

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Melatonin Unimedic Pharma (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

Begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Melatonin Unimedic Pharma
Aktiv substans	Melatonin
ATC-kod	No5CH01
Beredningsform	Oral lösning
Företag	Unimedic Pharma AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2021-08-18
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 Läke medelsverket 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 Unimedic Pharma	1mg/ml	100 ml	145,39	193

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.

Klinisk expert: Elisabeth Fernell, barnneurolog och professor i barn- och ungdomspsykiatri. Hon har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 513/2021

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 No5CH01 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 **Begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast för insomni hos barn och ungdomar 6 till och med 17 år med adhd där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

Villkorstext

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

- Melatonin Unimedic Pharma 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 Unimedic Pharma är även indicerat för behandling av jetlag hos vuxna. Företaget ansöker om begränsad subvention för barnindikationen och anger att patientpopulationen är patienter som har svårt att svälja tabletter.
- Melatonin Unimedic Pharma 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 kommer att försvinna som behandlingsalternativ.
- TLV bedömer att Melatonin AGB och Mellozzan utgör tillgängliga jämförelsealternativ till Melatonin Unimedic Pharma 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 Unimedic Pharma och jämförelsealternativet är jämförbar och presenterar en kostnadsjämförelse mot Mellozzan då övriga kostnader utöver läkemedelskostnader inte skiljer sig åt.
- TLV bedömer att en skattning av läkemedelskostnaden för Melatonin Unimedic Pharma 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 Unimedic Pharma är i nivå med 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 Unimedic Pharma för en flaska om 100 ml uppgår till 193 kronor (AUP), vilket motsvarar en genomsnittlig läkemedelskostnad på 5,65 kronor per dag.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet

med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning och villkor. Melatonin Unimedica Pharma subventioneras endast för insomni hos barn och ungdomar 6 till och med 17 år med adhd där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

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	9
3.1	Kostnader och resursutnyttjande	9
3.2	Budgetpåverkan	10
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	14
	Bilagor	15
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	15

1 Bakgrund

Melatonin Unimedica Pharma är avsett för behandling av insomni hos barn och ungdomar 6–17 år med adhd² där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga. Melatonin Unimedica Pharma är även indicerat för behandling av jetlag hos vuxna. Företaget ansöker om begränsad subvention för barnindikationen 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 Unimedica Pharma finns som oral lösning i styrkan 1 mg/ml.

Melatonin Unimedica Pharma är ett kortverkande melatonin som godkändes i en nationell procedur av Läkemedelsverket i december 2020.

2.2.1 Indikation

Melatonin Unimedica Pharma är avsett för:

- Korttidsbehandling av jetlag hos vuxna
-

- 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. Melatoninns 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

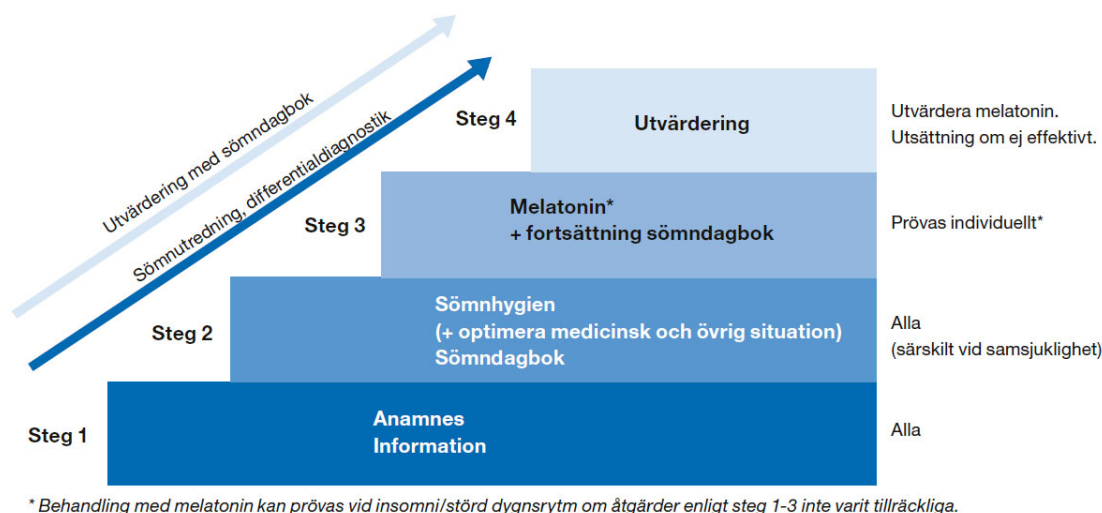
Läkemedelsverket har publicerat ett kunskapsdokument med behandlingsrekommendationer för sömnstörningar hos barn [4]. Där uttrycks att kortverkande melatonin kan prövas kortvarigt som insomningsmedel efter individuell bedömning. Detta gäller särskilt barn med adhd och autismspektrumtillstånd, och möjligen 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 SSRI³ 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 symptomatisk 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 år 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 eftersom 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 sömnlätens (tid till insomnande) hos barn och ungdom med utvecklingsavvikelse, 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 anför att ingen behandling är relevant jämförelsealternativ till Melatonin Unimedica Pharma.

