TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Melatonin Orifarm (melatonin)

Indikation

Korttidsbehandling av jetlag hos vuxna.
Insomni hos barn och ungdomar 6–17 år med adhd där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

Utvärderad indikation

Insomni hos barn och ungdomar 6–17 år med adhd där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

Förslag till beslut

Avslag

Diarienummer: 1159/2021
Datum för nämndmöte: 2021-06-17
Punkt enligt föredragningslista: 8

Översikt

Produkten	
Varumärke	Melatonin Orifarm
Aktiv substans	Melatonin
ATC-kod	N05CH01
Beredningsform	Oral lösning
Företag	Orifarm Generics A/S
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2021-10-30
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Insomni hos barn 6–17 år med adhd
Relevant jämförelsealternativ	Kortverkande melatonin
Antal patienter i Sverige	Cirka 3 700 patienter med adhd använde oral lösning (barn 6–17 år 2020, baserad på uppgifter från Läkemedelsverket och Socialstyrelsen)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[––––––] kronor (AUP)
Terapiområdets omsättning per år	Cirka 490 miljoner kronor (AUP)[1]

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Melatonin Orifarm	1mg/ml	150 ml	323,77	376,50

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anh Thu Nguyen Hoang, Tobias Karlberg (medicinska utredare), Ines Masinovic (hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 1159/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

[1] Avser ATC-kod N05CH01 Melatonin

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Avslag**

- Melatonin Orifarm är avsett för behandling av insomni hos barn och ungdomar 6–17 år med adhd där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga. Patienter har vanligtvis behov av läkemedelsbehandling med melatonin under en längre tid. Melatonin Orifarm är även indicerat för behandling av jetlag hos vuxna. Företaget ansöker om begränsad subvention för barn-indikationen och anger att patientpopulationen är patienter som har svårt att svälja tabletter.
- Melatonin Orifarm är kortverkande melatonin i flytande form som ges dagligen före sänggåendet.
- Melatonin är ett kroppseget hormon som är förenat med en sövande effekt och en ökad benägenhet till sömn.
- TLV bedömer att kortverkande melatonin i tablettform är relevant jämförelsealternativ eftersom motsvarande orala lösningar i form av lagerberedningar Melatonin Unimedic och Melatonin APL kommer att försvinna som behandlingsalternativ.
- TLV bedömer att Melatonin AGB och Mellozzan utgör tillgängliga jämförelsealternativ till Melatonin Orifarm även för patienter som har svårt att svälja tabletter. Enligt produktresuméerna kan tabletterna krossas och blandas med vatten. Utav de tillgängliga jämförelsealternativen har Mellozzan lägst fastställt AUP och utgör därmed relevant jämförelsealternativ.
- Kortverkande melatonin har i kliniska studier visats ha bättre effekt avseende effektmått relaterade till sömn, såsom total sömntid och insomningstid jämfört med placebo.
- TLV bedömer att effekten mellan Melatonin Orifarm och jämförelsealternativet är jämförbar och presenterar en kostnadsjämförelse mot Mellozzan eftersom övriga kostnader utöver läkemedelskostnader, inte skiljer sig åt.
- TLV bedömer att en skattning av läkemedelskostnaden för Melatonin Orifarm jämfört med Mellozzan bör baseras på den en viktning av samtliga förskrivna styrkor till barn och ungdomar 6–17 år av tablettberedningen Melatonin AGB i enlighet med ärendet Melatonin AGB (dnr 2788/2020).
- TLV:s kostnadsjämförelse visar att den genomsnittliga läkemedelskostnaden för behandling med Melatonin Orifarm är högre än läkemedelskostnaden för Mellozzan. Det fastställda priset på Mellozzan för en förpackning om 100 tabletter uppgår till 568 kronor (AUP) för samtliga styrkor, 1–5 mg, vilket motsvarar en genomsnittlig läkemedelskostnad på 5,68 kronor per dag. Det ansökta priset på Melatonin Orifarm för en flaska om 150 ml uppgår till 376,50 kronor (AUP), vilket motsvarar en genomsnittlig läkemedelskostnad på 7,35 kronor per dag.
- Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Melatonin Orifarm inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

Innehållsförteckning

1 Bakgrund 1

2 Medicinskt underlag 1

2.1 Sömnsvårigheter vid adhd 1
2.2 Läkemedlet 1
2.3 Behandling och jämförelsealternativ 2
2.4 Klinisk effekt och säkerhet 5

3 Hälsoekonomi 8

3.1 Företagets kostnadsjämförelse 8
3.2 TLV:s kostnadsjämförelse 9
3.3 Budgetpåverkan 9

4 Regler och praxis 11

4.1 Den etiska plattformen 11
4.2 Författningstext m.m. 11
4.3 Praxis 11

5 Sammanvägning 12

6 Referenser 13

Bilagor 14

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 14

1 Bakgrund

Melatonin Orifarm är avsett för behandling av insomni hos barn och ungdomar 6–17 år med adhd[2] där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga. Melatonin Orifarm är även indicerat för behandling av jetlag hos vuxna. Företaget ansöker om begränsad subvention för barn-indikationen och anger att patientpopulationen är patienter som har svårt att svälja tabletter.

2 Medicinskt underlag

2.1 Sömnsvårigheter vid adhd

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från ett kunskapsstöd från Socialstyrelsen om adhd publicerat 2014 [1].

