

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Melatonin AGB (melatonin)

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 AGB
Aktiv substans	Melatonin
ATC-kod	No5CH01
Beredningsform	Tabletter
Företag	AGB Pharma AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2021-05-20
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	- Korttidsbehandling av jet-lag hos vuxna - Insomni hos barn 6-17 år med ADHD
Relevant jämförelsealternativ	Kortverkande melatonin
Antal patienter i Sverige	[-----]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	Cirka 490 miljoner kronor (AUP) ¹

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Melatonin AGB	1 mg	100 st	516,42	573,00
Melatonin AGB	2 mg	100 st	516,42	573,00
Melatonin AGB	3 mg	100 st	516,42	573,00
Melatonin AGB	4 mg	100 st	516,42	573,00
Melatonin AGB	5 mg	100 st	516,42	573,00

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Tobias Karlberg (medicinsk utredare), Christoffer Knutsson (hälsoekonom) 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 beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: 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 expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 2788/2020

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 AGB är avsett för behandling av insomni hos barn och ungdomar 6–17 år med ADHD där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga. Det finns en stor samsjuklighet hos dessa barn med bland annat autism, utvecklingsstörningar och epilepsi. Patienter brukar ha ett behov av läkemedelsbehandling med melatonin under en längre tid. Melatonin AGB är även indicerat för behandling av jet-lag hos vuxna. Företaget har endast kommit in med underlag för barn-indikationen.
- Melatonin AGB är kortverkande melatonin i tablettform 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 är relevant jämförelsealternativ. De tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen är Melatonin APL och Melatonin Unimedic som lagerberedningar i oral lösning, vilka har samma läkemedelskostnad.
- 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 AGB och jämförelsealternativen är jämförbar.
- TLV presenterar resultat från en kostnadsjämförelse som jämför Melatonin AGB med kortverkande melatonin bestående av lagerberedningarna Melatonin APL och Melatonin Unimedic. För att skatta den totala läkemedelskostnaden har TLV utgått från den en viktad genomsnittsdosering. TLV uppskattar att kostnaderna för behandling med Melatonin AGB ligger i nivå med kostnaden för lagerberedningarna Melatonin APL och Melatonin Unimedic.
- Det finns en viss osäkerhet i resultatet då genomsnittsdoseringen baseras på samtliga barn och ungdomar 6–17 år samt att det inte går att avgöra huruvida patienter behandlas med fler än en tablett.
- TLV finner skäl att begränsa subventionen. Begränsningen innebär att läkemedlet enbart ska användas för behandling av insomni hos barn och ungdomar 6 till och med 17 år med ADHD där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15§ lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Sömnsvårigheter vid ADHD	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
3	Hälsoekonomi	9
3.1	TLV:s kostnadsjämförelse	9
3.2	Budgetpåverkan.....	11
4	Regler och praxis.....	12
4.1	Den etiska plattformen	12
4.2	Författningstext m.m.	12
5	Sammanvägning.....	12
6	Referenser.....	13
	Bilagor	14
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	14

1 Bakgrund

Företaget ansöker om en begränsad subvention för behandling av sömnstörningar och dygnsrytmstörningar hos barn och ungdomar 6 till och med 17 år med ADHD² där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

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 och andra inlärningssvårigheter är ganska vanligt, liksom språkstörningar. Vissa barn har förutom ADHD andra närbesläktade tillstånd som autismspektrumtillstånd eller svårare former av tics, som vid Tourettes syndrom. 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 Läke-medelsverket 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 AGB finns i beredningsformen tabletter i fem olika styrkor som innehåller 1, 2, 3, 4 och 5 mg melatonin.

Melatonin AGB är ett kortverkande melatonin som godkändes i en nationell procedur av Läke-medelsverket i december 2019.