Företaget motiverar valet av jämförelsealternativ med att Melatonin Unimedic Pharma kommer att ersätta motsvarande orala lösningar i form av lagerberedningarna Melatonin Unimedic och Melatonin APL. Dessa lagerberedningar kommer inte att fortsätta tillhandahållas när det godkända Melatonin Unimedic Pharma tillhandahålls. Företaget anger att detta innebär att det inte är möjligt att jämföra Melatonin Unimedic Pharma mot någon av de melatoninprodukter som finns på marknaden idag för att göra sannolikt att Melatonin Unimedic Pharma uppfyller 15 § i förmånslagen för behandling av sömnstörningar hos barn (6–17 år) med adhd för vilka sömnhygienåtgärder är otillräckliga.

Efter att TLV meddelat sin bedömning av relevant jämförelsealternativ, se nedan, vidhåller företaget att det är viktigt att ett registrerat melatoninläkemedel med indikation för barn med adhd kan tillhandahållas i form av lösning med bipackat doseringshjälpmedel för en skonsam och exakt dosering av lägre doser för en mindre grupp patienter och anför sammanfattningsvis att det finns medicinska skäl till att det behövs en oral lösning istället för tablett. Enligt företaget har Läkemedelsverket angett att ”När läkemedel behöver krossas/delas/spädas ökar risken för läkemedelshanteringsfel”.

Företaget hänvisar till en studie av Cheung och medförfattare [8] som visar att barn och ungdomar har en högre sannolikhet för sensorisk hyperkänslighet. Det i sin tur innebär en högre sannolikhet för icke-somatiska sväljsvårigheter. Företaget framhåller att resultatet från studien förstärker angelägenheten för oral lösning som behandlingsalternativ för en liten grupp patienter.

Företagets anlitade kliniska expert uppger att oral lösning kan vara ett värdefullt alternativ till tablettbehandling i vissa fall. Detta gäller främst yngre barn inom intervallet 6–17 år och då barn som av olika anledningar har svårt att ta eller ges tabletter (hela eller krossade). Det kan gälla barn som har andra neuropsykiatriska funktionsnedsättningar som tillägg till sin adhd (autismspektrumstörningar, intellektuella funktionsnedsättningar), som kan vara mycket selektiva i sitt ätande på grund av rutinbundenhet, känslighet för färg och konsistens, känslighet i mun och svalg, speciellt smak- och luktsinne, etc.

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 år 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. TLV:s kliniska expert anger att om melatonin som oral lösning inte skulle finnas tillgänglig skulle patienter kunna behandlas med tabletter eftersom de kan krossas och blandas med lite mos/sylt eller liknande. Den kliniska experten anger även att för vissa barn kan det vara en fördel med oral lösning, jämfört med krossad tablett. Experten uppger att om båda alternativen fanns tillgängliga skulle den orala beredningen vara fördelaktig för avsedd patientpopulation.

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 krångligt att krossa tablettarna. Mot bakgrund av att produktresuméerna och TLV:s kliniska expert emellertid anger att tablettarna kan krossas och blandas med mos/sylt eller liknande 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 Unimedica Pharma.

TLV bedömer att Melatonin AGB och Mellozzan utgör tillgängliga jämförelsealternativ till Melatonin Unimedica Pharma även för patienter som har svårt att svälja tabletter. Enligt produktresuméerna kan tablettarna krossas och blandas med vatten. TLV:s kliniska expert uppger att om melatonin som oral lösning inte skulle finnas tillgänglig skulle patienter kunna behandlas med tabletter eftersom de kan krossas och blandas med mos/sylt eller liknande.

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	Jämförelsealternativ	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 sömnsvärigheter. 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 sömnlätens (p = 0,001), ökning i sömneffektivitet (SE) (p = 0,01), minskningar i nattliga uppvaknanden (p = 0,03) och ökning 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 sömnsvärigheter.	Studien visar en statistiskt signifikant skillnad i sömnlätens 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 sömnsvårigheter⁴. 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.

