

**Datum**  
2013-12-12**Vår beteckning**  
2532/2013**SÖKANDE**Takeda Pharma AB  
Box 3131  
169 03 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Circadin, depottabletter, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

## ANSÖKAN

Takeda Pharma AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Circadin	Depottablett	2 mg	30 tabletter	450528	151,46

## UTREDNING I ÄRENDET

Circadin är en depottablett avsedd att tas 1-2 timmar före sänggåendet, efter intag av mat. Circadin är godkänt som monoterapi för kortvarig behandling av primär insomni kännetecknad av dålig sömnkvalitet hos patienter som är 55 år och äldre. Doseringen en tablett per dag kan behållas i upp till tretton veckor.

Melatonin, som är den aktiva substansen i Circadin, är ett kroppseget hormon som syntetiseras huvudsakligen i tallkottkörteln. Verkningsmekanismen för melatonin är inte helt klarlagd, men den del av hypotalamus där receptorer för melatonin finns lokaliserade är av betydelse för reglering av sömn/vakenhet.

Sömnbesvär är ett övergripande begrepp som omfattar flera typer av besvär. Med sömnbesvär menas otillräcklig sömn eller sömn av dålig kvalitet som gör att man inte känner sig utvilad dagtid. Individerna kan ha insomningsbesvär, uppvaknanden med svårigheter att somna om, för tidigt morgonuppvaknande eller kombinationer av dessa besvär. Primär insomni är sömnbesvär då det inte finns någon känd bakomliggande sjuklighet.

Godkännandet för Circadin är primärt baserat på två placebokontrollerade studier (Neurim VII och Neurim IX), där måttligt förbättrad sömnkvalitet och morgonpigghet samt förkortad sömnlattens har visats. Av Circadinbehandlade patienter svarade 32.4 % med förbättring av såväl sömnkvalitet som morgonpigghet jämfört med 18.7 % för placebo i en sammanslagen analys av de två studierna.

Det finns ingen direkt jämförande studie med annan aktiv substans. I samband med den första ansökan om godkännande, rekommenderade EMA företaget att genomföra en direkt jämförande studie med annan aktiv substans. Företaget valde att göra två separata studier där man jämförde Circadin mot placebo (Neurim IX) och en separat studie där zolpidem jämförs mot placebo (Neurim VIIa). EMA konstaterar att även om studierna inte är identiska så är de tillräckligt lika för att göra en indirekt jämförelse.

Företaget argumenterar för att behandling med så kallade bensodiazepinbesläktade läkemedel (zopiklon, zolpidem och zaleplon) är relevanta jämförelsealternativ.

Företaget gör i den aktuella ansökan en indirekt jämförelse mellan Neurim VII med Neurim VIIa avseende andelen responders, definierat som andelen patienter som svarade med förbättring av både sömnkvalitet och morgonpigghet. Efter justering av skillnader i

placebosvaret menar företaget att andelen responders efter tre veckor är 47 % för Circadin, 58 % för zolpidem och 27 % för placebo. Det betyder att det är färre patienter som svarar på behandling med Circadin jämfört med zolpidem enligt den använda definitionen.

I företagets hälsoekonomiska analys jämförs behandlingstiden 13 veckor med Circadin och sex månaders behandling med zolpidem. Det antas även skillnader i frakturefrekvens mellan Circadin och zolpidem.

Avseende ökad frakturrisik vid behandling med zolpidem använder företaget i den hälsoekonomiska analysen resultaten från en metaanalys av Woolcott et al. 2009<sup>1</sup>. Metaanalysen är en uppdatering av en tidigare metaanalys av Leipzig et al. 1999<sup>2</sup>. Leipzig et al. inkluderade studier mellan år 1966 och 1996 varav 22 studier gällde sedativa läkemedel/hypnotika. Woolcott et al. inkluderade ytterligare sju studier om sedativa läkemedel/hypnotika från åren 1996-2007. Metaanalysen studerar ökad risk för fall för patienter som behandlas med olika grupper av läkemedel varav sedativa läkemedel/hypnotika var en sådan grupp. Huvudresultatet för sedativa läkemedel/hypnotika är en ökad risk för fall (justerat OR= 1,47; 95 % KI: 1,35–1,62).

