

Forord

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) forvalter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. DMP fatter vedtak om et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon).

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

Vurdering av om et legemiddel oppfyller kriteriene for refusjon gjøres på bakgrunn av innsendt dokumentasjon i henhold til de tre prioriteringskriteriene; nytte, ressursbruk og alvorlighet. Legemiddelets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering etter § 14-4 i legemiddelforskriften. DMP har alminnelig veiledningsplikt jf. forvaltningsloven § 11.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

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

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

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemiddelets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Metodevurderingene ligger til grunn for DMPs konklusjon knyttet til om vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt. DMP har vedtaksmyndighet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under fullmaktsgrensen jf. legemiddelforskriften § 14-7.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres etter at vedtaket er truffet, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Xonvea (doksylamin, pyridoksin). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har ikke vurdert om prioriteringskriteriene er oppfylt, da det mangler dokumentasjon for relativ effekt og kostnadseffektivitet i den relevante pasientgruppen det er søkt refusjon for. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at Xonvea har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av CampusPharma.

Oversikt over metodevurderingen	
Legemiddelfirma	CampusPharma
Preparat	Xonvea
Virkestoff	Doksylamin, pyridoksin
ATC-kode	R06A A59
Aktuell indikasjon	<p>Behandling av svangerskapskvalme og -oppkast (Nausea and vomiting in pregnancy, videre forkortet NVP) hos gravide kvinner >18 år som ikke responderer på konservativ behandling (dvs. livsstil og kostholdsendringer) (1).</p> <p>Pasientpopulasjonen i metodevurderingen er begrenset til gravide kvinner med moderat til alvorlig svangerskapskvalme- og oppkast (NVP) med varighet på over 12 uker.</p>
Virkningsmekanisme	Xonvea har virkningen til to urelaterte stoffer. Doksylaminsuksinat (et antihistamin) og pyridoksinhydroklorid (vitamin B6) har kvalmedempende og antiemetisk aktivitet (1). Virkningsmekanismen til kombinasjonen av doksylaminsuksinat og pyridoksinhydroklorid for å behandle svangerskapskvalme og -oppkast har ikke blitt fastslått.
Dosering	Den anbefalte startdosen er to tabletter (total dose: 20 mg doksylaminsuksinat / 20 mg pyridoksinhydroklorid) ved leggetid (dag 1) (1). Hvis denne dosen gir adekvat symptomkontroll neste dag, kan pasienten fortsette å ta to tabletter ved leggetid. Hvis symptomene vedvarer til ettermiddagen på dag 2, bør pasienten fortsette med den vanlige dosen på to tabletter ved leggetid (dag 2), og på dag 3 ta tre tabletter (en tablett om morgenen og to tabletter ved leggetid). Hvis disse tre tablettene ikke gir tilstrekkelig symptomkontroll på dag 3, kan pasienten ta fire tabletter fra dag 4 (en tablett om morgenen, en tablett midt på dagen og to tabletter ved leggetid). Den maksimale anbefalte daglige dosen er fire tabletter (en om morgenen, en midt på dagen og to ved leggetid).

	Xonvea skal tas daglig, og ikke etter behov (1). Fortsatt behov for Xonvea skal vurderes på nytt etter som graviditeten skrider frem.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/>
Kommentar	CampusPharma har sendt inn to kostnad-per-QALY analyser i separate innsendelser. DMP har ikke vurdert de innsendte analysene inngående. Se kapittel 3.1 for en nærmere beskrivelse av årsaken til dette.

Sykdom

Behandling av svangerskapskvalme- og oppkast	
Om sykdommen	Kvalme og/eller oppkast i forbindelse med graviditet er svært vanlig og begynner ofte i svangerskapsuke 4-6. Plagene kan for mange gravide øke frem mot svangerskapsuke 9-10, for deretter å avta og gradvis forsvinne. For de fleste gravide (90 %) opphører kvalme og oppkast helt innen svangerskapsuke 20. I noen tilfeller kan imidlertid plagene vedvare i hele svangerskapet. Alvorlig svangerskapskvalme og -oppkast som forårsaker metabolske forstyrrelser og i betydelig grad påvirker den gravides allmenntilstand kalles hyperemesis gravidarum (2, 3). DMP vurderer at alvorlig svangerskapskvalme oppfyller blåreseptforskriftens krav til alvorlig sykdom.
Pasientgrunnlag i Norge	Antall fødsler i Norge i 2023 var 51 980 (4). Svangerskapskvalme rammer opptil 70 % av alle gravide, hvorav om lag 40 % har milde symptomer, 46 % har moderate og 14 % har sterke symptomer (3). Den alvorligste formen for svangerskapskvalme, hyperemesis gravidarum forekommer hos 1-3 % av gravide. En av fagekspertene DMP har konsultert estimerer at antallet pasienter som er aktuelle for behandling med doksylamin/pyridoksin i populasjonen som omfattes av metodevurderingen, vil ligge et sted mellom 600 og 3300 per år. Samtidig vil langt flere ønske behandling, og risikoen for utglidning til kvinner med mindre alvorlig svangerskapskvalme er betydelig.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det foreligger ikke en nasjonal faglig retningslinje for behandling av svangerskapskvalme, men Norsk gynekologisk forening har utarbeidet en behandlingsveileder, oppdatert i 2020 (3). Primært anbefales ikke-farmakologisk behandling med veiledning rundt ernæring og livsstil, eventuelt med tilskudd av vitamin B6. Behandling med antiemetika (kvalmestillende legemidler) anbefales hovedsakelig ved moderat til alvorlig kvalme. Legemidler fra flere ulike legemiddelklasser kan være aktuelle, men antihistaminer (doksylamin, meklozin eller prometazin), ofte i kombinasjon med vitamin B6 (pyridoksin), er førstevalget ved behov for medikamentell behandling.
Langvarighet	For at blåreseptforskriftens krav til behov for langvarig behandling skal være oppfylt skal det være behov for behandling i minst tre måneder i løpet av ett

	<p>år. Svangerskapskvalme- og oppkast er svært vanlig i begynnelsen av svangerskapet. For de fleste opphører symptomene innen uke 20, men noen kan være kvalme og kaste opp i hele svangerskapet. Hvilke kvinner som vil oppleve langvarige plager, er ikke forutsigbart på tidspunktet hvor symptomene oppstår. DMP vurderer at svangerskapskvalme- og oppkast oppfyller krav om langvarig behandling i blåreseptforskriften dersom symptomene har vedvart i minst 12 uker.</p>
--	--

Vurdering av prioriteringskriteriene

Sikkerhet og effekt av doksylamin/pyridoksin ble sammenlignet med placebo i en dobbelblind, randomisert flersenterstudie med 261 voksne gravide kvinner fra 18 år og eldre (DIC-301) (5). Deltakerne i studien var i svangerskapsuke 7-14 med kvalme og oppkast (NVP) tilsvarende minst 6 i Svangerskapsutløst kvalmekvantifisering (SUKK)-skår (PUQE score på engelsk) til tross for konservativ behandling med kosthold og livsstilsråd. SUKK-skåren inkluderer antallet daglige oppkastepisoder, antall daglige brekninger og varighet i timer på daglig kvalme, for en totalskår for symptomer rangert fra 3 (ingen symptomer) til 15 (mest alvorlig). Det primære effektendepunktet i studien var endring fra baseline i SUKK-skår ved dag 15.

