

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Melatonin Orifarm (melatonin)

Utvärderad indikation

Korttidsbehandling av jetlag hos vuxna.

Förslag till beslut

Avslag

Översikt

Produkten	
Varumärke	Melatonin Orifarm
Aktiv substans	melatonin
ATC-kod	No5CH01
Beredningsform	Tablett
Företag	Orifarm Generics AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	26 juli 2020
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Jetlag
Relevant jämförelsealternativ	Företaget har angett att lagerberedningen Melatonin AGB (melatonin) är relevant jämförelsealternativ.
Antal patienter i Sverige	[-----]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]

Ansökt förpackning

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Melatonin Orifarm	3 mg	30 st	208,50	258,01

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Ylva Haasum (medicinsk utredare), Tobias Karlberg (medicinsk utredare) och Åsa Levin (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 beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 3585/2019

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

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	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**

- Jetlag orsakas av den störning av dygnsrytmen som uppkommer vid resa över flera tidszoner. Vanliga problemen som kan uppstå vid jetlag är störd sömn, ökad trötthet och sänkt prestationsförmåga.
- Melatonin Orifarm är indicerat för korttidsbehandling av jetlag hos vuxna.
- Melatonin Orifarm innehåller den aktiva substansen melatonin, som tillhör en grupp av naturliga hormoner som tillverkas av kroppen. Melatonin hjälper till att reglera kroppens dag- och nattrytm.
- Melatonin lindrar symtom på jetlag när det används enligt instruktioner.
- Dåsighet/sömnighet, huvudvärk och yrsel/desorientering är de vanligast rapporterade biverkningarna vid kortvarigt intag av melatonin för att behandla jetlag.
- TLV bedömer att behandling av jetlag är vård av andra skäl än sjukdom och skada.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Melatonin Orifarm ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Jetlag	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
2	Hälsoekonomi	3
2.1	Prisjämförelse	3
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	3
3	Resultat	3
3.1	Företagets grundscenario.....	3
3.2	Budgetpåverkan.....	4
4	Regler och praxis	5
4.1	Den etiska plattformen	5
4.2	Författningstext m.m.	5
4.3	Praxis.....	5
5	Sammanvägning	6
Bilagor		7
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	7

1 Medicinskt underlag

1.1 Jetlag

Jetlag är ett fysiologiskt tillstånd orsakat av den störning av dygnsrytmen som uppkommer vid resa över flera tidszoner. Jetlag orsakas av att kroppens dygnsrytm inte är i fas med tiden där man befinner sig.

Vanliga problemen som kan uppstå vid jetlag är störd sömn, ökad trötthet och sänkt prestationsförmåga. Typiska symtom är avbruten sömn, trötthet, hunger eller toalettbehov vid onormala tider på dygnet. Jetlag kan också orsaka ett sänkt stämningsläge och magproblem.¹

1.2 Läkemedlet

Den aktiva substansen i läkemedlet är melatonin.

Melatonin Orifarm godkändes av Läkemedelsverket i januari 2020. Godkännandet baseras på en decentraliserad procedur (referensland Nederländerna).²

1.2.1 Indikation

Melatonin Orifarm är avsett för korttidsbehandling av jetlag hos vuxna.

1.2.2 Verkningsmekanism

Melatonin är ett hormon och en antioxidant. Melatonin utsöndras av tallkottkörteln och är involverat i synkronisering av dygnsrytmen till den dagliga ljus- och mörkercykeln. Sekretionen av melatonin/halten av melatonin i plasma ökar kort efter mörkrets inträde, är som högst kring kl. 02.00–04.00 och minskar till dygnets lägsta vid gryningen. Toppmelatoninsekretionen är nästan diametralt motsatt toppdagsljusintensiteten, och dagsljus är den primära stimulansen för att upprätthålla dygnsrytmen av melatoninsekretion.

Melatonins farmakologiska verkningsmekanism tros vara baserad på dess interaktion med MT1-, MT2- och MT3-receptorerna eftersom dessa receptorer (särskilt MT1 och MT2) är inblandade i regleringen av sömn och dygnsrytm i allmänhet.³

1.2.3 Dosering/administrering

Standarddosen är 3 mg (1 tablett) dagligen i högst 5 dagar. Dosen kan ökas till 6 mg (2 tabletter tagna tillsammans) om inte standarddosen lindrar symtomen tillräckligt. Den dos som lindrar symtomen tillräckligt bör tas under kortast möjliga tid.

