speciallægen i pædiatri. Det er usikkert, om der er risiko for alvorlige bivirkninger ved melatoninbehandling på længere sigt. Desuden er det usikkert hvilke konsekvenser, der kan være ved en længere behandlingsperiode end 3 måneders.<sup>4</sup>

Ifølge SSTs *Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser*<sup>5</sup> (2019) kan angstdæmpende og søvnfremkaldende lægemidler, herunder melatonin, benzodiazepiner og benzodiazepinlignende lægemidler anvendes til behandling af søvnforstyrrelser, svær angst, akut agitation med videre hos børn og unge. SST angiver, at lægemidler ikke er førstevalg, og at man generelt skal være meget tilbageholdende med medikamentel behandling. I de tilfælde, hvor medikamentel behandling overvejes, skal relevante ikke-farmakologiske behandlinger, herunder søvnhygiejniske tiltag, være afprøvet i rimeligt omfang og varighed.

SST angiver videre, at behandling med melatonin skal være kortvarig og altid revurderes efter 14 dage og igen efter tre måneder. Ved sparsom eller ingen effekt skal melatonin seponeres. Ved god effekt og fortsat behandling skal behandlingseffekt samt -plan revurderes ved speciallæge minimum hver 6. måned. Behandlingseffekten skal vurderes med fornyet søvnregistrering.

## Studier af Slenyto

NEU\_CH\_7911<sup>6,7,8,9</sup>

Et randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af melatonin depottabletter hos børn og unge (2-18 år) med autisme spektrum lidelser (ASD), med eller uden *attention deficit/hyperactivity disorder* (ADHD) og neurogenerative sygdomme (NGD) (Samlet patientgruppe = 125). Behandlingsvarigheden var op til 2 år.

Studiet viste, at der for total søvnlængde efter 13 ugers behandling, sås en signifikant gennemsnitlig øget søvnlængde på 51,16 minutter for melatonin-gruppen sammenlignet med 18,73 minutter for placebo-gruppen. For indsovningstid sås en signifikant reduktion på -37,88 minutter for melatonin-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen på -12,58 minutter. Andelen, der opnåede et klinisk meningsfyldt respons (øgning af total søvnlængde på  $\geq 45$  minutter og/eller reduceret indsovning på  $\geq 15$  minutter) efter 13 ugers behandling, var signifikant forhøjet i melatonin-gruppen på 68,9% sammenlignet med placebo-gruppen på 39,3%. Ved brug af SDQ (*Strengths and Difficulties Questionnaire*) til vurdering af børnenes adfærd, sås der efter 13 ugers behandling en forbedret samlet score i melatonin-gruppen men ikke i placebo-gruppen. Forskelle for de to grupper var ikke signifikante. For eksternaliserende adfærd (hyperaktivitet eller uopmærksomhed og adfærd) sås en signifikant forskel i melatonin-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen. Efter 52 ugers behandling var den gennemsnitlige søvnlængde øget med 62,08 minutter for melatonin-gruppen sammenlignet med 25,6 minutter for placebo-gruppen. Indsovning var reduceret med -48,6 minutter for melatonin-gruppen og -33,6 minutter for placebo-gruppen.

Forældre eller omsorgspersoner til patienterne i melatonin-gruppen rapporterede for dem selv en signifikant forbedret søvnkvalitet målt ved PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index*) og livskvalitet samt tilfredshed med deres barns søvnmønster vurderet med CSDI (*Composite Sleep Disturbance Index*). Efter 104 ugers behandling, sås vedvarende respons svarende til efter 52 ugers behandling, dog var der ikke forskel på melatonin-gruppen og placebo-gruppen. Studiet blev afsluttet med 2 ugers placebo-behandling for melatonin-gruppen, hvor søvnforstyrrelserne sås forværret, men var fortsat signifikant forbedret sammenlignet med studiestart. Der sås ikke forskel mellem melatonin-gruppen og placebo-gruppen i vækst og pubertetsudvikling efter 13 ugers behandling. Ved studiets afslutning sås en gennemsnitlig ændring i BMI for hele gruppen, der lå inden for normalområdet. Der sås ingen tegn til forsinket pubertet.

## Priser, tilskudsstatus og behandlingsalternativer

Prisen for Slenyto er 16,62 - 83,12 kr. per daglig dosis.

Behandlingsprisen for andre lægemidler med indhold af melatonin er 2,60 - 25,98 kr. per daglig dosis. Oplysninger herom fremgår af Bilag A.

Ingen af de aktuelt markedsførte lægemidler med melatonin har generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud.

Lægemiddelstyrelsen yder normalt enkelttilskud til lægemidler med indhold af melatonin til patienter omfattet af den godkendte indikation for Slenyto, når betingelser om søvnhygiejniske tiltag og effekt af behandlingen er opfyldt.

## Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Slenyto ikke får generelt klausuleret tilskud til den ansøgte klausul:

*"Børn og unge (2-18 år), som skal behandles for søvnløshed, og som har:*

- *Smith-Magenis Syndrom (SMS) og/eller*
- *Autismespektrumforstyrrelser (ASF)*

*Tilskuddet ydes til behandling af patienter, hvor*

- *Foranstaltninger til søvnhygiejne jf. den Nationale Kliniske Retningslinje for Adfærdsforstyrrelser (Sundhedsstyrelsen 2021)), i mindst fire uger ikke har været tilstrækkelige.*
- *Effekten på søvnkvalitet er dokumenteret ved 14 dages søvnregistrering før og efter behandling.*
- *Diagnosen og indledning af behandling foretages af en speciallæge i relevant speciale*

*Ved god effekt og fortsat behandling skal behandlingseffekt samt plan revurderes minimum hver 6. måned."*

Vi vurderer, at der ved tildeling af generelt klausuleret tilskud til Slenyto vil være nærliggende risiko for, at lægemidlet anvendes til patienter uden for den godkendte indikation og risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg uden for den foreslåede klausul.

I vores vurdering lægger vi vægt på, at Slenyto kan ordineres af alle læger og er godkendt til behandling af søvnløshed hos børn og unge i alderen 2-18 år med autismespektrumforstyrrelse (ASD) og/eller Smith-Magenis syndrom, hvor foranstaltninger til søvnhygiejne ikke har været tilstrækkelige. Vi lægger vægt på, at Lægemiddelstyrelsen modtager flere enkelttilskudsansøgninger til andre patientgrupper end dem, der er omfattet af den foreslåede klausul indenfor den godkendte indikation og at 96% af de patienter, som har indløst en recept på lægemidler med indhold af melatonin i 2020 ikke får tilskud til behandlingen<sup>a</sup>. Sidstnævnte tal vidner om et stort forbrug af melatonin til patienter, der ikke er berettiget til tilskud til behandlingen. Når dette stilles over for den begrænsede gruppe af patienter, der i dag får enkelttilskud til lægemidler med indhold af melatonin, vurderer vi, at der vil være nærliggende risiko for, at Slenyto ordineres med tilskud til patienter, der ikke har en komorbiditet til deres søvnløshed indenfor indikationen og den foreslåede klausul, hvis lægemidlet får generelt klausuleret tilskud.

Vi vurderer endvidere, at der i den kliniske hverdag vil være risiko for, at patienter sættes i behandling med melatonin, uden at søvnhygiejniske tiltag i minimum 4 uger er afprøvet med utilstrækkelig effekt i overensstemmelse med SSTs anbefalinger<sup>4,5</sup>, samt at der er risiko for, at der ikke følges op på patienterne med henblik på vurdering af effekt og eventuelt seponering af behandlingen, som anbefalet af SST<sup>4,5</sup>. Det er særligt vigtigt, ved behandling af børn og unge omfattet af den foreslåede klausul, hvor SST i deres *Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser*<sup>6</sup> (2019) anfører, at lægemidler ikke er førstevalgsbehandling, og at man generelt skal være meget tilbageholdende med medikamentel behandling og relevante ikke-farmakologiske behandlinger, herunder søvnhygiejniske tiltag, skal være afprøvet i rimeligt omfang og varighed, i de tilfælde, hvor medikamentel behandling overvejes.

Vi vurderer endelig, at den behandlingsmæssige værdi af Slenyto ikke står i et rimeligt forhold til prisen på 16,62 - 83,12 kr. per dag for alle patienter omfattet af den foreslåede klausul. Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at ikke alle patienter omfattet af klausulen har en søvnprofil, hvor der er behov for behandling med et lægemiddel med depoteffekt ved gennemsovningsbesvær som led i forstyrret døgnrytme, og at der findes billigere behandling med melatonin uden depoteffekt til isolerede indsovningsproblemer som led i forstyrret døgnrytme, til 2,60 - 25,98 kr. per dag. For de patienter, der har behov for et lægemiddel med depoteffekt, lægger vi vægt på, at der findes billigere lægemidler med indhold af melatonin med depoteffekt til 6,29 kr.

<sup>a</sup> Opgørelsen er baseret på udtræk fra Sundhedsdatastyrelsens Lægemiddelstatistikregister (2020).

per daglig dosis. Disse depottabletter er større end Slenyto, men vil kunne anvendes af de patienter, der kan indtage dem.

Vi kan ikke identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Slenyto opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