Pasientpopulasjonen i studien skiller seg fra pasientpopulasjonen som oppfyller inngangskriteriene for inklusjon i blåreseptordningen, og som CampusPharma har begrenset metodevurderingen til, ved at pasientene i studien har mindre alvorlige symptomer og har kommet kortere i svangerskapet. DMP har spurt medisinske fageksperter om studiedataene likevel kan være representative for pasientpopulasjonen det er søkt refusjon for. Fagekspertene mener at kvinnene i studien er representative for den generelle norske populasjonen med NVP-symptomer, men ikke for den gruppen av kvinner som anses å være i behov av refusjonsdekket behandling med doksylamin/pyridoksin. Innspill fra medisinske fagekspertene veier tungt i vurderingen om overførbarhet til norsk klinisk praksis for en populasjon der dokumentasjonen er svært begrenset. DMP mener at de kliniske dataene som foreligger fra DIC-301 er uegnet til å belyse nytten av doksylamin/pyridoksin hos de aktuelle pasientene, ettersom studien er gjort i en annen pasientgruppe. Vi har i flere omganger etterspurt dokumentasjon fra CampusPharma for å belyse nytten av doksylamin/pyridoksin i pasientgruppen som er aktuell for refusjon, uten at dette har blitt fremskaffet.

Diskusjon

Doksylamin/pyridoksin er per i dag den eneste legemiddelbehandlingen med godkjent indikasjon til NVP i Norge. Gravide kvinner er en spesiell gruppe hvor det kan være både etisk og praktisk utfordrende å gjennomføre gode kliniske studier. DMP vurderer at det, av denne grunn, trolig ikke vil komme nye studier som vil belyse nytten av dokylamin/pyridoksin i den relevante pasientpopulasjonen.

Helfo gir i dag individuell stønad til flere legemidler ved behandling av svangerskapskvalme- og oppkast. Ingen av disse har indikasjon til behandlingen, og de er heller ikke metodevurdert. Dokumentasjonskravet er satt lavere enn for andre saker, og tilsvarende regelverket som gjelder for barn der individuell stønad kan gis til behandling utenfor godkjent bruksområde dersom behandlingen er anbefalt i anerkjente terapianbefalinger. DMP vurderer at effekt og sikkerhet knyttet til doksylamin/pyridoksin er dokumentert i større grad enn for legemidlene som i dag gis på individuell stønad. Til tross for manglende dokumentasjon i den aktuelle populasjonen på gruppenivå, er det rimelig at individuell stønad kan innvilges til pasienter som har hatt alvorlig kvalme i minst 12 uker.

DMPs totalvurdering

DMP mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt for gravide kvinner med alvorlig svangerskapskvalme- og oppkast med varighet på minst 12 uker.

DMP mener at de kliniske dataene som foreligger fra DIC-301 er uegnet til å belyse nytten av doksylamin/pyridoksin hos de aktuelle pasientene, ettersom studien er gjort i en annen pasientgruppe. Det er dermed ikke sannsynliggjort at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten på gruppenivå. Til

tross for manglende dokumentasjon i den aktuelle populasjonen på gruppenivå er det rimelig at individuell stønad kan innvilges til pasienter med alvorlig kvalme som har hatt symptomer i 12 uker.

Det følger av legemiddelforskriften § 14-8 at DMP skal fatte vedtak om avslag på forhåndsgodkjent refusjon ved betydelig risiko for forskrivning utenfor refusjonsvilkårene eller der det av andre grunner er behov for særlig kontroll av forskrivning og bruk av legemiddelet. DMP vurderer at det både foreligger betydelig risiko for forskrivning utenfor refusjonsvilkårene, samt at det er behov for særlig kontroll av forskrivning og bruk av legemiddelet. Doksylamin/pyridoksin er godkjent til behandling av svangerskapskvalme og oppkast hos gravide over 18 år som ikke responderer på konservativ behandling. Godkjent indikasjon omfatter derfor en betydelig større og bredere pasientgruppe med hensyn til grad av symptomer enn de som vurderes som aktuelle for behandlingen på blå resept. Det er heller ingen begrensning på hvor lenge pasientene må ha hatt symptomer før de kvalifiserer for behandlingen, noe som skiller seg fra den aktuelle bruken på blå resept. Fageksperter DMP har konsultert forklarer at en stor andel av pasientene med mindre alvorlige symptomer vil ønske å prøve dette legemiddelet ved symptomstart. Følgelig vurderer DMP at det er stor risiko for at doksylamin/pyridoksin vil bli forskrevet på blå resept i henhold til godkjent indikasjon, snarere enn under vilkårene for refusjon. For å sikre at forskrivningen av doksylamin/pyridoksin blir i tråd med vilkårene for refusjon, innvilger derfor DMP ikke forhåndsgodkjent refusjon. DMP ønsker å presisere at vurderingen av risikoen for forskrivning utenfor refusjonsvilkårene og behovet for særlig kontroll gjelder uavhengig av om nytten ville blitt sannsynliggjort i den aktuelle pasientpopulasjonen.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	3
Metode	3
Sykdom	4
Vurdering av prioriteringskriteriene	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	8
LISTE OVER TABELLER	10
LISTE OVER FIGURER	11
LOGG	12
ORDLISTE	14
1 BAKGRUNN	15
1.1 Oversikt over oppdraget	15
1.1.1 Intervensjon.....	15
1.1.2 Oppdragsramme.....	15
1.2 Svangerskapskvalme- og oppkast (NVP)	16
1.3 Behandling av svangerskapskvalme- og oppkast i norsk klinisk praksis	16
1.4 Forventet plassering av doksylamin/pyridoksin i behandlingsalgoritmen	17
2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	18
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	18
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	18
3 PICO	21
3.1 Problemstilling	21
3.2 Pasientpopulasjon	21
3.2.1 Norsk klinisk praksis	21

3.2.2	Innsendt klinisk dokumentasjon.....	22
3.2.3	DMPs vurdering.....	23
3.3	Intervensjon	23
3.3.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	23
3.3.2	DMPs vurdering.....	24
3.4	Komparator	24
3.4.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	24
3.4.2	DMPs vurdering.....	24
3.5	Kliniske utfallsmål	24
3.5.1	Relativ effekt	24
3.5.2	Uønskede medisinske hendelser	28
3.6	Ressursbruk og kostnader.....	29
3.6.1	Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	29
3.7	Alvorlighetsgrad og prognosetap	30
4.	KONKLUSJON	31
REFERANSER.....		32

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	15
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	16
Tabell 3. Oversikt over innsendt studie relevant for metodevurderingen	18
Tabell 4. Pasientkarakteristikker ved studiestart i DIC-301 studien (5).....	22
Tabell 5. Endring fra baseline i det primære endepunktet, Svangerskapsutløst kvalmekvantifisering (SUKK)-skår ved dag 15*.	25
Tabell 6. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i innsendt dokumentasjon. Priser med maksimal AUP uten mva.	29
Tabell 7. Behandlingslengde i innsendt dokumentasjon.	29