Adhd är ett tillstånd som innebär att man har stora och varaktiga problem med att styra sin uppmärksamhet, reglera aktivitetsnivån och kontrollera sina impulser. För att barnet ska få diagnosen adhd krävs att det har stora svårigheter i förhållande till sin ålder. Svårigheterna ska ha funnits under en lång tid och ge så stora problem i vardagen att det medför en funktionsnedsättning. Svårigheterna ska dessutom märkas i flera miljöer, exempelvis både hemma och i förskolan eller skolan.

Ofta har barn och ungdomar med adhd också andra svårigheter. En del barn utvecklar ett mönster av trotsigt och utagerande beteende som kan göra föräldraskapet särskilt utmanande. Somliga barn känner sig nedstämda och kan uppleva ett utanförskap. En del av dessa svårigheter kan man förhindra eller mildra om barnet tidigt får förståelse och respekt för sina grundläggande svårigheter. Dyslexi, andra läs- och skrivsvårigheter, språkstörning och andra svårigheter som kan påverka inlärning är vanligt förekommande. Andra samtidiga funktionsnedsättningar, som autism, intellektuell funktionsnedsättning och ticstillstånd/Tourettes syndrom samt epilepsi kan också förekomma vid adhd. Många barn och ungdomar med adhd har även stora problem med sömnen.

Adhd är vanligt hos barn och ungdomar. Drygt fem procent av barnen i skolåldern uppskattas ha adhd. Många har kvar symtomen som vuxna men lär sig att hantera svårigheterna [2]. I ett bakgrundsdokument om sömnstörningar hos barn och ungdomar publicerat 2015 av Läkemedelsverket anges en uppskattad prevalens mellan 25–50 procent av barn och ungdomar med adhd som får problem med sömnen. De vanligaste sömnproblemen som rapporterats innefattar fördröjd insomning, motstånd mot att lägga sig, svårt att vakna, dygnsförskjutning, ökade rörelser i sömnen, dagtrötthet och förkortad total sömntid [3].

2.2 Läkemedlet

Den aktiva substansen i läkemedlet är melatonin. Melatonin Orifarm finns som oral lösning i styrkan 1 mg/ml.

Melatonin Orifarm är ett kortverkande melatonin som godkändes i en nationell procedur av Läkemedelsverket i juni 2020.

2.2.1 Indikation

Melatonin Orifarm är avsett för:

- Korttidsbehandling av jetlag hos vuxna

[2] Adhd = Attention deficit hyperactivity disorder

- Insomni hos barn och ungdomar 6–17 år med adhd där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

Företaget ansöker om begränsad subvention för barnindikationen och anger att patientpopulationen är patienter som har svårt att svälja tabletter.

2.2.2 Verkningsmekanism

Melatonininsöndringen ökar strax efter mörkrets inbrott, når sin topp mellan klockan två och fyra på morgonen och avtar under den senare delen av natten. Melatonin är involverat i kontroll av dygnsrytmen och anpassningen till ljusmörkercykeln. Melatonin är också förenat med en sövande effekt och en ökad benägenhet till sömn. Melatonins verkningsmekanism tros vara baserad på dess interaktion med MT1- och MT2-receptorerna samt med MT3 (kinonreduktas 2) eftersom dessa är inblandade i regleringen av sömn och dygnsrytm.

2.2.3 Dosering/administrering

Insomni hos barn och ungdomar med adhd
Rekommenderad startdos är 1–2 mg före sänggåendet. Dosen melatonin justeras på individuell basis till maximalt 5 mg per dygn oberoende av ålder. Lägsta effektiva dos bör eftersträvas. Efter minst tre månaders behandling ska läkaren utvärdera behandlingseffekten och överväga att avbryta behandlingen om ingen kliniskt relevant behandlingseffekt uppnåtts. Patienten ska övervakas regelbundet (minst var sjätte månad) för att kontrollera att läkemedel innehållande melatonin fortfarande är den lämpligaste behandlingen. Under pågående behandling, särskilt om behandlingseffekten är osäker, bör utsättningsförsök göras regelbundet, minst en gång om året.

Om sömnstörningen har tillkommit under behandling med adhd-läkemedel bör dosjustering eller preparatbyte av detta läkemedel övervägas.