Företaget refererar även en mängd andra studier och diverse källor för att stödja sitt antagande om skillnaden i frakturrisik mellan Circadin och zolpidem. Dessa gäller i hög utsträckning bensodiazepiner alternativt sedativa/hypnotika som grupp. Företaget har även refererat ett fåtal fallkontrollstudier där bland annat zolpidem ingått. Gemensamma drag för studierna är att de inkluderar patienter med en hög medelålder och hög samsjuklighet. Behandlingsindikation, behandlingstid samt läkemedelsdoser är i hög utsträckning okända. Det finns inga studier som jämför frakturrisik mellan Circadin och bensodiazepinbesläktade läkemedel.

I SBU-rapporten ”Behandling av sömnbesvär hos vuxna” från 2010 anges att ”Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om bensodiazepiner och bensodiazepinbesläktade läkemedel, neuroleptika, antihistaminer och antidepressiva med sederande verkan, som används i behandlingen av insomni, ökar risken för fallolyckor”. Det är inte heller känt hur sömnbesvären i sig, respektive behandling med sömnmedel, påverkar risken för fall och frakturer. I SBU-rapporten anges att ”Såväl sömnbesvären i sig som läkemedelsbehandling av dessa kan öka risken för fallolyckor hos äldre. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt för att bedöma dessa riskers storlek och inbördes samband.”

Avseende behandlingstid med zolpidem argumenterar företaget för att behandlingstiden i klinisk praxis är längre än den som är avsedd i produktresumén. Företaget refererar bland annat SBU-rapporten från 2010 där det anges ”Allmänna sömnråd är en vanlig behandlingsmetod, som ofta kombineras med läkemedel. De läkemedel som oftast används för att behandla sömnbesvär är så kallade hypnotika (bensodiazepiner och

---

1 Woolcott et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. Arch Intern Med. 2009 Nov 23;169(21):1952-60.

2 Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. J Am Geriatr Soc. 1999 Jan;47(1):30-9.

2532/2013

bensodiazepinbesläktade medel). Kortvarig behandling rekommenderas men receptförskrivningsstudier visar att många, särskilt de äldre, får behandling under lång tid. Detta gäller främst då sömnbesvären förekommer tillsammans med annan sjukdom.”

Enligt produktresumé rekommenderas zolpidem liksom andra hypnotika inte för långtidsbehandling och behandlingstiden bör inte överskrida fyra veckor. Det anges att i vissa fall kan en förlängning utöver den maximala behandlingstiden vara nödvändig. Detta får dock endast ske efter en ny bedömning av patientens tillstånd.

I företagets hälsoekonomiska analys dominerar Circadin jämförelsealternativet zolpidem, det vill säga att Circadin ger mer nytta till en lägre kostnad jämfört med zolpidem. Detta trots att Circadin ger en lägre svarsfrekvens avseende förbättring av sömnkvalitet och morgonpigghet samt att läkemedelskostnaden är högre för Circadin. Företaget menar att Circadin medför en ökad nytta och minskade kostnader genom lägre risk för frakturer och kortare behandlingstid.

Företaget har under handläggningen lämnat in två förslag till begränsad subvention för Circadin. Företaget förordar i första hand generell subvention men föreslår också en begränsning av subventionen till patienter som bedöms ha en ökad risk för fall och frakturer alternativt en begränsad subvention för patienter som behöver behandlas längre än två veckor.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har inte inkommit med något yttrande.

TLV har haft överläggning företaget.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Av 8 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs.

Enligt 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. får TLV, om det finns särskilda skäl, besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. TLV:s beslut får även förenas med andra särskilda villkor.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen – att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra

2532/2013

patientgrupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV gör följande bedömning.

Circadin (melatonin) är indicerat som monoterapi för kortvarig behandling av primär insomni kännetecknad av dålig sömnkvalitet hos patienter som är 55 år och äldre. TLV bedömer att sjukdomens svårighetsgrad är låg.

TLV bedömer att zopiklon eller zolpidem är det mest relevanta jämförelsealternativet. För äldre personer är zopiklon förstahandsvalet vid farmakologisk behandling enligt Socialstyrelsens ”Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre” från 2010. I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation från 1999 anges zopiklon, oxazepam eller triazolam som förstahandsval vid behandlingskrävande, akuta primära sömnproblem hos äldre. Circadin är dock godkänt för behandling av patienter som är 55 år och äldre, vilket är en större patientpopulation än den grupp som vanligen betraktas som äldre<sup>3</sup>.