Liste over figurer

Figur 1. SUKK-spørreskjema, i løpet av det siste døgn (3).	19
Figur 2. Pasientallokering og behandlingsavbrudd i DIC-301 studien.	20
Figur 3. Resultatet av forskjellige analyser av primærendepunktet, hentet fra Persaud et al. 2018.	26
Figur 4. Bivirkninger rapportert i den pivotale studien DIC-301.	28

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	30-05-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	12-06-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	14-08-2023
Medisinske fagekspertter rekruttert til saken	15-02-2024
Medisinske fagekspertter involvert i saken fra og med	01-03-2024
Rapport ferdigstilt	01-10-2024
Total tid hos DMP ¹	477 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	128 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	349 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspertter	120 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	63 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspertter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Ketil Arne Espnes	Spesialist i allmenntmedisin og klinisk farmakologi ved St. Olav hospital
Ståle Sagabråten	Spesialist i allmenntmedisin ved Nesbyen legesenter
<p>Det har i tillegg kommet innspill fra en medisinsk fagekspert, som er spesialist i kvinnehelse og fødselssykdommer. På grunn av tilknytningen vedkommende har med CampusPharma, anser DMP at det foreligger inhabilitet, som gjør at vi ikke har kunnet vektlegge dette innspillet.</p> <p>Medisinske fagekspertter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspertter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten</p>	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Martin Arvin Aamodt	Utredningsleder	Rådgiver
Randi Krontveit	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Martina Stipic	Kvalitetssikrer	Rådgiver
Marthe Sunde Kirkemo	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Rita Hvalbye	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Ordliste

Ordliste	
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
CUA	Kostnad-per-QALY analyse (Cost utility analysis)
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EMA	Europeiske legemiddelmyndigheter
KI	Konfidensintervall
MVA	Merverdiavgift
NVP	Svangerskapskvalme- og oppkast (Nause and vomiting in pregnancy)
PUQE/SUKK	Pregnancy unique quantification of emesis/ Svangerskapsutløst kvalme kvantifisering
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SD	Standardavvik

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at doksylamin/pyridoksin har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av CampusPharma.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Doksylamin/pyridoksin (Xonvea)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Xonvea er indisert for behandling av svangerskapskvalme og -oppkast (NVP) hos gravide kvinner ≥ 18 år som ikke responderer på konservativ behandling (dvs. livsstil- og kostholdsendringer) (1).
Virkningsmekanisme	Xonvea har virkningen til to urelaterte stoffer. Doksylaminsuksinat (et antihistamin) og pyridoksinhydroklorid (vitamin B6) har kvalmedempende og antiemetisk aktivitet (1). Virkningsmekanismen til kombinasjonen av doksylaminsuksinat og pyridoksinhydroklorid for å behandle svangerskapskvalme og -oppkast har ikke blitt fastslått.
Dosering ved relevant indikasjon	Den anbefalte startdosen er to tabletter (total dose: 20 mg doksylaminsuksinat / 20 mg pyridoksinhydroklorid) ved leggetid (dag 1) (1). Hvis denne dosen gir adekvat symptomkontroll neste dag, kan pasienten fortsette å ta to tabletter ved leggetid. Hvis symptomene vedvarer til ettermiddagen på dag 2, bør pasienten fortsette med den vanlige dosen på to tabletter ved leggetid (dag 2), og på dag 3 ta tre tabletter (en tablett om morgenen og to tabletter ved leggetid). Hvis disse tre tablettene ikke gir tilstrekkelig symptomkontroll på dag 3, kan pasienten ta fire tabletter fra dag 4 (en tablett om morgenen, en tablett midt på dagen og to tabletter ved leggetid). Den maksimale anbefalte daglige dosen er fire tabletter (en om morgenen, en midt på dagen og to ved leggetid). Xonvea skal tas daglig, og ikke etter behov (1). Fortsatt behov for Xonvea skal vurderes på nytt etter som graviditeten skrider frem.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en kombinasjon av to kjente virkestoff som fikk markedsføringstillatelse 30.05.2022 (6).

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO i innsendt dokumentasjon		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Gravide kvinner med moderat til alvorlig svangerskapskvalme- og oppkast (NVP) med varighet på over 12 uker.	3.3
Intervensjon	2-4 tabletter doksylamin/pyridoksin 10mg/10mg daglig	3.4
Komparator	Ingen behandling	3.5
Utfallsmål	Endring fra baseline i Svangerskapsutløst Kvalme-Kvantifisering (SUKK)-skår ved dag 15, behandlingsrelaterte bivirkninger	3.6

1.2 Svangerskapskvalme- og oppkast (NVP)

Kvalme og/eller oppkast i forbindelse med graviditet er svært vanlig og begynner ofte i svangerskapsuke 4-6. Plagene kan for mange gravide øke frem mot svangerskapsuke 9-10, for deretter å avta og gradvis forsvinne. For de fleste gravide (90 %) opphører kvalme og oppkast helt innen svangerskapsuke 20. I noen tilfeller kan imidlertid plagene vedvare i hele svangerskapet. Alvorlig svangerskapskvalme og -oppkast som forårsaker metabolske forstyrrelser og i betydelig grad påvirker den gravides allmenntilstand kalles hyperemesis gravidarum (2, 3).

Antall fødsler i Norge i 2023 var 51 980 (4). Svangerskapskvalme rammer opptil 70 % av alle gravide, hvorav om lag 46 % har moderate og 14 % har sterke symptomer. En av fagekspertene DMP har konsultert estimerer at om lag 20-30 % av pasientene med moderate til alvorlige symptomer vil ha symptomer som varer lengre enn 12 uker.

1.3 Behandling av svangerskapskvalme- og oppkast i norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke en nasjonal faglig retningslinje for behandling av svangerskapskvalme, men Norsk gynekologisk forening har utarbeidet en behandlingsveileder, oppdatert i 2020 (3). Primært anbefales ikke-farmakologisk behandling med veiledning rundt ernæring og livsstil, eventuelt med tilskudd av vitamin B6. Behandling med antiemetika (kvalmestillende legemidler) anbefales hovedsakelig ved moderat til alvorlig kvalme (SUKK skår ≥ 7). Legemidler fra flere ulike legemiddelklasser kan være aktuelle, men antihistaminer (doksylamin, meklozin eller prometazin), ofte i kombinasjon med vitamin B6 (pyridoksin), er førstevalget ved behov for medikamentell behandling. Ved utilstrekkelig effekt av førstelinjebehandling legges vanligvis til en dopaminantagonist som metoklopramid. Ved alvorlig svangerskapskvalme/hyperemesis gravidarum (SUKK skår ≥ 13) vil pasienten oftest trenge

sykehusbehandling, enten ambulant eller innleggelse, for å sikre væske-/ernæringsbehandling. Ved innleggelse vil det oftest gis et tredje antiemetika, som ondansetron.