2.3 Behandling och jämförelsealternativ

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

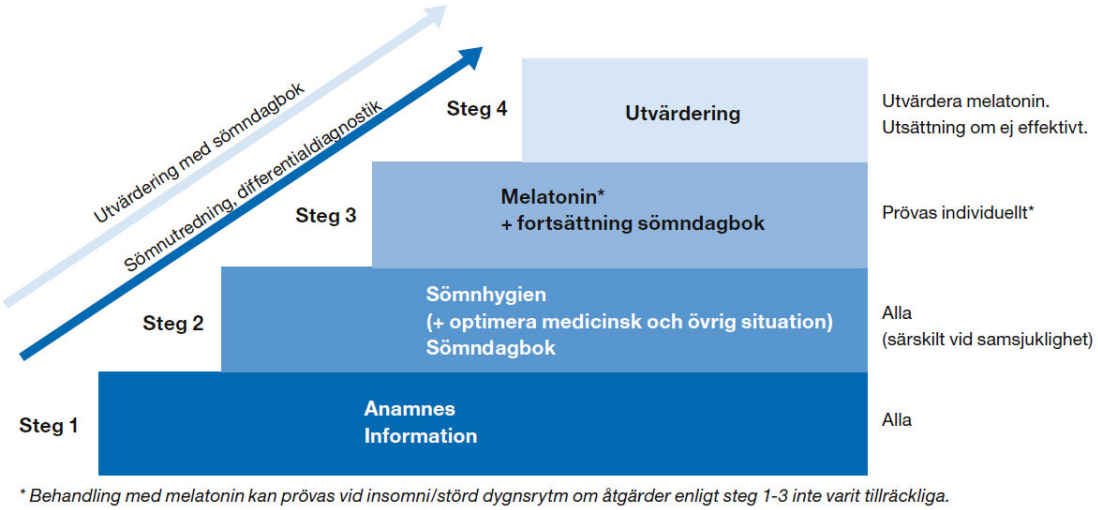
Läkemedelsverket har publicerat ett kunskapsdokument med behandlingsrekommendationer för sömnstörningar hos barn [4]. Där uttrycks att kortverkande melatonin kan prövas kortvarigt som insomningsmedel efter individuell bedömning. Detta gäller särskilt barn med adhd och autismspektrumtillstånd, och möjligen vid sömnproblem hos barn med andra psykiska besvär och samtidig sömnstörning.

Det framkommer även i kunskapsdokumentet att sömndiagnostik och behandling av eventuella sömnproblem är en väsentlig del i omhändertagandet av barn med adhd. Om sömnhygien och andra åtgärder inte haft effekt kan läkemedelsbehandling övervägas. Handläggningen skiljer sig åt för sömnstörning som är oberoende av läkemedelsbehandling och den som uppkommer vid behandling med centralstimulantia eller atomoxetin. Såväl centralstimulantia som atomoxetin kan påverka sömnen både positivt och negativt.

Läkemedelsbehandling med melatonin kommer in som steg tre i behandlingstrappan (se figur 1 nedan) där kortverkande melatonin bör prövas i första hand. För patienter med svåra sömnbesvär med flera nattliga uppvaknanden kan långverkande melatonin prövas. Vid utebliven effekt övervägs även om det finns en samsjuklighet som leder till sömnbesvär och där samsjukligheten kan vara underbehandlad, till exempel med SSRI[3] läkemedel vid depression hos äldre barn.

[3] SSRI = Selektiva serotoninåterupptagshämmare

I kunskapsdokumentet framkommer även att det är av stor vikt att behandlingseffekten, liksom eventuella biverkningar, utvärderas strukturerat och detaljerat för varje individ som behandlas. Melatonins långtidseffekter är ofullständigt kända, framför allt för längre tids behandling. Om behandlingen inte har effekt bör den sättas ut och om möjligt bör detta göras under årets ljusa tid.



Figur 1. Läkemedelsverkets behandlingstrappa vid insomni och störd dygnsrytm hos barn.

Det framkommer från bakgrundsdokumentationen till Läkemedelsverkets kunskapsdokument att det finns vetenskapligt stöd för melatoninbehandling av kronisk insomni hos barn som har neuropsykiatriska funktionsnedsättningar, särskilt autismspektrumtillstånd och adhd [3]. Vidare sammanfattas att behandlingen med melatonin är symtomatisk och när den hjälper mot svåra sömnproblem kan det leda till en flerårig behandling eftersom sömnproblemen ofta återkommer när man avslutar medicineringen.

Statistik från Socialstyrelsens läkemedelsregister och en rapport från Läkemedelsverket visar att användning av melatonin i Sverige för barn och ungdomar har ökat i betydande omfattning sedan 2006, vilket pekar på att det finns en klinisk erfarenhet av detta läkemedel [5].

Regionala riktlinjer
Regionala riktlinjer från Västragötalandsregionen [6] anger att sömnsvårigheter kan behandlas med melatonin om den icke-farmakologiska behandlingen inte haft effekt. Vidare anges att då det finns en omfattande erfarenhet av kortverkande melatonin kan det enligt Läkemedelsverket användas som förstahandsmedel. Vid långtidsbehandling bör utsättningsförsök göras minst en gång per år, gärna i samband med den ljusa årstiden.

Region Stockholm anger att vid läkemedelsbehandling av sömnstörningar hos barn och ungdomar är melatonin förstahandsval [7]. Melatonin har visats förkorta sömnlatens (tid till insomnande) hos barn och ungdom med utvecklingsavvikelser, exempelvis adhd, autismspektrumtillstånd och vid neurologiska sjukdomar. Vidare anges att hos barn och ungdomar är vanligen insomningssvårigheter det huvudsakliga sömnproblemet, och behovet av fördröjd läkemedelseffekt för att bibehålla sömnen eller förhindra uppvaknanden är mindre jämfört med hos vuxna. Därför är kortverkande preparat att föredra.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget ansöker om begränsad subvention för patienter som har svårt att svälja tabletter. Företaget uppger att orala lösningar i form av lagerberedningar, Melatonin Unimedic och Melatonin APL är relevant jämförelsealternativ till Melatonin Orifarm.

Företaget motiverar valet av jämförelsealternativ med att lagerberedningarna, Melatonin Unimedic och Melatonin APL finns tillgängliga och har samma beredningsform och styrka som Melatonin Orifarm.