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
Ängestsyndrom	13,2	17,3
Depression	4,9	0

De primära effektmått var förändring från baslinjen i total sömntid (TST), sömnlätens (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 sömnlätens (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 jämfört med baslinjen. För patienter i placebogruppen sågs en fördröjning i DLMO med 12,8 ± 60,0 minuter. Skillnaden mellan behandlingsarmarna var statistiskt signifikant.

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 sömnlätelsen överstiger 30 min.

⁵ DBD = Disruptive behavior disorder

Uppföljande långtidsstudie Hoebert et al

Barn som fullföljt huvudstudien inkluderades i en uppföljande studie [11]. 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 tillfredsställande 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 eller motsvarande placebo. Patienter som svarade tillfredsställande på behandling fortsatte behandlas med melatonin i en öppen observationsstudie under tre månader.

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

Resultat

Sömnhygienåtgärder minskade sömnlätens från ett genomsnitt på 91,7 min till 69,3 min utifrån sömndagboken. Efter tio dagars behandling var sömnlätens med placebo $62,1 \pm 26,6$ min och $46,4 \pm 26,4$ 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 sömnlätens 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 pediatriiska 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 [12].

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 [13].

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i enlighet med Läke medelsverket, att kortverkande melatonin har en kliniskt relevant och statistiskt säkerställd effekt avseende total sömntid och sömnlattens 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 Unimedica Pharma är jämförbar med den för Mellozzan.

3 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en kostnadsnyttoanalys där Melatonin Unimedic Pharma jämförs med 'ingen behandling'. Eftersom TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ är kortverkande melatonin i tablettform (Mellozzan), se stycke 2.3.2., har företaget även inkommit med en kostnadsjämförelse mot Mellozzan.

Företagets ansökta pris för Melatonin Unimedic Pharma är 193 kronor (AUP) för en flaska innehållande 100 milliliter (1 mg/ml). Företagets kostnadsjämförelse mot Mellozzan presenteras i **Fel! Hittar inte referensskälla..** Företaget har efter att ha mottagit TLV:s underlag till beslut justerat sin dosering enligt den viktning av förskrivna styrkor baserat på data från Concise som gjordes i ärendet Melatonin AGB (dnr 2788/2002, Tabell 4). Företaget anser dock att denna data inte är justerad för barn med sväljsvårigheter. I företagets scenario resulterar detta i en genomsnittlig läkemedelskostnad per dag om 5,65 kronor för Melatonin Unimedic Pharma respektive 5,68 kronor per dag för Mellozzan.

Tabell 3. Företagets kostnadsjämförelse.

Daglig dosering	Andel av patienterna	Melatonin Unimedic Pharma (AUP)	Mellozzan (AUP)
1 mg	0,05	0,10 kr	0,28 kr
2 mg	0,41	1,58 kr	2,33 kr
3 mg	0,24	1,39 kr	1,36 kr
4 mg	0,16	1,24 kr	0,91 kr
5 mg	0,14	1,35 kr	0,80 kr
Genomsnittspris		5,65 kr	5,68 kr

TLV:s bedömning: TLV utgår i sina hälsoekonomiska analyser från att Melatonin Unimedic Pharma har jämförbar effekt med melatonin som tablettberedning, se stycke 2.4.1.

TLV presenterar en kostnadsjämförelse mot Mellozzan då övriga kostnader utöver läkemedelskostnader inte skiljer sig åt.

3.1 Kostnader och resursutnyttjande

3.1.1. Dosering

Rekommenderad startdos enligt produktresumén 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.

Enligt TLV:s vetenskap saknas information om genomsnittlig dosering i klinisk praxis för barn och ungdomar 6–17 år med adhd där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga. TLV anser därför att det finns stora osäkerheter gällande dosering av melatonin, inte minst avseende patienter med adhd som använder oral lösning.

TLV har i tidigare ärende Melatonin AGB (dnr 2788/2020) tagit fram andel förskrivna förpackningar av tablettberedningen Melatonin AGB av respektive styrka till barn i åldern 6–17 år utifrån data i Concise, se Tabell 4. Motsvarande statistik för de orala lösningarna som finns som lagerberedningar är inte tillgängliga eftersom dessa enbart kommer i en styrka.

Tabell 4. Andel förskrivningar av Melatonin AGB till barn 6–17 år.