Företaget menar att Circadin medför en ökad nytta och lägre kostnader genom lägre risk för frakturer och kortare behandlingstid. TLV bedömer dock att företaget inte har visat detta. Den mesta dokumentationen som företaget refererar för att stödja detta antagande gäller bensodiazepiner alternativt sedativa/hypnotika läkemedel som grupp. Gemensamt för studierna är att de inkluderar patienter med en hög medelålder och hög samsjuklighet. Behandlingsindikation, behandlingstid samt läkemedelsdoser är i de flesta fall okända. Beroende på studiernas upplägg är det också svårt att bedöma i vilken grad andra faktorer än behandlingen påverkar resultatet.

TLV bedömer att företaget inte har visat i vilken omfattning det föreligger en ökad risk för frakturer på grund av behandling med zolpidem/zopiklon i relevant dos och behandlingstid jämfört med Circadin för den aktuella patientgruppen, det vill säga patienter med kortvarig behandling av primär insomni kännetecknad av dålig sömnkvalitet hos patienter som är 55 år och äldre.

TLV konstaterar också att en av slutsatserna i SBU-rapporten ”Behandling av sömnbesvär hos vuxna” från 2010 är att ”Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om bensodiazepiner och bensodiazepinbesläktade läkemedel, neuroleptika, antihistaminer och antidepressiva med sederande verkan, som används i behandlingen av insomni, ökar risken för fallolyckor”.

TLV bedömer att företagets jämförelse av 13 veckors behandling med Circadin och sex månaders behandling med zolpidem/zopiklon inte är relevant för ärendet. Detta eftersom nytta/risk värderades utifrån korttidsbehandling av primär insomni. Enligt produktresumé

---

<sup>3</sup> Enligt Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre innebär begreppet ”äldre” vanligen 65 år och äldre. Vidare anges att problemen med förändrad läkemedelsomsättning, ökad känslighet för läkemedel samt polyfarmaci är mer påtagliga högre upp i åldrarna och att den grupp som är mest utsatt i dessa avseenden är 75 år och äldre.

2532/2013

rekommenderas inte zolpidem/zopiklon för långtidsbehandling och behandlingstiden bör inte överskrida fyra veckor.

Läkemedelsförmånerna är i princip ett produktbaserat system. TLV kan undantagsvis frågå den principen och begränsa subventionen till ett visst användningsområde eller till en viss patientgrupp. En sådan begränsning måste vara utformad så att den får ett genomslag i den kliniska vardagen och därmed utgör ett verksamt instrument för att begränsa användningen av läkemedlet till de patienter där användningen framstår som kostnadseffektiv. Endast om en sådan begränsning med tillräcklig säkerhet kan antas få ett sådant genomslag kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

För att TLV ska kunna besluta om en begränsad subvention för Circadin måste en marginalnytta kunna visas för en tydligt urskiljbar patientgrupp som skulle kunna väga upp den högre kostnaden jämfört med behandling med zolpidem/zopiklon. Företaget har emellertid inte inkommit med någon dokumentation som visar att Circadin tillför någon nytta i den patientgrupp där zolpidem/zopiklon inte ger tillfredsställande effekt, ger oacceptabla biverkningar eller annars är olämpliga. Det kan därför inte antas att Circadin skulle ha en bättre effekt eller biverkningsprofil jämfört med zolpidem/zopiklon och således saknas stöd för en begränsad subvention.

Sammanfattningsvis finner TLV att företaget inte har visat den marginalnytta av Circadin som skulle kunna motivera den högre behandlingsskostnaden. Företaget har således inte visat att kostnaden för Circadin är rimlig ur ett medicinskt, humanitärt och samhällsekonomiskt helhetsperspektiv. Beaktande av människovärdesprincipen samt behovs- och solidaritetsprincipen kan inte föranleda annan bedömning. TLV anser därför att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. Nämnden sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

2532/2013

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet generaldirektören Stefan Lundgren, hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Lisa Landerholm. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Martin Eriksson och juristen Katarina Berglund.

Stefan Lundgren

Lisa Landerholm