Efter att TLV meddelat sin bedömning av relevant jämförelsealternativ, se nedan, vidhåller företaget att orala lösningar är viktiga för behandling med melatonin hos barn, speciellt för yngre barn 5-9 år som skulle vara utan lämplig behandlingsalternativ om orala lösningar inte skulle finnas tillgängliga. Företaget argumenterar även att det kan finnas högre risk att optimal dosering inte kan uppnås med krossad tablett. Det kan ta lång tid för tabletten att lösas upp i vatten och därför kan det finnas risk att patienten inte får i sig hela dosen.

TLV:s diskussion

Kortverkande melatonin är det behandlingsalternativ som har störst användning vid behandling av patienter med adhd som lider av sömnlöshet. Kortverkande melatonin rekommenderas i gällande behandlingsriktlinjer från Läkemedelsverket och i regionala riktlinjer för denna patientgrupp. Användningen av melatonin i Sverige hos barn och ungdomar har ökat i betydande omfattning sedan 2006, vilket betyder att det finns en klinisk erfarenhet av detta läkemedel. Det finns även studier som stödjer en klinisk relevant effekt jämfört med placebo vid behandling av dessa patienter.

Läkemedelsverket beslutade den 9 juni 2021 att lagerberedningar som orala lösningar innehållande melatonin inte får säljas efter 14 september, eftersom det finns godkända läkemedel med melatonin som oral lösning tillgängligt på apoteken i Sverige TLV bedömer därför att lagerberedningarna inte kan utgöra relevant jämförelsealternativ i aktuellt ärende.

För patientgruppen som har sväljsvårigheter finns även Melatonin AGB och Mellozzan i form av tabletter som tillgängliga alternativ. I produktresuméerna står det att tabletterna kan krossas och blandas med vatten. Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2) bör jämförelser göras med det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen. Utav de tillgängliga alternativen har Mellozzan lägst fastställt AUP.

TLV instämmer med företaget att det kan finnas nackdelar med krossad tablett. Det kan innebära en högre risk för spill och vara krångligare att krossa tabletterna. Mot bakgrund av att produktresumén för Mellozzan anger att tabletterna kan krossas och blandas med vatten samt att melatonintabletter är det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet, bedömer TLV att övervägande skäl talar för att melatonintabletter utgör relevant jämförelsealternativ.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns både klinisk erfarenhet och vetenskapligt stöd för användning av kortverkande melatonin vid sömnlöshet i patientgruppen som omfattas av barnindikationen för Melatonin Orifarm.

TLV bedömer att lagerberedningar Melatonin Unimedic och APL inte kan anses vara tillgängliga behandlingsalternativ då de kommer att försvinna inom kort.

TLV bedömer att Melatonin AGB och Mellozzan utgör tillgängliga jämförelsealternativ till Melatonin Orifarm även för patienter som har svårt att svälja tabletter. Enligt produktresuméerna kan tabletterna krossas och blandas med vatten. Utav de tillgängliga jämförelsealternativen har Mellozzan lägst fastställt AUP och utgör därmed relevant jämförelsealternativ.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Företaget har inte inkommit med några egna kliniska studier. Marknadsgodkännandet från Läkemedelsverket är baserat på de publicerade studier som redovisas i detta stycke.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studiepopulation	Utfall
Huvudstudie van der Heijden et al 2007 [8]	Randomiserad och dubbelblind studie på 4 veckor	Placebo	107 barn i åldern 6 till 12 år med adhd och sömnsvårigheter. Melatonin n=53, placebo n=52.	Ökning av total sömntid hos melatoningruppen med 19,8 ± 61,9 min och en minskning med 13,6 ± 50,6 min med placebo (p = 0,01) Jämfört med placebo visade melatoningruppen signifikanta minskningar i sömnlatens (p = 0,001), ökningar i sömneffektivitet (SE) (p = 0,01), minskningar i nattliga uppvaknanden (p = 0,03) och ökningar av melatoninhalt i saliven (DLMO) (p<0,0001)
Kompletterande studie Weiss et al 2006 [9]	Randomiserad, dubbelblind överkorsningsstudie på 30 dagar	Placebo	22 barn i åldern 6 till 14 år med adhd och sömnsvårigheter.	Studien visar en statistiskt signifikant skillnad i sömnlatens mellan placebo 62,1 ± 26,6 min och 46,4 ± 26,4 min för melatonin (p<0,01)

Huvudstudie Van der Heijden et al

Metod

Studien är designad som en kontrollerad, randomiserad och dubbelblind studie på 4 veckor [8]. Det primära målet med studien var att undersöka effekten av kortverkande melatonin hos barn (6 till 12 år) med adhd och sömnsvårigheter[4]. Exklusionskriterier var bland annat andra sjukdomar med sömnsvårigheter och användning av läkemedel så som melatonin, antidepressiva läkemedel och neuroleptika de senaste fyra veckorna innan screeningtillfället.