Enligt TLV:s kliniska expert behöver en betydande andel patienterna i gruppen barn och ungdomar med ADHD hjälp med insomning och då är kortverkande melatonin att föredra med tanke på risken för en kvardröjande effekt av långverkande melatonin. Enligt behandlingsriktlinjer och TLV:s kliniska expert är en nackdel med långverkande melatonin vid behandling av barn och ungdomar att den kvardröjande effekten kan orsaka dagtrötthet påföljande dag, vilket uppfattas som besvärande.

² ADHD = Attention deficit hyperactivity disorder

2.2.1 Indikation

Melatonin AGB är avsett för:

- Korttidsbehandling av jet-lag hos vuxna
- Insomni hos barn och ungdomar 6-17 år med ADHD där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

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 ses. Patienten ska övervakas regelbundet (minst var sjätte månad) för att kontrollera att melatonin tabletter fortfarande är den lämpligaste behandlingen. Under pågående behandling, särskilt om behandlingseffekten är osäker, bör utsättningsförsök göras regelbundet, till exempel 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 svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

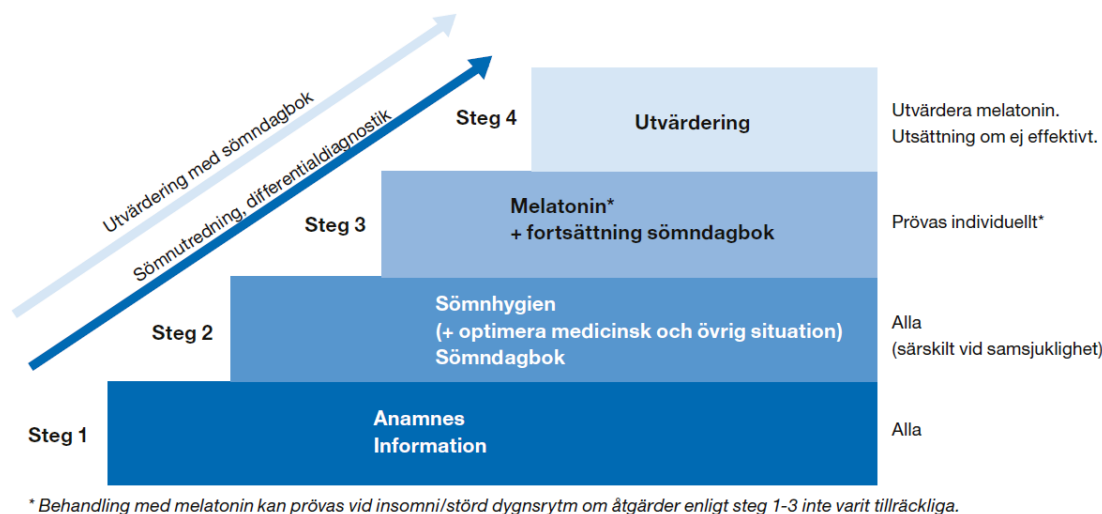
Läkemedelsverket har publicerat ett kunskapsdokument med behandlingsrekommendationer för sömnstörningar hos barn [4]. Där uttrycks att kortverkande melatonin kan prövas kortvarigt som insomningsmedel efter individuell bedömning. Detta gäller särskilt barn med ADHD och autismspektrumtillstånd, och möjligen 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). I första hand bör kortverkande melatonin prövas. 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 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.

Västragötalandsregionens riktlinjer anger vidare att långverkande melatonin (Circadin) kan ges vid besvär med uppvaknande under natten om kortverkande melatonin inte har haft tillräcklig effekt. Övriga läkemedel såsom alimemazin (Theralen) och prometazin (Lergigan), som båda har indikation för barn, bör undvikas då de kan ha allvarliga biverkningar som långvarig sederig och extrapyramidala symtom. Hydroxizin (Atarax) ska ej ges då preparatet inte har indikation för barn samt har allvarliga biverkningar med dödsfall beskrivna.