Den första dosen ska tas vid ankomsten till destinationen vid den vanliga tidpunkten för sänggående.

Eftersom intag av melatonin vid fel tidpunkt kan resultera i utebliven effekt eller orsaka biverkning vid återställning av jetlag, ska Melatonin Orifarm inte tas före kl. 20.00 eller efter kl. 04.00 destinationstid.

Melatonin Orifarm får tas högst 16 behandlingsperioder per år.

¹ Stockholms Universitet. Stressforskningsinstitutet. Tema blad: Jetlag, sömn och Trötthet. 2015.

² RMS Day 210 Final Assessment Report, Melatonin Orifarm, (NL/H/4723/001/DC), december 2019.

³ Melatonin Orifarm. Produktresumé. 2020-01-15.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Den finns inga nationella riktlinjer för behandling av jet-lag.

De flesta av kroppens funktioner anpassar sig cirka inom några dagar efter resa över flera tidszoner. Hur lång tid det tar beror till exempel på hur många tidszoner man passerat, hur snabbt man rest och om man rest mot öster eller väster. För de flesta tar det längre tid att anpassa sig efter en flygresor österut. Vanligtvis tar det ca 4-5 dygn att ställa om sin dygnsrytm till New York tid.⁴

Följande råd för att minimera symtomen från jetlag finns på sjukvårdsrådgivningens hemsida:

”Om du ska vara bortrest mindre än tre dagar, är det bra om du kan hålla fast vid dygnsrytmen som gäller hemma. Det kan du göra genom att undvika starkt ljus under den tid av dygnet som du vanligtvis sover.

Ska du vara borta längre tid än tre dagar bör du så fort som möjligt försöka leva efter den dygnsrytm som gäller på den plats du har rest till. Du kan påskynda anpassningen genom att vara vaken när det är ljust och äta och umgås på tider som stämmer med den nya dygnsrytmen.”⁵

1.3.2 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

Jetlag är en tillfällig störning av dygnsrytmen. Det handlar om tillfälliga besvär i samband med utlandsresa, vilket gör att den totala livskvalitetsförlusten blir liten. Graden av lidande för de som drabbas av jetlag anses som låg i förhållande till andra sjukdomar.

Utifrån den etiska plattformen som ligger till grund för prioriteringar inom vården har riksdagen antagit allmänna riktlinjer för prioriteringar inom hälso- och sjukvården (prop. 1996/97:60, även prop. 2001/02:63). Riktlinjerna bygger på en indelning i fyra olika prioriteringsgrupper (I-IV) med kliniska exempel där behovet av vård utgjorde en grundläggande faktor för indelningen. Till prioriteringsgrupp IV hör åtgärder som erbjuds inom hälso- och sjukvården som avser att tillgodose livskvalitetsrelaterade behov och inte hälsorelaterade behov. Det handlar om åtgärder som på olika sätt kan öka livskvaliteten hos människor som inte lider av skada eller sjukdom i hälso- och sjukvårdens mening. Som exempel nämns operation av närsynthet, kosmetiska operationer av olika slag, social snarkning och vaccinationer inför utlandsresor. Vård i denna prioriteringsgrupp bör i princip inte finansieras med offentliga medel.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att behandling av jetlag avser att tillgodose livskvalitetsrelaterade behov och inte hälsorelaterade behov. TLV bedömer därmed att tillståndet tillhör prioriteringsgrupp IV och därför inte bör finansieras med offentliga medel.

⁴ Stockholms Universitet. Stressforskningsinstitutet. Temablad: Jetlag, sömn och Trötthet. 2015.

⁵ Johanna Brydolf (redaktör), Torbjörn Åkerstedt (professor, faktagranskare). (2017, 2020-02-13). *Sömnstörningar*. Available: <https://www.1177.se/liv--halsa/stresshantering-och-somn/somnsvarigheter/>

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Företaget har inkommit med en bedömningsrapport för Melatonin Orifarm som visar att godkännande erhållits⁶. Ingen ny relevant information relaterat till klinisk effekt identifierades under utredningsperioden.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Dåsighet/sömnighet, huvudvärk och yrsel/desorientering är de vanligast rapporterade biverkningarna vid kortvarigt intag av melatonin för att behandla jetlag. Dåsighet, huvudvärk, yrsel och illamående är också de biverkningar som rapporterats mest frekvent när friska personer och patienter har intagit typiska kliniska doser av melatonin under perioder på flera dagar till flera veckor.