Totalt 204 patienter rekryterades till studien som utfördes i Nederländerna. Därefter randomiserades 107 patienter som hade en bekräftad klinisk diagnos med adhd och sömnsvårigheter till antingen behandling med kortverkande melatonin eller placebo. Om patienten vägde mindre än 40 kg doserades 3 mg melatonin (n=44) och för patienter som vägde mer än 40 kg doserades 6 mg melatonin (n=9) kl 19 innan läggdags. Patienterna observerades under 4 veckor med hjälp av en klocka som mäter rörelser som bars runt handleden (aktigrafi) och en sömndagbok. Halten melatonin mättes vid baslinjen och efter 4 veckor, vid dessa tillfällen fick patienten inte läkemedelsbehandling för att kunna mäta endogena nivåer av melatonin. Patienterna var i genomsnitt 9,2 år vid studiestart.

[4] Sömnsvårigheter definierades som förekomst av insomningsproblem minst fyra dagar per vecka under ett år, att barnet i genomsnitt somnar 8.30 eller senare för barn som är 6 år och för äldre barn 15 minuter senare per år samt att den genomsnittliga sömnlatensen överstiger 30 min.

Tabell 2. Patientkaraktäristika vid baslinjen för huvudstudien

	Melatonin (n=53)	Placebo (n=52)
Ålder (år)	9,1 ± 2,3	9,3 ± 1,8
Kroppsvikt (kg)	31,8 ± 10,3	32,7 ± 9,7
Andel pojkar (%)	66,0	82,7
Neuropsykiatrisk samsjuklighet (%)		
Utagerande beteende (DBD[5])	58,5	53,8
Ångestsyndrom	13,2	17,3
Depression	4,9	0

De primära effektmåtten var förändring från baslinjen i total sömntid (TST), sömnlatens (tid till insomnande), sömneffektivitet och nattliga uppvaknanden efter 4 veckor. Sekundära effektmått var bland annat melatoninhalt i saliven (DLMO) och föräldrarapporterat frågeformulär om frekvensen och varaktigheten av sömnsvårigheter.

Resultat

Utav de 107 randomiserade patienterna fullföljde 105 patienter studien, 53 patienter fick melatonin och 52 patienter placebo. Patientkaraktäristika vid baslinjen var jämförbar mellan behandlingsarmarna.

För det primära effektmåttet förändring från baslinjen i total sömntid sågs en genomsnittlig ökning med 19,8 ± 61,9 minuter för patienter som behandlats med melatonin och en minskning med 13,6 ± 50,6 minuter för placebo. Skillnaden var statistiskt signifikant (p = 0,01). Jämfört med placebo sågs statistiskt signifikanta skillnader i minskning av sömnlatens (p=0,001), ökning av sömneffektivitet (p=0,01) och minskning av nattliga uppvaknanden (p=0,03).

Patienter behandlade med melatonin visade en ökning av melatoninhalten i saliven (DLMO) 44,4 ± 67,0 minuter tidigare jämför med baslinjen. För patienter i placebogruppen sågs en fördröjning i DLMO med 12,8 ± 60,0 minuter. Skillnaden mellan behandlingsarmarna var statistiskt signifikant.

Uppföljande långtidsstudie Hoebert et al

Barn som fullföljt huvudstudien inkluderades i en uppföljande studie [10]. Studien var utformad med ett frågeformulär som inkluderade svar från 94 utav de 105 barnen som ingick i huvudstudien. Den genomsnittliga uppföljningstiden var 3,8 år. Doseringen låg mellan 0,5 och 10 mg melatonin per dag. 65 procent av barnen behandlades med melatonin dagligen och 12 procent vid vissa tillfällen. Nio procent av barnen kunde helt avsluta behandling på grund av förbättringar av sömnen och tre av barnen avbröt behandling på grund av biverkningar.

Kompletterande studie Weiss et al

Metod

Studien är designad som en kontrollerad, randomiserad och dubbelblind överkorsningsstudie under två perioder på tio dagar [9]. Det primära målet med studien var att undersöka effekten av kortverkande melatonin hos barn (6 till 14 år) med adhd och sömnsvårigheter där sömnhygienåtgärder ej fungerat tillfredsställande. Exklusionskriterier var bland annat andra sjukdomar med sömnsvårigheter och användning av läkemedel som påverkar sömn.

Totalt 27 patienter rekryterades till studien som utfördes i Kanada och fick under en vecka råd om sömnhygienåtgärder. Därefter randomiserades 22 patienter där sömnhygienåtgärder ej hade tillfredställande effekt till antingen behandling med kortverkande melatonin eller placebo. Efter tio dagar utvärderades behandling och patienter som fick melatonin erhöll under nästa period på tio dagar placebo och vice versa. Patienterna doserades med 5 mg melatonin

[5] DBD = Disruptive behavior disorder

eller motsvarande placebo. Patienter som svarade tillfredställande på behandling fortsatte behandlas med melatonin i en öppen observationsstudie under tre månader.

Det primära utfallsmåttet var förändring från baslinjen i sömnlatens. Utfallsmåtten skattades med hjälp av en klocka som mäter rörelser som bars runt handleden (aktigrafi) och en sömndagbok.

Resultat
Sömnhygienåtgärder minskade sömnlatens från ett genomsnitt på 91,7 min till 69,3 min utifrån sömndagboken. Efter tio dagars behandling var sömnlatensen med placebo 62,1±26,6 min och 46,4±26,4 min med melatonin, skillnaden är statistiskt signifikant ($p<0,01$).