## Referencer

- <sup>1</sup> Produktresumé for Slenyto. European Medicines Agency. Offentliggjort 10. oktober 2018. Opdateret 29. marts 2021. Besøgt 13. maj 2022. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/slenyto-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_da.pdf)
- <sup>2</sup> Smith-Magenis syndrom. Lægehåndbogen. Opdateret 17. september 2019. Besøgt 13. maj 2022. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/sjaeldne-sygdomme/sjaeldne-sygdomme/smith-magenis-syndrom/>
- <sup>3</sup> Autismespektrumforstyrrelser hos børn og unge. Lægehåndbogen. Opdateret 4. maj 2022. Besøgt 13. maj 2022. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/boerne-og-ungdomspsykiatri/tilstande-og-sygdomme/gennemgribende-udviklingsforstyrrelser/autismespektrumforstyrrelser/>
- <sup>4</sup> Sundhedsstyrelsen (SST). Behandling af autismespektrumforstyrrelser hos børn og unge. 2021. Besøgt 13. maj 2022. Tilgængelig fra: [https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/NKRautismespektrumforstyrrelserBornUnge/NKR-for-behandling-af-autismespektrumforstyrrelser-hos-boerne-og-unge.ashx?sc\\_lang=da&hash=EDA1646F49FB8C8DE3A462014F85A147](https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/NKRautismespektrumforstyrrelserBornUnge/NKR-for-behandling-af-autismespektrumforstyrrelser-hos-boerne-og-unge.ashx?sc_lang=da&hash=EDA1646F49FB8C8DE3A462014F85A147)
- <sup>5</sup> Sundhedsstyrelsen (SST). Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser. Vejledning nr. 9733 af den 9. juli 2019. Besøgt 13. maj 2022. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2019/9733>
- <sup>6</sup> 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. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2017 Nov;56(11):948-957.
- <sup>7</sup> Maras A, Schroder CM, Malow BA, Findling RL, Breddy J et al. Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018 Dec;28(10):699-710.
- <sup>8</sup> Schroder CM, Malow BA, Maras A, Melmed RD, Findling RL et al. Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life. J Autism Dev Disord. 2019 Aug;49(8):3218-3230.
- <sup>9</sup> Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A, Breddy J et al. Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2021 Feb;60(2):252-261.e3.

**Prisoversigt for Slenyto**  
Priser per 4. april 2022

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation <sup>1</sup>	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) <sup>2</sup>	Dosis <sup>3</sup>	Pris per dag (kr.)
Melatonin, depottabletter (Slenyto)	N05CH01	Behandling af søvnløshed hos børn og unge i alderen 2-18 år med autismespektrumforstyrrelse (ASD) og/eller Smith-Magenis syndrom, hvor foranstaltninger til søvnhygienje ikke har været tilstrækkelige.	-	A	1 mg	60 stk.	498,70	Startdosis er 2 mg. Dosis kan øges til 5 mg. Den maksimale dosis er 10 mg.	<u>2-10 mg</u> 16,62-83,12
					5 mg	30 stk.	1.107,15		<u>5-10 mg</u> 36,91-73,81
<b>Lægemidler med indhold af melatonin</b>									
Melatonin, depottabletter (Fx Mecastrin)	N05CH01	Monoterapi ved korttidsbehandling af primær søvnløshed kendetegnet ved dårlig søvnkvalitet hos patienter i alderen 55 år eller derover.	Intet tilskud	A	2 mg	30 stk.	188,65	2 mg 1 gang daglig.	6,29
Melatonin, filmovertrukne tabletter (Melatonin Alternova)		Kortvarig behandling af jetlag hos voksne.			2 mg	30 stk.	128,45	2 mg daglig. Dosis kan øges til 4-6 mg.	<u>2-6 mg</u> 4,28-12,85
Melatonin, filmovertrukne tabletter (Melatonin Orifarm)		Kortvarig behandling af jetlag hos voksne.			30 stk.	128,45	3-6 mg dagligt.	<u>3-6 mg</u> 4,28-8,56	
		Insomni hos børn og unge i alderen 6-17 år med ADHD, hvor søvnhygienjiske foranstaltninger har været utilstrækkelige.			3 mg	50 stk.		152,00	<u>3-6 mg</u> 3,04-6,08
					100 stk.	289,90		<u>3-6 mg</u> 2,90-5,80	
Melatonin, tabletter (Melatonin "AGB")	Kortvarig behandling af jetlag hos voksne.	1 mg	100 stk.	519,65	1-5 mg dagligt.	<u>1-5 mg</u> 5,20-25,98			

## Medicintilskudsnet

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation <sup>1</sup>	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) <sup>2</sup>	Dosis <sup>3</sup>	Pris per dag (kr.)				
Melatonin, tabletter (Melatal)		Insomni hos børn og unge i alderen 6-17 år med ADHD, hvor søvnhygiejniske foranstaltninger har været utilstrækkelige.			2 mg	100 stk.	519,65		<u>2-4 mg</u> 5,20-10,39				
					3 mg	100 stk.	519,65		<u>3 mg</u> 5,20				
					4 mg	100 stk.	519,65		<u>4 mg</u> 5,20				
					5 mg	100 stk.	519,65		<u>5 mg</u> 5,20				
		Kortvarig behandling af jetlag hos voksne.							3 mg	30 stk.	99,85	3 mg dagligt. Dosis kan øges til 5 mg.	3,33
										50 stk.	129,80		2,60
									5 mg	30 stk.	109,80		3,66
										50 stk.	139,75		2,80

<sup>1</sup> Indikation ifølge produktresumé.

<sup>2</sup> Pris inklusiv recepturgebyr, som aktuelt udgør 10 kr.

<sup>3</sup> Dosis ifølge produktresumé.