Region Stockholm anger att vid läkemedelsbehandling av sömnstörningar hos barn och ungdomar är melatonin förstahandsval [7]. Melatonin har visats förkorta sömnlattens (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 insomningsvårigheter 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 anser att lagerberedningen Melatonin AGB är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ till Melatonin AGB förutsatt att priset innan TLV:s prissänkning används i jämförelsen. Läkemedlet används i klinisk praxis, rekommenderas i behandlingsriktlinjer och behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Det nu godkända läkemedlet kommer att ersätta lagerberedningen när produkten blir tillgänglig på marknaden och det är enbart för barn som subvention söks.

Företaget anger att produktionen av Melatonin AGB som lagerberedning upphör då det godkända Melatonin AGB tillhandahålls då dessa ej kan tillverkas samtidigt.

Företaget anser att kostnadseffektiviteten kan styrkas med en kostnadsminimeringsanalys i jämförelse med ingen behandling. Företaget anger att lagerberedningar inte kan vara jämförelsealternativ då kostnaden för dessa inte har bedömts som rimliga utifrån 15§ lagen om läkemedelsförmåner. Vidare anger företaget att priset för de orala lösningarna inte ger ledning för denna bedömning då de har beslutats utifrån en helt annan princip; tillverkarnas kostnader för tillhandahållandet enligt 16 a § HSLF-FS 2017:29.

Vilka behandlingar finns tillgängliga idag?

Kortverkande melatonin finns tillgängligt som lagerberedningar i form av tabletter i flera olika styrkor (Melatonin AGB) samt i form av oral lösning (Melatonin APL och Melatonin Unimedie). Lagerberedningar ingår i läkemedelsförmånerna.

Långverkande melatonin tillhandahålls i form av en depottablett i en styrka (Circadin och Mecastrin som är utbytbara). Depottabletterna är avsedda för behandling av sömnsvårigheter hos patienter 55 år och äldre, och ingår ej i läkemedelsförmånerna.

Alimemazin (Theralen), prometazin (Lergigan) och hydroxizin (Atarax) har tidigare använts för behandling av sömnbesvär hos barn. Theralen och Lergigan har en indikation som avser behandling av sömnrubbingar hos barn och vuxna. Atarax är inte avsett för behandling av sömnbesvär hos barn.

Melatonin i beredningsformen kapslar (Melatonin Natural Pharma) används av ett fåtal patienter som licensläkemedel.

Vad rekommenderas?

Enligt gällande nationella riktlinjer rekommenderas kortverkande melatonin som första läkemedelsbehandling på steg 3 i behandlingstrappan vid svåra sömnstörningar och då sömnhygienåtgärder ej varit tillräckliga [4]. Se avsnitt 2.3.1 för ytterligare beskrivning av behandlingsrekommendationer.

Enligt regionala behandlingsriktlinjer från till exempel region Stockholm och Västragötalandsregionen som rekommenderar kortverkande melatonin som första läkemedelsbehandling vid sömnsvårigheter. Riktlinjerna anger också att för barn med sväljsvårigheter kan melatonin i form av oral lösning vara ett alternativ.

Hur behandlas patienterna idag?

Enligt den kliniska expert TLV anlitat så används framför allt kortverkande melatonin (Melatonin AGB) som läkemedel för insomningssvårigheter hos den aktuella patientgruppen. För utförlig beskrivning av behandling i klinisk vardag se ovan stycke 2.3.1.

Vilken evidens finns för den behandling som används?

Läkemedelsverket har publicerat bakgrundsdokumentation till det kunskapsdokument som tas upp i stycke 2.3.1 om sömnstörningar hos barn. I denna dokumentation dras slutsatsen att

”flera studier vid sömnstörning och samtidig ADHD och/eller autismspektrumtillstånd har visat god effekt av melatonin på insomningstid och sömnlängd men däremot ingen effekt på nattligt uppvaknande. Melatonin tolererades bra och få biverkningar rapporterades. Långtidsstudier saknas. Det finns begränsad evidens för andra läkemedel än melatonin för att behandla sömnstörningar vid ADHD” [3].