17 patienter svarade på behandling och fortsatte följas i en öppen uppföljningsstudie under tre månader. Efter uppföljningsstudiens slut mättes sömnlatensen till i genomsnitt 31 min. Förbättringar i sömn hade ingen påverkan på övriga adhd-symtom.

Biverkningar
Produktresumén anger att melatonin orsakar få biverkningar på kort sikt, upp till tre månader. Långtidseffekter är dåligt studerade. Rapporterade biverkningar av melatonin är främst huvudvärk, illamående och trötthet hos både vuxna och barn. Dessa biverkningar är dock vanliga även för placebobehandlade patienter i redovisade kliniska studier och någon signifikant skillnad mellan patienter som fått aktiv substans och placebo föreligger inte i dessa studier.

Hos den pediatriska populationen har en låg frekvens av generellt milda biverkningar rapporterats. Från de kliniska studierna har antalet biverkningar inte signifikant skilt sig mellan barn som fått placebo och barn som fått melatonin. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, hyperaktivitet, yrsel och smärta i buken. Inga allvarliga biverkningar har observerats.

TLV:s diskussion
Företaget har inte kommit in med egna kliniska studier utan hänvisar till publicerade studier inom området. Läkemedelsverket sammanfattar i utredningsrapporten för marknadsgodkännandet att data från de kliniska studierna på läkemedlets effekt är av tillräcklig kvalitet för att kunna godkänna läkemedlet för barn och unga med adhd och sömnsvårigheter [11].

Utifrån produktresumén för Melatonin AGB framkommer att biotillgängligheten för melatonin i två studier har skattats till i genomsnitt 13 procent av given dos via oral lösning och till 14–16 procent av given dos via tablett [12].

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i enlighet med Läkemedelsverket, att kortverkande melatonin har en kliniskt relevant och statistiskt säkerställd effekt avseende total sömntid och sömnlatens jämfört med placebo hos barn med adhd med samtidiga sömnsvårigheter där sömnhygienåtgärder varit otillräckliga.

Melatonin var generellt väl tolererat i de kliniska studierna med få rapporterade biverkningar.

TLV bedömde i Melatonin AGB ärendet (dnr. 2788/2020) att biotillgängligheten för melatonin som oral lösning och som tablett är liknande och därför ansåg TLV att effekten antas vara jämförbar. TLV bedömer mot bakgrund av detta att effekten av Melatonin Orifarm är jämförbar med den för Mellozzan.

3 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med två kostnadsjämförelser. I den första jämförelsen har företaget jämfört priset på Melatonin Orifarm (flaska om 150 milliliter) med priset på [––––––

Tabell 4. Företagets kostnadsjämförelse

Produkt	Förpackningsstorlek	Pris (AUP)	Dosering	Pris per dos
Melatonin Orifarm	150 ml (1mg/ml)	376,50 kr	1 mg	2,51 kr
			2 mg	5,02 kr
			3 mg	7,53 kr
			4 mg	10,04 kr
			5 mg	12,55 kr
			6 mg*	15,06 kr
Melatonin AGB	100 tabletter	573 kr	1-5 mg	5,73 kr
			6 mg*	11,46 kr

Företaget bekräftar att priset för Melatonin Orifarm är högre än för Melatonin AGB men motiverar det högre priset med följande argument:

1. Oral lösning har högre tillverkningskostnader och lägre försäljningsvolym.
2. Oral lösning är betydande vid pediatrisk behandling med melatonin.
3. Oral lösning säkerställer korrekt dosering och enkel administrering av läkemedlet.

TLV:s diskussion: TLV instämmer med företaget att det kan finnas nackdelar med krossad tablett. Det kan innebära en högre risk för spill och krångligare administrering. TLV har i tidigare ärende (Zebinix, dnr 516/2919) accepterat ett något högre pris för oral lösning då TLV bedömde att den något högre kostnaden vägdes upp av nyttan med oral lösning för patienter som inte kan svälja tabletter. TLV anser att skillnaden på läkemedelskostnaden för Melatonin Orifarm jämfört med Mellozzan är högre än vad TLV skulle kunna acceptera med hänsyn till nyttan av en oral lösning.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets ansökta pris inte är motiverat. Vidare anser TLV att en skattning av läkemedelskostnaden för Melatonin Orifarm jämfört med Mellozzan ska baseras på en viktning av samtliga förskrivna styrkor till barn och ungdomar 6–17 år av tablettberedningen Melatonin AGB i enlighet med ärendet Melatonin AGB (dnr 2788/2020).

3.2 TLV:s kostnadsjämförelse

TLV:s kostnadsjämförelse visar att den genomsnittliga läkemedelskostnaden för behandling med Melatonin Orifarm är högre än läkemedelskostnaden för Mellozzan, se Tabell 5. Det fastställda priset på Mellozzan för en förpackning om 100 tabletter uppgår till 568 kronor (AUP) för samtliga styrkor, 1–5 mg, vilket motsvarar en genomsnittlig läkemedelskostnad på 5,68 kronor per dag. Det ansökta priset på Melatonin Orifarm för en flaska om 150 ml uppgår till 376,50 kronor (AUP), vilket motsvarar en genomsnittlig läkemedelskostnad på 7,35 kronor per dag.