För fullständig förteckning över biverkningar, se produktresumén.⁷

2 Hälsoekonomi

2.1 Prisjämförelse

Företaget har inkommit med en prisjämförelse mot lagerberedningen Melatonin AGB tabletter 3 mg.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Det ansökta priset för Melatonin Orifarm tabletter 3 mg, förpackning om 30 tabletter är AIP 208,50 kr, AUP 258,01 kr. Priset per tablett är 8,60 kr (AUP). Kostnad för 5 dagars behandling av jetlag är 43 – 86 kr beroende av om 1 eller 2 tabletter tas per dag.

3 Resultat

3.1 Företagets grundscenari

3.1.1 Resultatet i företagets grundscenari

I tabellen nedan redovisas företagets ansökta pris för Melatonin Orifarm 3 mg tabletter.

Tabell 1: Ansökt pris och behandlingkostnad för Melatonin Orifarm tabletter

Förpackning	Substans	Förpackningsstorlek	AUP per förpackning	AUP per tablett	Kostnad per behandlingsskur (5 dagar)
Melatonin Orifarm 3 mg	melatonin	30 tabletter	258,01 kr	8,60	43 - 86 kr

Priset per behandling har beräknats på följande sätt: Melatonin Orifarm administreras med en daglig rekommenderad dos på 3 mg melatonin vilket ger en daglig kostnad på 8,60 kr. Det är rekommenderat att öka dosen till 6 mg (2 tabletter som tas tillsammans) om inte standarddosen lindrar symtomen tillräckligt. Rekommenderad behandlingstid är högst 5 dagar.

⁶ RMS Day 210 Final Assessment Report, Melatonin Orifarm, (NL/H/4723/001/DC), december 2019.

⁷ Melatonin Orifarm. Produktresumé. 2020-01-15.

Kostnad per behandling (1 tablett dagligen) = 5 tabletter x 8,60 kr per tablett (AUP) = 43 kr per behandling.

Kostnad per behandling (2 tabletter dagligen) = 10 tabletter x 8,60 kr per tablett (AUP) = 86 kr.

Behandling får upprepas högst 16 gånger per år.

Företaget har jämfört sitt pris med lagerberedningen Melatonin AGB tabletter 3 mg som för närvarande säljs i förpackningar om 100 tabletter, AUP 755,15 kr per förpackning. Ansökt AUP per tablett Melatonin Orifarm är 1,05 kr högre än för en tablett av lagerberedningen Melatonin AGB. Ansökt AIP per tablett är samma som för lagerberedningen Melatonin AGB.

3.2 Budgetpåverkan

Företaget har i ansökan angett att ca [—] patienter per år kan komma att behandlas med Melatonin Orifarm för jetlag. Företagets antagande bygger på statistik över flygresor från Swedavia⁸ samt från en Sifo-undersökning om jetlag från resebyrån Ticket.⁹

Företaget har angett en förväntad årlig försäljningen på ca [—].

TLV:s diskussion

TLV bedömer att företagets antagande om antal personer som kan komma att använda Melatonin Orifarm för jetlag är rimlig.

TLV bedömer att det föreligger en stor risk för off-label förskrivning av Melatonin Orifarm för andra indikationer än jetlag. År 2019 såldes lagerberedningen Melatonin AGB för ca 300 miljoner kr.¹⁰ Merparten av förskrivningen antas vara för olika typer av sömnstörningar hos barn, ungdomar och vuxna.

⁸ Passagerarfrekvens: Av Swedavia administrerade flygplatser 2019, Swedavia, Sweden, available from <https://www.swedavia.se/om-swedavia/statistik/#gref>, assessed 13-01-2020

⁹ Ticket, Jetlag – många påverkas, så lindras effekten, 24.1.2019, available from <https://via.tt.se/pressmeddelande/jetlag-manga-paverkas-sa-lindraseffekten?publisherId=2531191&releaseId=3250140>, assessed 13-01-2020

¹⁰ Concise försäljningsstatistik.