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 studier som stödjer en klinisk relevant effekt jämfört med placebo vid behandling av dessa patienter.

Enligt Läkemedelsverket kommer Melatonin AGB som lagerberedning med rikslicens⁴ att få fortsätta säljas under en övergångsperiod, parallellt med de godkända tablettarna, fram till den 23 maj 2021. Företaget tillhandahåller det godkända Melatonin AGB sedan 1 mars 2021. När det godkända Melatonin AGB tillhandahålls bedöms Melatonin AGB som lagerberedning ej vara tillgänglig, eftersom TLV nu har vetskap om att lagerberedningen inom kort kommer att försvinna som behandlingsalternativ.

För patientgruppen finns även de orala lösningarna Melatonin APL och Melatonin Unimedic i form av lagerberedningar som tillgängliga alternativ. TLV:s kliniska expert anger att om Melatonin AGB inte finns tillgängligt så skulle patienter kunna behandlas med melatonin oral lösning, men att det kan finnas nackdelar med oral lösning som beredningsform till exempelvis tonåringar. Det kan förekomma en högre risk för spill, en mindre exakt dosering samt att det är allmänt krångligare att hantera en flaska jämfört med tablett. Dock kan oral lösning vara en fördel för patienter med svårigheter att svälja medicin i tablettform. Melatonin APL och Melatonin Unimedic som lagerberedningar ingår i läkemedelsförmånerna med samma fastställda AUP. Enligt Läkemedelsverket kommer oral lösning som lagerberedning inte att avregistreras på grund av att de godkända tablettarna kommer att finnas på marknaden. Det finns medicinska skäl till varför man behöver en oral lösning istället för tablett. Förvisso är Melatonin Unimedic numera godkänd men tillhandahålls inte.

TLV har under utredningen även övervägt att jämföra mot ingen behandling. Då patienter idag behandlas med kortverkande melatonin bedömer TLV att en jämförelse mot ingen behandling inte speglar hur patienter behandlas i svensk klinisk vardag.

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 AGB.

TLV bedömer att Melatonin AGB som lagerberedning ej kan anses vara tillgängligt då det godkända Melatonin AGB tillhandahålls. TLV bedömer att kortverkande melatonin som oral lösning och lagerberedning är ett tillgängligt och kliniskt relevant behandlingsalternativ.

TLV bedömer sammantaget att kortverkande melatonin utgör relevant jämförelsealternativ till Melatonin AGB för behandling av sömnstörningar och dygnsrytmstörningar hos barn och ungdomar 6–17 år med ADHD där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga. De tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen Melatonin APL och Melatonin Unimedic som lagerberedningar har samma läkemedelskostnad.

⁴ Om en lagerberedning tillhandahålls i en volym som överstiger 1 000 förpackningar per år, ska apoteket som tillverkar lagerberedningen ansöka om rikslicens. En rikslicens är ett försäljningstillstånd för en lagerberedning som hanteras av Läkemedelsverket.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Företaget har inte gjort 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 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 sömnlåten (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 sömnsvårigheter.	Studien visar en statistiskt signifikant skillnad i sömnlåten 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 sömnsvårigheter⁵. 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.

⁵ 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 sömnlåten översiger 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 ⁶)	58,5	53,8
Ängestsyndrom	13,2	17,3
Depression	4,9	0

De primära effektmåten var förändring från baslinjen i total sömntid (TST), sömnlattens (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 sömnlattens ($p=0,001$), 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 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

⁶ 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 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 pediatrika 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 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 sömnlätens jämfört med placebo hos barn med ADHD med samtida sömnsvårigheter där sömnhygienåtgärder varit otillräckliga.

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

TLV bedömer att biotillgängligheten för melatonin som tablett och som oral lösning är liknande. TLV bedömer att effekten av Melatonin AGB är jämförbar med melatonin som oral lösning.