1.4 Forventet plassering av doksylamin/pyridoksin i behandlingsalgoritmen

Doksylamin/pyridoksin og andre antihistaminer er førstevalg ved behandling av moderat til alvorlig svangerskapskvalme- og oppkast (SUKK-skår ≥ 7) i norsk klinisk praksis. Med unntak av doksylamin/pyridoksin, er ingen av disse godkjent spesifikt for behandling av svangerskapskvalme i Norge, og brukes derfor «off-label». Det samme gjelder enkeltkomponentene av doksylamin/pyridoksin. Doksylamin fås på resept, men har ikke indikasjon eller refusjon for behandling av svangerskapskvalme- og oppkast. Pyridoksin fås reseptfritt. Til tross for dette ventes det at de andre antihistaminene vil bli erstattet med doksylamin/pyridoksin dersom det innvilges refusjon.

2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

CampusPharma har sendt inn informasjon om de pivotale studiene DIC-301 og DESI. Dette er studiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsen av doksylamin/pyridoksin. DMP vurderer imidlertid at DESI studien ikke er relevant for metodevurderingen. Studien ble publisert i 1975, lenge før SUKK-spørreskjemaet (7). DMP har derfor valgt å utelate studien fra oversikten nedenfor.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendt studie relevant for metodevurderingen

DIC-301	
Studie ID	NCT00614445
Design	Fase 3, placebo-kontrollert, dobbelblindet, multisenter og randomisert studie
Studielokasjon	USA
Populasjon	N=280* Voksne gravide kvinner med svangerskapskvalme- og oppkast (NVP) og en Svangerskaps Utløst Kvalme Kvantifisering (SUCC)-skår på minst 6. Pasienten måtte være i svangerskapsuke 7-14 og ikke ha respondert på konservativ behandling med diett/livsstilsråd.
Intervensjon	Doksylamin 10mg/pyridoksin 10mg opp til fire tabletter daglig i 14 dager, opptitrert ihht til studieprotokoll (n=140*)
Komparator	Placebo opp til fire tabletter daglig i 14 dager, opptitrert ihht studieprotokoll (n=140*)
Primært endepunkt	Endring fra baseline ved dag 15 i Svangerskapsutløst kvalmekvantifisering (SUCC)-skår. SUCC-skåren inkluderer antallet daglige oppkastepisoder, antall daglige brekninger og varighet i timer på daglig kvalme, for en totalskår for symptomer rangert fra 3 (ingen symptomer) til 15 (mest alvorlig).
Viktige sekundære endepunkter	De tre komponentene som sammen utgjør SUCC-scoren (kvalme, brekninger og oppkast) Global Assessment of Well-being Sikkerhet (bivirkninger og alvorlige bivirkninger)
Observasjonstid	14 dager behandling 1 dag oppfølging

Datakutt	DIC-301 ble avsluttet 12/2009 ifølge informasjon på clinicaltrials.gov
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

*randomiserte pasienter

Sikkerhet og effekt av doksylamin/pyridoksin ble sammenlignet med placebo i en dobbelblind, randomisert flersenterstudie med 261 voksne kvinner fra 18 år og eldre (DIC-301) (5). Det primære effektendepunktet var endring fra baseline ved dag 15 i Svangerskapsutløst kvalmekvantifisering (SUKK)-skår. SUKK-skåren inkluderer antallet daglige oppkastepisoder, antall daglige brekninger og varighet i timer på daglig kvalme, for en totalskår for symptomer rangert fra 3 (ingen symptomer) til 15 (mest alvorlig).

Figuren under viser en oversikt over spørreskjemaet SUKK (på engelsk: PUQE) (3). Spørreskjemaet er validert til å skille mellom mild (skår 3-6), moderat (7-12) og alvorlig svangerskapskvalme/hyperemesis (13-15). Høy skår korrelerer med dårlig næringsinntak, lav livskvalitet og behov for sykehusinnleggelse.

1: Hvor mange timer har du følt deg kvalm eller uvel i magen

Over 6 timer 5 poeng	4-6 timer 4 poeng	2-3 timer 3 poeng	≤1 time 2 poeng	Ikke i det hele tatt 1 poeng
-------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	---------------------------------

2: Hvor mange ganger har du kastet opp

Over 7 ganger 5 poeng	5-6 ganger 4 poeng	3-4 ganger 3 poeng	1-2 ganger 2 poeng	Ikke i det hele tatt 1 poeng
--------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	---------------------------------

3: Hvor mange ganger har du hatt brekninger (uten at noe er blitt kastet opp)

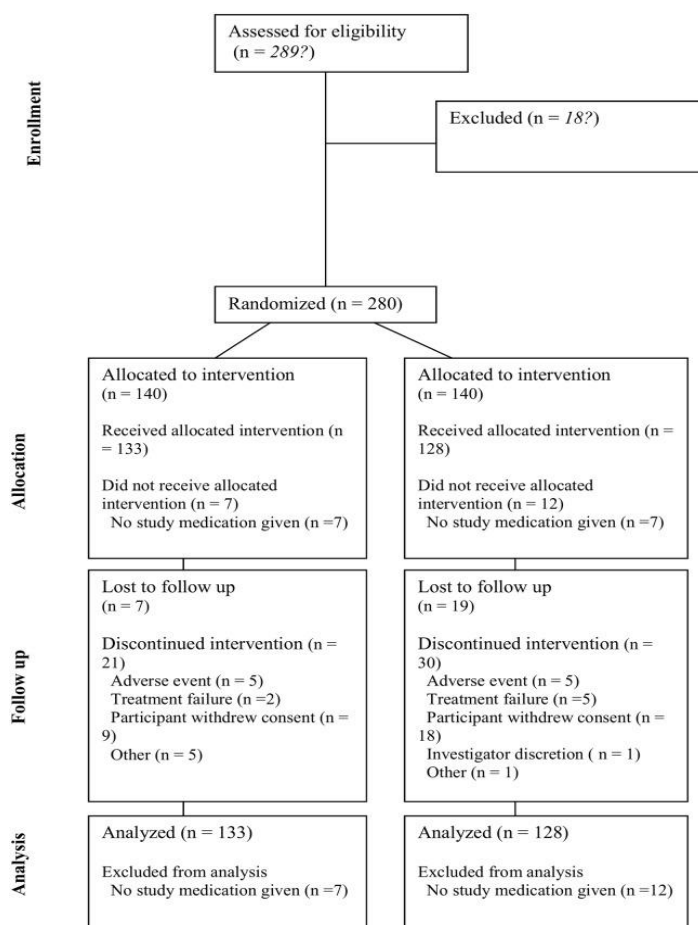
Over 7 ganger 5 poeng	5-6 ganger 4 poeng	3-4 ganger 3 poeng	1-2 ganger 2 poeng	Ikke i det hele tatt 1 poeng
--------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	---------------------------------

SUKK-skår*: sum av spørsmål 1-3.

Mild: 3-6 poeng Moderat: 7-12 poeng Alvorlig svangerskapskvalme/HG: ≥13 poeng

Figur 1. SUKK-spørreskjema, i løpet av det siste døgn (3).