Tabell 5. TLV:s kostnadsjämförelse

	Genomsnittlig läkemedelskostnad
Mellozzan	5,68 kr
Melatonin Orifarm	7,35 kr

3.3 Budgetpåverkan

Företaget har genom Socialstyrelsens patientregister tagit fram statistik över melatoninanvändningen hos den avsedda patientpopulationen. Samtliga melatoninläkemedel på marknaden förskrevs till totalt 57 829 patienter i åldern 5–19 år under år 2019. Antal patienter har

ökat varje år sedan 2015. Melatonin oral lösning antas utgöra [–––––] procent av den totala marknaden för melatonin i Sverige.

Företaget uppger även att 34 000 patienter i åldern 5–19 år har använt melatonin i oral lösning under januari-november 2020. Siffrorna baseras på samtliga barn 5–19 år. Läkemedlets godkända indikation är dock smalare då den syftar till barn 6–17 med adhd. Företaget antar att 42% kvinnor och 65% män som förskrivs melatonin även förskrivs adhd medicin. Även om uppgifterna från Socialstyrelsen inkluderar ett större åldersspann anser företaget att siffrorna är rimliga givet att melatoninförsäljningen ökat de senaste åren och siffrorna enbart omfattar 11 av 12 månader under 2020. Företaget uppger därmed att 19 000 patienter i ålder 6–17 år definitivt kommer att behandlas med melatonin oral lösning. Vidare uppger företaget att detta är en underskattning eftersom det är rimligt att anta att det finns patienter diagnostiserade med adhd som inte förskrivs adhd medicin men som behandlas med melatonin. Därmed uppskattas patientpopulationen ligga mellan 19 000 – 34 000 patienter sett till hela marknaden för melatonin i oral lösning. Företaget uppger att deras marknadsandel utgör [––––––––––––––] och uppskattar fullskalig försäljning till [––––––––––––] kronor.

TLV:s diskussion

Försäljning av melatonin i oral lösning (lagerberedning Melatonin APL och Melatonin Unimedic) för barn 6–17 år har ökat de senaste åren, se siffror från Concise i Tabell 6. År 2020 förskrevs cirka 16 000 förpackningar (flaska om 100 ml) av lagerberedningen Melatonin Unimedic och 74 000 förpackningar (flaska om 100 ml) av lagerberedningen Melatonin APL till åldersgruppen 6–17 år. Försäljningssiffrorna från Concise baseras på samtliga barn 6–17 år. Läkemedlets godkända indikation är dock smalare då den syftar till barn 6–17 med adhd. Dessa patienter uppskattas utgöra cirka hälften av samtliga förskrivningar. Med ett antagande om att samtliga barn 6–17 år som behandlas med lagerberedningarna Melatonin Unimedic och Melatonin APL går över till det godkända läkemedlet Melatonin Orifarm (flaska om 150 ml) skulle företagets ansökta pris på 376,50 kronor innebära en försäljning, inom förmånen till den aktuella patientpopulationen, på 8,49 miljoner kronor för 2020.

Tabell 6. Antal sålda förpackningar av lagerberedningarna Melatonin APL och Melatonin Unimedic

	2016	2017		2018	2019	2020
	Melatonin APL					
Förpackningar 6-17år	15 902	25 176		35 553	48 714	56 072
Förpackningar totalt	22 346	34 975		48 729	65 406	74 420
	Melatonin Unimedic					
Förpackningar 6-17år	-	-		-	1 180	11 564
Förpackningar totalt	-	-		-	1 655	15 534

TLV:s bedömning: Företaget bedömer att mellan 19 000 – 34 000 patienter totalt sett är aktuella för behandling med melatonin i oral lösning men att deras uppskattade försäljning kommer uppgå till [––––––––––] kronor. Utifrån de siffror TLV tagit fram från Concise anser TLV att företagets uppskattning är underskattad vad gäller fullskalig försäljning.

4 Regler och praxis

4.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

4.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

4.3 Praxis

Melatonin AGB

TLV biföll den 25 mars 2021 Melatonin AGB tabletter (dnr 2788/2020) subvention med begränsningen: subventioneras endast för insomni hos barn och ungdomar 6–17 år med adhd där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

TLV bedömde att orala lösningar i form av Melatonin APL, en lagerberedning med rikslicens, och lagerberedningen Melatonin Unimedic, utgjorde tillgängliga och relevanta jämförelsealternativ till Melatonin AGB. TLV ansåg att biotillgängligheten, det vill säga hur effektivt kroppen tar upp melatonin, för melatonin som tablett och som oral lösning var liknande. Vid tidpunkten för beslutet saknade TLV kännedom om när rikslicensen för melatonin oral lösning skulle komma att upphöra.

Eftersom Melatonin AGB inte ansågs medföra någon effektfördel jämfört med Melatonin APL och Melatonin Unimedic utgick TLV i sina hälsoekonomiska analyser från att effekten var jämförbar och presenterade en kostnadsjämförelse. För att beräkna den genomsnittliga läkemedelskostnaden använde TLV försäljningssiffror från Concise 2020 med stöd av TLV:s anlitade kliniska expert. TLV:s kostnadsjämförelse visade att den genomsnittliga läkemedelskostnaden för behandling med Melatonin AGB låg i nivå med läkemedelskostnaden för Melatonin APL och Melatonin AGB. TLV bedömde därför att kostnaden för användning av Melatonin AGB var rimlig.