Läkemedel	Concise 2020
Melatonin AGB 1 mg	0,05
Melatonin AGB 2 mg	0,41
Melatonin AGB 3 mg	0,24
Melatonin AGB 4 mg	0,16
Melatonin AGB 5 mg	0,14

TLV:s kostnadsjämförelse är baserad på en viktning av förskrivna styrkor enligt Tabell 4. Jämförelsen visar att den genomsnittliga läkemedelskostnaden per dag för behandling med Melatonin Unimedic Pharma är lägre 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 Unimedic Pharma för en flaska om 100 ml uppgår till 193 kronor (AUP), vilket motsvarar en genomsnittlig läkemedelskostnad på 5,65 kronor per dag.

Tabell 5. TLV:s kostnadsjämförelse

Läkemedel	Förpackningsstorlek	Pris (AUP)	Pris per daglig dos (1–5 mg)	Genomsnittlig kostnad per dag, Concise 2020
Mellozzan	100 tabletter	568 kr	5,68 kr	5,68 kr
Melatonin Unimedic Pharma	100 ml (1mg/ml)	193 kr	1,93–9,65 kr	5,65 kr

TLV:s bedömning: På grund av stora osäkerheter kring dosering anser TLV att beräkningen av en genomsnittlig läkemedelskostnad 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).

Till ansökt AUP bedöms läkemedelskostnaderna för Melatonin Unimedic Pharma vara i nivå med läkemedelskostnaderna för Mellozzan.

3.2 Budgetpåverkan

Företaget anger att cirka 58 000 patienter i åldern 5–19 år förskrevs melatonin under 2019 varav hälften av dessa ordinerar till barn med adhd diagnos (29 000 barn i åldern 5–19). Vidare antar företaget att melatonin i oral lösning antas utgöra en liten del (cirka [-----] procent) av den totala marknaden för melatonin i Sverige. Den förväntade patientpopulationen beräknas således motsvara cirka [-----] patienter. Företaget anger att till ett pris per förpackning om 193 kronor (AUP) uppgår uppskattad 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 av lagerberedningen Melatonin Unimedic och 74 000 förpackningar av lagerberedningen Melatonin APL till åldersgruppen 6–17 år. Försäljnings-siffrorna från Concise baseras på samtliga barn 6–17 år. Den godkända indikation som är aktuell i denna ansökan 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 Unimedic Pharma skulle företagets ansökta pris på 193 kronor innebära en försäljning inom förmånen, till den aktuella patientpopulationen, på 6,53 miljarder 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 [-----] patienter med adhd är aktuella för behandling med melatonin i oral lösning vilket motsvarar en fullskalig försäljning på [-----] kronor. Utifrån de siffror TLV tagit fram från Concise anser TLV att företagets uppskattning kan vara underskattad.

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 till och med 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 Unimedica 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 till och med 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 Unimedica Pharma 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 barn-indikationen.

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

TLV bedömer att Melatonin AGB och Mellozzan utgör tillgängliga jämförelsealternativ till Melatonin Unimedica Pharma 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 Unimedica Pharma och jämförelsealternativet är jämförbar och presenterar en kostnadsjämförelse mot Mellozzan då övriga kostnader utöver läkemedelskostnader inte skiljer sig åt.

TLV bedömer att en skattning av läkemedelskostnaden för Melatonin Unimedica Pharma 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 Unimedica Pharma är i nivå med 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 Unimedica Pharma för en flaska om 100 ml

uppgår till 193 kronor (AUP), vilket motsvarar en genomsnittlig läkemedelskostnad på 5,65 kronor per dag.

Företaget har endast ansökt om subvention för barn och ungdomar 6 till och med 17 år med adhd där sömnhygienåtgärder varit otillräckliga. Subventionen ska därför begränsas till den patientgruppen.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning och villkor. Melatonin Uni-medica Pharma subventioneras endast för insomni hos barn och ungdomar 6 till och med 17 år med adhd där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

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/melatoninforstahandsvalvidbehandlingavsomnstoringhosbarn.5.6081a39c160e9b387313828.html>."
- [8] P. P. Cheung and A. M. Siu, "A comparison of patterns of sensory processing in children with and without developmental disabilities," (in eng), *Res Dev Disabil*, vol. 30, no. 6, pp. 1468-80, Nov-Dec 2009, doi: 10.1016/j.ridd.2009.07.009.
- [9] 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.od.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] "Läkemedelsverkets utredningsrapport. Melatonin AGB (melatonin), SE/H/2048/01-05/MR," 2019.
- [13] "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.