Figuren under oppsummerer pasientallokering og behandlingsavbrudd i de to behandlingsgruppene i studien (5). Flere i doksylamin/pyridoksin-gruppen fullførte studien sammenlignet med placebo-gruppen, henholdsvis 112 (80 %) i doksylamin/pyridoksin-gruppen versus 91 (65 %) i placebo-gruppen (p = 0.007, kjiqvadrattest 7.2).



Figur 2. Pasientallokering og behandlingsavbrudd i DIC-301 studien.

DMPs vurdering

DIC-301 ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av doksyamin/pyridoksin og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. DMP vurderer at DIC-301 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for kortvarig behandling (14 dager) av NVP hos gravide kvinner. Overførbarheten av studien som dokumentasjonsgrunnlag for norske forhold i relevant pasientpopulasjon vurderes i kapittel 3.

3 PICO

3.1 Problemstilling

DMP har i flere omganger etterspurt dokumentasjon fra CampusPharma for å belyse nytten av doksylamin/pyridoksin hos de aktuelle pasientene, uten at dette har blitt fremskaffet. Nedenfor beskrives saksprosessen og samhandlingen med CampusPharma:

- 12. Juni 2023 mottok DMP dokumentasjon fra CampusPharma til metodevurdering av doksylamin/pyridoksin. Etter en gjennomgang av pakken vurderte DMP at innsendt dokumentasjon var uegnet til å belyse kostnadseffektivitet i relevant pasientpopulasjon. Den kliniske effektstudien som dokumentasjonen var basert på inkluderte ikke de relevante pasientene metodevurderingen var begrenset til. For at DMP skulle kunne vurdere om prioriteringskriteriene var oppfylt, ble CampusPharma bedt om å sende inn ytterligere dokumentasjon knyttet til relativ effekt og kostnadseffektivitet for pasientgruppen som var foreslått for refusjon.
- 13. Oktober 2023 sendte CampusPharma inn en kostnad-per-QALY analyse, hvor doksylamin/pyridoksin ble sammenlignet med placebo. Analysen var ikke utført i pasientpopulasjonen det var søkt refusjon for. I tillegg hadde CampusPharma lagt til grunn amerikanske registerdata fra 1983 som et surrogat for å modellere en reduksjon i sykehusinnleggelser for NVP. Dette var driveren i den helseøkonomiske modellen. Sykehusinnleggelser var ikke et utfallsmål i den kliniske studien, og det var dermed ikke dokumentert noen direkte sammenheng mellom behandling med doksylamin/pyridoksin og en reduksjon i sykehusinnleggelser for NVP.
- DMP etterspurte på nytt dokumentasjon av kostnadseffektivitet i aktuell pasientpopulasjon med moderat til alvorlig svangerskapskvalme- og oppkast (NVP) med varighet på minst 12 uker, og avholdt i denne forbindelse et veiledningsmøte 22.11.2023.
- For å estimere kostnadseffektiviteten for aktuell pasientpopulasjon, leverte CampusPharma den 31. Januar 2024 en oppdatert kostnad-per-QALY analyse hvor doksylamin/pyridoksin på nytt ble sammenlignet med placebo, men med noen endrede forutsetninger. Siden den innsendte helseøkonomiske modellen fremdeles var basert på inputdata fra DIC-301 studien, som ikke inkluderer de relevante pasientene har DMP ikke vurdert eller benyttet modellen i metodevurderingen. Modellen og dens input og antagelser er derfor ikke validert.

DMP har gjort en vurdering av overførbarheten og relevansen av den innsendte kliniske studien til de gjeldende relevante pasientene i norsk klinisk praksis. Som en del av dette har DMP innhentet innspill fra medisinske fageksperter på området.

3.2 Pasientpopulasjon

3.2.1 Norsk klinisk praksis

For å oppfylle krav til langvarig og alvorlig sykdom i blåreseptforskriftens § 1b har CampusPharma begrenset pasientpopulasjonen i innsendelsen til pasienter med moderat til alvorlig svangerskapskvalme- og oppkast (NVP) med varighet på minst 12 uker. DMP ønsker å presisere at inngangskriteriene for blåreseptordningen vurderes hver for seg, og at begge må være oppfylt for at det aktuelle legemiddelet

skal kunne vurderes for blåreseptrefusjon. Ettersom svangerskapskvalme vanligvis debuterer mellom uke 4 og 10 vil dette i praksis være kvinner som er minst 16 uker ut i svangerskapet. Medisinske fagekspertene DMP har konsultert mener at disse pasientene er relevante for behandling med doksylamin/pyridoksin i norsk klinisk praksis. Svangerskapskvalme er relativt vanlig i første trimester, mens 90 % av de gravide kvinnene er kvitt sine symptomer innen svangerskapsuke 20. En av fagekspertene oppgir at kvinner med NVP-symptomer med varighet på over 12 uker også i mange tilfeller har moderat eller alvorlig svangerskapskvalme, gjerne med SUKK-skår på 10 eller mer.

3.2.2 Innsendt klinisk dokumentasjon

Den kliniske studien som ligger til grunn for refusjonssøknaden inkluderte gravide kvinner 18 år og eldre i svangerskapsuke 7-14 med kvalme og oppkast (NVP) på minst 6 i SUKK-skår til tross for konservativ behandling med kosthold og livsstilsråd. Median SUKK-skår var i underkant av 9 ved studiestart.

Pasientkarakteristikk ved studiestart som inngår i DIC-301 studien er vist i tabellen under:

Tabell 4. Pasientkarakteristikk ved studiestart i DIC-301 studien (5).

	Doksylamin, pyridoksin (n=131)	Placebo (n=128)
Alder, år (SD)	25.9 (5.95)	25.0 (5.64)
Rase		
Asiatisk, n (%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)
Afroamerikansk, n (%)	49 (37.4%)	49 (38.5%)
Hvite, n (%)	80 (61.1%)	75 (59.1%)
Andre, n (%)	0	2 (1.6%)
BMI (SD)*	28.8 (7.6)	29.8 (11.1)
Tidspunkt for start av NVP (svangerskapsuke) (SD)	5.47 (1.81)	5.34 (1.77)
Tidspunkt for inklusjon i studien (svangerskapsuke) (SD)	9.29 (1.96)	9.31 (1.83)
SUCC-skår ved studiestart (SD)	8.95 (2.11)	8.77 (2.10)
«Global wellbeing» ved inklusjon i studien (SD)	5.03 (2.32)	5.45 (2.19)

Forkortelser: SD, Standardavvik; NVP, Nausea and vomiting in pregnancy

Som tabellen viser, var median varighet av NVP i underkant av 4 uker.

3.2.3 DMPs vurdering

CampusPharma har begrenset pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen til kvinner med moderat til alvorlig svangerskapskvalme- og oppkast (NVP) med varighet på over 12 uker. I praksis tilsvarer dette at pasientene minst har nådd svangerskapsuke 16. Medisinske fageksperter støtter at disse pasientene er relevante for behandlingen i norsk klinisk praksis. DMP er enige med CampusPharma sin vurdering om at den aktuelle pasientpopulasjonen oppfyller inngangskriteriene i blåreseptforskriften med hensyn til langvarig sykdom og at kvinner med alvorlig kvalme oppfyller kriteriene knyttet til alvorlig sykdom.