Mellozzan

TLV biföll den 20 maj 2021 Mellozzan tabletter (dnr 756/2021) subvention med begränsningen: subventioneras endast för insomni hos barn och ungdomar 6–17 år med adhd där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

TLV bedömde att aktuellt jämförelsealternativ var Melatonin AGB tabletter, bland annat eftersom de hade bedömdes ha jämförbar effekt och säkerhet vid motsvarande styrkor.

Mellozzan tabletter har ett lägre pris än Melatonin AGB tabletter. Kostnaden för Mellozzan tabletter för det aktuella användningsområdet bedömdes därför vara rimlig.

5 Sammanvägning

Melatonin Orifarm är avsett för barn och ungdomar i åldern 6–17 år med adhd, i behov av behandling av insomni där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga. Indikationen omfattar även korttidsbehandling av jetlag hos vuxna men företaget har enbart sökt subvention för barnindikationen.

TLV bedömer att kortverkande melatonin i tablettform är relevant jämförelsealternativ eftersom motsvarande orala lösningar i form av lagerberedningar Melatonin Unimedic och Melatonin APL kommer att försvinna som behandlingsalternativ.

TLV bedömer att Melatonin AGB och Mellozzan utgör tillgängliga jämförelsealternativ till Melatonin Orifarm även för patienter som har svårt att svälja tabletter. Enligt produktresuméerna kan tabletterna krossas och blandas med vatten. Utav de tillgängliga jämförelsealternativen har Mellozzan lägst fastställt AUP och utgör därmed relevant jämförelsealternativ.

Kortverkande melatonin har i kliniska studier visats ha bättre effekt avseende effektmått relaterade till sömn, såsom total sömntid och insomningstid jämfört med placebo.

TLV bedömer att effekten mellan Melatonin Orifarm och jämförelsealternativet är jämförbar och presenterar en kostnadsjämförelse mot Mellozzan eftersom övriga kostnader utöver läkemedelskostnader, inte skiljer sig åt.

TLV bedömer att en skattning av läkemedelskostnaden för Melatonin Orifarm jämfört med Mellozzan ska baseras på en viktning av samtliga förskrivna styrkor till barn och ungdomar 6–17 år av tablettberedningen Melatonin AGB i enlighet med ärendet Melatonin AGB (dnr 2788/2020).

TLV:s kostnadsjämförelse visar att den genomsnittliga läkemedelskostnaden för behandling med Melatonin Orifarm är högre än läkemedelskostnaden för Mellozzan. Det fastställda priset på Mellozzan för en förpackning om 100 tabletter uppgår till 568 kronor (AUP) för samtliga styrkor, 1–5 mg, vilket motsvarar en genomsnittlig läkemedelskostnad på 5,68 kronor per dag. Det ansökta priset på Melatonin Orifarm för en flaska om 150 ml uppgår till 376,50 kronor (AUP), vilket motsvarar en genomsnittlig läkemedelskostnad på 7,35 kronor per dag.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Melatonin Orifarm inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

6 Referenser

[1] Socialstyrelsen, "Stöd till barn, ungdomar och vuxna med adhd. Ett kunskapsstöd. https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/kunskapsstod/2014-10-42.pdf," 2014.

[2] Socialstyrelsen, "Geografiska skillnader i förskrivningen av adhd-läkemedel till barn. https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2019-6-6219.pdf," 2019.

[3] Läkemedelsverket, "Sömnstörningar hos barn – bakgrundsdokumentation. https://www.lakemedelsverket.se/48d09c/globalassets/dokument/behandling-och-for-skrivning/behandlingsrekommendationer/bakgrundsdokument/bakgrundsdokumentation-somnstorningar-hos-barn.pdf," 2015.

[4] Läkemedelsverket, "Sömnstörningar hos barn - kunskapsdokument: Information från Läkemedelsverket," vol. 26, pp. 12–26, 2015.

[5] Läkemedelsverket, "Kartläggning av melatoninanvändning hos barn och ungdomar," 2019.

[6] Västragötalandsregionen, "Insomni. Regionala medicinska riktlinjer. ," 2018.

[7] "Region Stockholm. Melatonin– förstahandsval vid behandling av sömnstörning hos barn. https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/psykiskhalsa/psykiskhalsa/melatoninforstahandsvalvidbehandlingavsomnstorninghosbarn.5.6081a39c160e9b387313828.html."

[8] K. B. Van der Heijden, M. G. Smits, E. J. Van Someren, K. R. Ridderinkhof, and W. B. Gunning, "Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia," (in eng), *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry,* vol. 46, no. 2, pp. 233-41, Feb 2007, doi: 10.1097/01.chi.0000246055.76167.0d.

[9] M. D. Weiss, M. B. Wasdell, M. M. Bomben, K. J. Rea, and R. D. Freeman, "Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia," (in eng), *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry,* vol. 45, no. 5, pp. 512-519, May 2006.

[10] M. Hoebert, K. B. van der Heijden, I. M. van Geijlswijk, and M. G. Smits, "Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia," (in eng), *J Pineal Res,* vol. 47, no. 1, pp. 1-7, Aug 2009, doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00681.x.

[11] "Läkemedelsverkets utredningsrapport. Melatonin AGB (melatonin), SE/H/2048/01-05/MR," 2019.

[12] "Produktresumé för Melatonin AGB," 2019.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket
Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.