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

Mollipect, dnr 2271/2006

Mollipect är ett hostdämpande och slemlösande läkemedel, vars subventionsstatus omprövades av TLV 2007. TLV konstaterade då att hosta och slem i luftvägarna till följd av förkylning ger upphov till så kortvariga och lindriga besvär att det inte är rimligt att subventionera läkemedel mot dessa symtom. TLV ansåg att det handlar om tillfälliga besvär vilket gör att den totala livskvalitetsförlusten blir liten. Dessutom är effekten av läkemedlet generellt svag och även otillfredsställande dokumenterad. TLV beslutade därför att Mollipect inte längre skulle ingå i läkemedelsförmånerna.

Malarone, dnr 66/2012

TLV omprövade Malarones subventionsstatus 2012. Malarone används vid behandling av malaria samt vid förebyggande behandling av malaria (profylax). I förarbetena till lagen om läkemedelsförmåner m.m. har regeringen angett att vård av andra skäl än sjukdom och skada, t.ex. vacciner inför utlandsresor, inte bör finansieras av offentliga medel. TLV beslutade om att begränsa subventionen för Malarone. Begränsningen innebär att Malarone inte ingår i förmånerna vid malariaprofylax.

Viagra, dnr 34/2002

Viagra används vid behandling av impotens. TLV konstaterade att sjukdomen förvisso räknas till prioriteringsgrupp III (Vård av mindre svåra akuta och kroniska sjukdomar) som enligt prioriteringsriktlinjerna generellt bör komma ifråga för inkludering i förmånerna. TLV bedömde dock att sjukdomen är så vid, från fullständig oförmåga till oförmåga någon gång ibland. TLV ansåg att graden av lidande för de drabbade inte är så stora att gruppen som helhet kan anses ha så stora vårdbehov i förhållande till andra patientgrupper. TLV övervägde begränsning till de svårast sjuka men fattade beslut om avslag i mars 2003. TLV:s beslut överklagades.

Högsta förvaltningsdomstolen konstaterade i dom från 2008 att sjukdomen i sig inte kan anses ha sådan angelägenhetsgrad i förhållande till andra sjukdomar inom prioriteringsgruppen att

en generell subvention är skälig. En begränsning bedömdes som olämplig i detta fall och TLV:s beslut stod fast.

Bemfola, dnr 1177/2014

Bemfola används vid infertilitet, bland annat av kvinnor som ska genomgå en cancerbehandling som riskerar att påverka deras ägg. De kan plocka ut och frysa ner äggen. Även kvinnor utan direkt medicinsk anledning kan göra detta, så kallad "äggfrysning av sociala skäl". TLV bedömde att äggfrysning av sociala skäl får anses innefatta tillstånd av så pass låg svårighetsgrad att det inte kan anses vara förenligt med behovs- och solidaritetsprincipen att låta dessa tillstånd omfattas av subvention. TLV fattade beslut i juni 2014 om att Bemfola skulle få ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning. Begränsningen innebär att Bemfola inte subventioneras vid äggfrysning av sociala skäl.

5 Sammanvägning

Jetlag orsakas av den störning av dygnsrytmen som uppkommer vid resa över flera tidszoner. Vanliga problemen som kan uppstå vid jetlag är störd sömn, ökad trötthet och sänkt prestationsförmåga.

Melatonin Orifarm innehåller den aktiva substansen melatonin, som tillhör en grupp av naturliga hormoner som tillverkas av kroppen. Melatonin hjälper till att reglera kroppens dag- och nattytm. Melatonin Orifarm är en tablett i styrkan 3 mg och har indikation korttidsbehandling av jetlag hos vuxna.

TLV bedömer att jetlag är ett lindrigt övergående tillstånd och att den totala livskvalitetsförlusten är liten.

I förarbetena till förmånslagen anges att vård av andra skäl än sjukdom och skada i princip inte bör finansieras av offentliga medel. Hit hör åtgärder som på olika sätt kan öka livskvaliteten hos människor som inte lider av skada eller sjukdom i hälso- och sjukvårdens mening. Behandling av jetlag avser att tillgodose livskvalitetsrelaterade behov och inte hälsorelaterade behov. TLV bedömer att behandling av jetlag därmed avser vård av andra skäl än sjukdom och skada.

Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården. Med beaktande av denna princip bedömer TLV att det inte är rimligt att subventionera behandling av jetlag.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Melatonin Orifarm ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför avslås.

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.