I den pivotale studien DIC-301 er det ikke dokumentert om pasientene hadde NVP med varighet på over 12 uker ettersom kvinnene som deltok maksimalt var i svangerskapsuke 14, mens de aktuelle pasientene i praksis vil ha nådd minst svangerskapsuke 16. For mange kvinner avtar kvalmen ettersom svangerskapet skrider frem. SUKK-skår ved studiestart var om lag 9 (+/- 2) og det er ikke dokumentert om noen av pasientene hadde alvorlig svangerskapskvalme (SUCC-skår ≥ 13). Det finnes heller ingen informasjon om hvorvidt pasientene i studien hadde behov for sykehusinnleggelse. Medisinske fageksperter DMP har konsultert mener at kvinnene i studien er representative for den generelle norske populasjonen med NVP-symptomer, men ikke for den gruppen av kvinner som anses å være i behov av refusjonsdekket behandling med doksylamin/pyridoksin. Dette er en gruppe med mer alvorlig og langvarig NVP enn de som deltar i den aktuelle studien. Fagekspertene uttrykker at det er vanskelig å si noe om effekt hos pasientpopulasjonen som er aktuelle for refusjon basert på denne studien;

- «Den foreliggende studien gir ikke gode data for pasientgruppen som det er aktuelt med refusjonsbehandling (> 12 ukers varighet) for. Å trekke sikre konklusjoner fra den kortvarige studien med gravide med moderate plager er vanskelig når det antas at det er de kvinnene med mest alvorlige og langvarige plager som kan bli aktuelle for en slik refusjonsbehandling.»

DMP har gjentatte ganger etterspurt dokumentasjon som kan vise overførbarhet av studiedata til relevant pasientpopulasjon fra CampusPharma. Dette har ikke blitt levert.

DMP vurderer at pasientpopulasjonen i DIC-301 ikke er representativ for de aktuelle pasientene i norsk klinisk praksis. CampusPharma har ikke levert kliniske data for relevant pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis og DMP kan derfor ikke vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt for doksylamin/pyridoksin til gravide med moderat til alvorlig NVP av minst 12 ukers varighet. Innspill fra medisinske fageksperter veier tungt i vurderingen.

3.3 Intervensjon

3.3.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

I DIC-301 studien ble pasientene bedt om å ta 2 tabletter den første kvelden (5). Dersom symptomene vedvarte (PUQE/SUCC > 3) på ettermiddagen på dag 2, ble deltakerne instruert om å ta en ekstra tablett på morgenen av dag 3. Behovet for enda en tablett var gjort på klinikkbesøket på dag 4. Oppsummert, ble deltakerne bedt om å ta mellom 2 og 4 tabletter daglig avhengig av omfanget av symptomene. I løpet av behandlingsperioden fortsatte 19 % av de doksylamin/pyridoksin-behandlede pasientene med to tabletter daglig, 21 % med tre tabletter og 60 % fikk fire tabletter daglig. DIC-301 studien ligger til grunn for preparatomtalen og DMP antar at doksylamin/pyridoksin vil bli brukt i samsvar med godkjent preparatomtale. Dosering i preparatomtalen er nærmere beskrevet i kapittel 1.

3.3.2 DMPs vurdering

Intervensjon i den kliniske studien er i samsvar med behandling i norsk klinisk praksis. Pasienter vil i praksis fortsette på behandlingen inntil eventuell seponering grunnet bivirkninger, utilstrekkelig symptomlindring eller at sykdomsbyrden er redusert betydelig, som følge av behandlingen eller svangerskapets naturlige forløp. For å forebygge at svangerskapskvalme og -oppkast plutselig kommer tilbake, anbefales en gradvis nedtrappingsdose av doksylamin/pyridoksin ved seponeringstidspunktet.

3.4 Komparator

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Behandling med førstegenerasjons antihistamin er et etablert behandlingsprinsipp ved svangerskapskvalme- og oppkast. Norske pasienter med moderat NVP med varighet på minst 12 uker bruker i dag antihistaminer (med eller uten pyridoksin) og ikke-farmakologiske tiltak som kostholds anbefalinger og livsstilsendringer ([se veileder utarbeidet av Norsk gynekologisk forening](#)). For pasienter med alvorlig svangerskapskvalme kan det, ved utilstrekkelig effekt av førstelinjebehandling, i tillegg være aktuelt å legge til andre antiemetika som beskrevet i kap 1.3).

I den kliniske studien DIC-301 er doksylamin/pyridoksin sammenlignet med placebo. Det finnes ikke randomiserte kliniske studier som dokumenterer effekt og sikkerhet av andre medikamenter ved behandling av svangerskapskvalme- og oppkast, og de overnevnte medikamentene brukes «off-label». Flere antihistaminer kan fås på individuell stønad for behandling av svangerskapskvalme- og oppkast. Ondansetron fås på individuell stønad til behandling av svangerskapskvalme når annen behandling har vært forsøkt uten tilstrekkelig effekt (8).

3.4.2 DMPs vurdering

Komparator i den kliniske studien samsvarer ikke med norsk klinisk praksis for en pasientpopulasjon med moderat til alvorlig NVP med varighet på minst 12 uker. For pasienter med moderat NVP vil sammenligningsalternativet hovedsakelig være et antihistamin med eller uten pyridoksin i tillegg til ikke-farmakologiske tiltak. For pasienter med alvorlig NVP vil sammenligningsalternativet være et antihistamin med eller uten pyridoksin, i tillegg til andre antiemetika og ikke-farmakologiske tiltak. Med unntak av doksylamin/pyridoksin er ikke andre behandlinger godkjent spesifikt for svangerskapskvalme- og oppkast, og brukes derfor «off-label». DMP forventer at annen førstelinjebehandling vil bli erstattet med doksylamin/pyridoksin dersom den innvilges blåreseptrefusjon.

3.5 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt og sikkerhet for doksylamin/pyridoksin sammenlignet med placebo er basert på resultater for totalpopulasjonen fra DIC-301-studien. Studiedesignet er presentert i Kapittel 2.

3.5.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata var desember 2009 og oppfølgingstiden var 15 dager, hvorav 14 dager var med behandling.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabellen under viser resultater for det primære utfallsmålet, endring fra baseline ved dag 15 i Svangerskapsutløst kvalme-quantifisering (SUKK)-skår (1). SUKK-scoren inkluderer antallet daglige oppkastepisoder, antall daglige brekninger og varighet i timer på daglig kvalme, for en totalskår for symptomer rangert fra 3 (ingen symptomer) til 15 (mest alvorlig).

Tabell 5. Endring fra baseline i det primære endepunktet, Svangerskapsutløst kvalmekvantifisering (SUKK)-skår ved dag 15*.

SUKK-skår**	Doksylaminsuksinat + pyridoksinhydroklorid	Placebo	Behandlingsforskjell [95 % konfidensintervall]
Baseline	9,0 ± 2,1	8,8 ± 2,1	-
Endring fra baseline på dag 15	-4,8 ± 2,7	-3,9 ± 2,6	0,9 [-1,2, -0,2] §

* Intent-to-Treat-populasjon med fremskriving av siste observasjon -3,9 ± 2,6

**Svangerskapsutløst kvalme-quantifisering (SUKK)-skår inkluderte antallet daglige oppkastepisoder, antall daglige bølger og varighet i timer på daglig kvalme, for en totalscore for symptomer rangert fra 3 (ingen symptomer) til 15 (mest alvorlig). Baseline var definert som den SUKK-scoren som ble fylt ut ved innskrivingsbesøket.

§ Kalkulert Cohens d-koeffisient = 0,34. Forskjellen i gjennomsnittlig reduksjon i PUQE-skår anses som en «mellomstor effekt» i henhold til Cohens koeffisient (0,34) der >0,20 = middels effekt.

Ved baseline var gjennomsnittlig SUKK-skår 9,0 i doksylamin/pyridoksin-gruppen og 8,8 i placebogruppen. Behandlingsgruppen som fikk doksylamin/pyridoksin oppnådde en gjennomsnittlig reduksjon (bedring i kvalme- og oppkastsymptomer) på 0,9 poeng mer (95 % konfidensintervall 0,2 til 1,2 med p-verdi 0,006) fra baseline i SUKK-score ved dag 15 sammenlignet med behandlingsgruppen som fikk placebo. En reduksjon på ett poeng i SUKK-skår kan bety at en gravid kvinne går fra å være kvalm i seks timer til mindre enn to timer per dag. Resultatene for de sekundære endepunktene i studien viste en statistisk signifikant forskjell (basert på en p = 0.05 terskelverdi) kun for «global well-being»-endepunktet (5).

DMPs vurdering

Medisinske fageksperter DMP har konferert med mener at kvalmegrad (inkludert oppkast og brekninger) best evalueres ved bruk av SUKK-skår. Ved alvorlig NVP/hyperemesis vil det oftest være påvisbare følger av kvalme og oppkast som redusert væske- og næringsinntak, som gir dehydrering og vekttap. At dette normaliseres og kvinnen rapporterer om normal væske og næringsinntak, samt dokumentert vektøkning, vil også være måter å vurdere effekt av behandlingen. I følge av en av fagekspertene er det ikke vanlig å bruke SUKK-skår i allmennpraksis. Vurdering av effekt her vil være basert på den gravides opplevde bedring av symptomer, og evne til å få i seg mat/drikke, samt at vekten har stabilisert seg.

Ifølge en av fagekspertene DMP har konsultert er forskjellen i redusert SUKK-skår mellom placebo og doksylamin/pyridoksin i den aktuelle studien ikke en effektforskjell som skulle tilsi klinisk betydning for den aktuelle pasientgruppen. En reanalyse av studieresultatene foretatt av Persaud et al. i 2018 viser dessuten en forskjell i gjennomsnittlig reduksjon på 0,73 i SUKK skår (95 % konfidensintervall 0,21 til 1,25 med p-verdi 0,006) sammenlignet med placebo, ved bruk av «last observation carried forward» for imputering av manglende data (5). Dette er lavere enn det som er rapportert i den opprinnelige studien (0,73 vs. 0,9). Ved bruk av andre metoder for håndtering av manglende data var forskjellen enda mindre og ikke statistisk signifikant (f.eks. 0,38; 95 % KI -0,08 til 0,84 ved bruk av «complete data»). Tabellen

under er hentet fra Persaud et al. 2018 og viser resultatene av de forskjellige analysene av primærendepunktet, med ulik håndtering av manglende data.

Model	Missing Data	Difference between groups in 13-point symptom scores	95% CI	P-value
ANCOVA*	last observation carried forward	-0.73	-1.25, -0.21	0.006
ANCOVA*	Include only "complete data"	-0.38	-0.84, 0.08	0.107
ANCOVA*	Include only "per protocol"	-0.53	-1.02, -0.05	0.032
GEE difference-in-difference	Available Case	-0.45	-1.11, 0.21	0.186
GEE final symptom scores	Available Case	-0.31	-0.78, 0.16	0.203
LMM difference-in-difference	Available Case	-0.54	-1.12, 0.05	0.071
LMM final symptom scores	Available Case	-0.38	-0.94, 0.17	0.175

*Prespecified. ANCOVA = analysis of covariance; GEE = generalized estimating equation; LMM = linear mixed model

Figur 3. Resultatet av forskjellige analyser av primærendepunktet, hentet fra Persaud et al. 2018.

Et lite datasett er svært sårbart for manglende data. Resultatene og eventuell statistisk signifikans av resultatene avhenger av metoden for håndtering av manglende data. Frafallet til siste studiedag var stort og vesentlig større i placeboarmen (39 %) enn i intervensjonsarmen (28 %) i forhold til antall randomiserte (5). Dette kan indikere at antagelsen om «missing at random» ikke holder/er gyldig. Uansett statistisk analyse er forskjellen mellom behandlingsgruppene betydelig mindre enn det som på forhånd (prespesifisert statistisk analyse) ble definert som klinisk betydningsfullt (mer enn 3 poeng på SUKK/PUQE-skalaen), selv om noen analyser viser en signifikant forskjell. Forfatterne av reanalysen konkluderer med følgende om resultatene fra studien (5):

“Regardless of the analytical approach, the difference between groups was less than one point on the 13-point scale and there are no validation studies that indicate difference of this magnitude in this range of the scale (mild symptoms, one point above the minimum score) is clinically important.”

Fagekspertene DMP har konsultert mener at effekten av doksyamin/pyridoksin som er dokumentert gjennom den kliniske studien bør anses som beskjedent.

Den kliniske studien hadde en behandlingsvarighet på kun 14 dager. Dette er betydelige kortere enn den forventede behandlingstiden i norsk klinisk praksis. Ifølge fagekspertene er det likevel sannsynlig at effekten vil vedvare utover dette. Det er samtidig viktig å merke seg at de fleste med moderate plager blir bedre av seg selv tidlig i svangerskapet, uansett behandling. En av fagekspertene har forklart at doksyamin/pyridoksin i enkelte tilfeller kan være det som trengs for å snu en situasjon hvor en går mot

en sykehusinnleggelse på grunn av væske- og ernæringssvikt. En slik effekt på sykehusinnlegger er derimot ikke dokumentert, og ikke noe DMP kan legge til grunn i metodevurderingen.

DMP anser SUKK/PUQEskår som et relevant endepunkt og skåringsverktøy som fanger opp sykdommens alvorlighetsgrad samt viktige endringer i symptomer som har betydning for pasientenes livskvalitet. Basert på fagekspertene sine erfaringer, kan det sannsynliggjøres at effekten vil vedvare utover de 15 dagene målt i studien. Imidlertid vil det være utfordrende å avgjøre om forbedringen skyldes behandlingen eller fysiologisk reduksjon i symptomer utover svangerskapet. DMP vurderer at det er vist en beskjeden og ikke klinisk relevant/betydningsfull mereffekt av doksylamin/pyridoksin sammenlignet med placebo hos pasientene i DIC-301 studien. Nytt hos omsøkt pasientpopulasjon er ikke sannsynliggjort.

3.5.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det har vært lang klinisk erfaring med bruken av doksyamin-suksinat og pyridoksinhydroklorid i løs kombinasjon. Forekomsten av behandlingsrelaterte uønskede hendelser fra den pivotale studien DIC-301 var lik for både behandlings- og placebogruppen selv om oppfølgingstiden var svært kort. De hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 5\%$ og hyppigere enn i placebo) var somnolens. Alvorlige bivirkninger var rapportert i 4 pasienter (3 %) i doksyamin-pyridoksin gruppen og 5 (3,9 %) i placebogruppen. 5 pasienter i både doksyamin-pyridoksin gruppen og placebogruppen seponerte behandlingen som følge av uønskede hendelser.

Listen nedenfor oppsummerer bivirkninger rapportert i den DIC-301 studien (5).

	doxylamine-pyridoxine (n = 133)	Placebo (n = 128)	p-value
Headache	17 (12.8%)	20 (15.6%)	0.51
Somnolence	19 (14.2%)	15 (11.7%)	0.58
Fatigue	9 (6.8%)	8 (6.3%)	0.86
Dizziness	8 (6.0%)	8 (6.3%)	0.94
Back pain	7 (5.3%)	4 (3.1%)	0.39
Serious			
Bile duct stone	0	1 (0.8%)	0.49
Missed abortion	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1.0
Spontaneous abortion	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0.49
Fetal disorder	0	1 (0.8%)	0.49
Intrauterine death	1 (0.8%)	0	1.0
Premature rupture of membranes	0	1 (0.8%)	0.49
Withdrawals			
Withdrawals due to adverse events	5 (3.8%)	5 (3.9%)	-

Figur 4. Bivirkninger rapportert i den pivotale studien DIC-301.

DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til doksyamin-pyridoksin er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, som er mest relevant. Forekomsten av behandlingsrelaterte hendelser var lik for både doksyamin/pyridoksin- og placebogruppen i DIC-301. Samtidig ble bivirkninger bare målt over en svært kort periode. Basert på den lange erfaringen med bruk av doksyamin og pyridoksin i løs kombinasjon, vurderer DMP at det ikke ventes forskjeller i behandlingsrelaterte uønskede hendelser av betydning.

DMPs vurdering

Selv om annen «off-label» førstelinjebehandling ikke er komparator i den aktuelle metodevurderingen, vil slik behandling fortsatt være et alternativ og er rimeligere enn doksylamin/pyridoksin. Siden det ikke foreligger effektdokumentasjon for den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis, har DMP ikke vurdert ressursbruken i forhold til aktuell behandlingsslengde.

3.7 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker 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. DMP ønsker å presisere at inngangskriteriene for blåreseptordningen (alvorlig og langvarig sykdom) vurderes hver for seg, og at begge må være oppfylt for at det aktuelle legemiddelet skal kunne vurderes for blåreseptrefusjon.

DMP har ikke beregnet alvorlighetsgrad for pasienter med moderat til alvorlig NVP med varighet på minst 12 uker. Selv om symptomene forbundet med moderat kvalme kan ha en negativ innvirkning på pasientenes livskvalitet samt daglige funksjon, er ikke tilstanden å anse som alvorlig. På bakgrunn av dette mener DMP at pasienter med moderat NVP ikke oppfyller de faglige kriteriene med hensyn til alvorlighet.

For pasienter med alvorlig NVP vil alvorlighetskriteriet være oppfylt da SUKK-skår er minst 13, noe som betyr at pasientene opplever alvorlig svangerskapskvalme med betydelig innvirkning på den daglige funksjonen. Symptomene som kan være assosiert med en SUKK-skår på 13 inkluderer hyppig og alvorlig kvalme og oppkast, som fører til dehydrering og ernæringsmessige ubalanser, og manglende evne til å utføre daglige aktiviteter på grunn av ekstrem kvalme og oppkast. Alvorlig svangerskapskvalme vil oftest trenge sykehusbehandling, enten ambulant eller innleggelse, for å sikre væske-/ernæringsbehandling (3). På bakgrunn av dette mener DMP at pasienter med alvorlig NVP uavhengig av varigheten oppfyller de faglige kriteriene med hensyn til alvorlighet. Helsedirektoratet har utarbeidet kriterier for hva som anses som alvorlig NVP ([se vedlegg 1 til ondansetron](#)). Ved svangerskapsbrekninger med metabolske forstyrrelser anses tilstanden som alvorlig. Ved svangerskapsbrekninger uten metabolske forstyrrelser anses sykdommen som alvorlig dersom vedvarende kvalme, brekninger og oppkast har ført til en redusert allmenntilstand med dehydrering, vekttap og væske- og elektrolyttforstyrrelser.

4. Konklusjon

DMP mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt for gravide kvinner med alvorlig svangerskapskvalme- og oppkast med varighet på minst 12 uker.

DMP mener at de kliniske dataene som foreligger fra DIC-301 er uegnet til å belyse nytten av doksylamin/pyridoksin hos de aktuelle pasientene, ettersom studien er gjort i en annen pasientgruppe. Det er dermed ikke sannsynliggjort at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten på gruppenivå. Til tross for manglende dokumentasjon i den aktuelle populasjonen på gruppenivå er det rimelig at individuell stønad kan innvilges til pasienter med alvorlig kvalme som har hatt symptomer i minst 12 uker.

Referanser

1. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Preparatomtale Xonvea [Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/21-14506.pdf>].
2. Norsk Helseinformatikk (NHI). Svangerskapskvalme. Sist oppdatert 10.02.2023 [Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/familie/graviditet/svangerskap-og-fodsel/livsstil/svangerskap-gode-rad/svangerskapskvalme>].
3. Norsk gynekologisk forening. Emesis og hyperemesis gravidarum. Sist oppdatert 17.02.2020 [Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselshjelp/emesis-hyperemesis-gravidarum/>].
4. Statistisk sentralbyrå (SSB). Marginal nedgang i fruktbarheten. Sist oppdatert 13.03.2024 [Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/fodte-og-dode/statistikk/fodte/artikler/Marginal-nedgang-i-fruktbarheten>].
5. Persaud N, Meaney C, El-Emam K, Moineddin R, Thorpe K. Doxylamine-pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy randomized placebo controlled trial: Prespecified analyses and reanalysis. PLoS One. 2018;13(1):e0189978.
6. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Xonvea - 10 mg / 10 mg 2024 [Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=8181eb07-45f7-4eb4-a5d3-a1b0d13eaec1&searchquery=xonvea&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Ikk;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>].
7. Zhang R, Persaud N. 8-Way Randomized Controlled Trial of Doxylamine, Pyridoxine and Dicyclomine for Nausea and Vomiting during Pregnancy: Restoration of Unpublished Information. PLoS One. 2017;12(1):e0167609.
8. Helsedirektoratet. Vedlegg 1 - Ondansetron. Siste faglige endring 12.03.2024 [Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/ondansetron>].
9. Elio RU, Barrabés EM, Frías L, Olmedo AS, Ávila J, Iniesta JF, editors. Study on the conditions of use for Caribán® and other antiemetics in the treatment of nausea and vomiting during pregnancy 2018.