3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med två analyser. Dessa analyser baseras på att det ansökta priset är samma som för Melatonin AGB som lagerberedning, innan den prissänkning som trädde i kraft den 11 januari 2021 (AUP 755 kronor för en förpackning om 100 tabletter). Den första analysen är en prisjämförelse som visar samma pris som lagerberedningen. Den andra analysen är en kostnadsminimeringsanalys där Melatonin AGB jämförs med "ingen behandling", vilket innebär att patienter inte står på någon aktiv behandling men har regelbundna besök hos sjukvården. Företaget menar att Melatonin AGB är kostnadsbesparande jämfört med "ingen behandling".

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ är kortverkande melatonin som oral lösning och lagerberedning, se avsnitt 2.4.2. Företagets analyser är därför inte relevanta. TLV presenterar istället en kostnadsjämförelse mot Melatonin APL och Melatonin Unimedica som båda ges som oral lösning. Inom ramen för ansökan har företaget inkommit med ett nytt ansökt pris på 573 kronor. TLV:s analys baseras på det nya priset.

TLV bedömer att en skattning av läkemedelskostnaden för Melatonin AGB jämfört med Melatonin APL och Melatonin Unimedica bör baseras på en genomsnittlig läkemedelskostnad för behandling av den aktuella patientpopulationen.

3.1 TLV:s kostnadsjämförelse

TLV:s kostnadsjämförelse visar att den genomsnittliga läkemedelskostnaden för behandling med Melatonin AGB är i nivå med läkemedelskostnaden för Melatonin APL och Melatonin AGB.

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 finns det ingen information om genomsnittlig dosering i klinisk praxis för barn och ungdomar 6–17 år med ADHD där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga. Däremot är det möjligt att via Concise se den totala förskrivningen av de olika styrkorna för lagerberedningen Melatonin AGB för barn 6–17 år, se tabell 3.

TLV ser att det finns en osäkerhet i att basera den genomsnittliga doseringen enbart på siffror från Concise 2020 då dessa inte specifikt speglar förskrivningen för barn med ADHD samt att det inte är möjligt att se huruvida tabletter kombineras för att uppnå högre doser. TLV har därför rådfrågat sin anlitade kliniska expert om doseringen för den aktuella patientpopulationen. TLV:s expert uppger att den vanligaste dosen ligger mellan 2–4 milligram, men att en dosering om 6 milligram även är möjlig för patienter som inte fått tillräckligt svar på 4 milligram. Expertens uppskattning ligger i linje med vad som observeras i Concise 2020, se tabell 3. TLV bedömer därför att det är rimligt att utgå från genomsnittsdoseringen som beräknas baserat på Concise 2020.

Tabell 3. Andel förskrivningar av Melatonin AGB till barn 6–17 år Melatonin AGB

	Concise 2020	Uppskattning TLV:s kliniska expert
Melatonin AGB 1mg	0,05	-
Melatonin AGB 2 mg	0,41	0,60
Melatonin AGB 3 mg	0,24	-
Melatonin AGB 4 mg	0,16	0,30
Melatonin AGB 5 mg	0,14	-
Melatonin AGB 6 mg*	-	0,10

*6mg är högre än rekommenderad maxdos. För en dosering 6-10mg krävs 2 stycken tabletter.

3.1.2 Kostnader för läkemedlet

Företagets ansökta pris är 573 kronor för samtliga styrkor av Melatonin AGB. Doseringar över 5 mg innebär att patienter behöver två tabletter vilket dubblar läkemedelskostnaden för Melatonin AGB, se tabell 4.

Tabell 4. Läkemedelskostnad Melatonin AGB

Produkt	Förpackningsstorlek (antal)	Pris (AUP)	Dosering	Pris per dos
Melatonin AGB	100 tabletter	573 kr	1 mg	5,73 kr
Melatonin AGB			2 mg	
Melatonin AGB			3 mg	
Melatonin AGB			4 mg	
Melatonin AGB			5 mg	
Melatonin AGB			6 mg*	11,46 kr

* 6 mg är högre än rekommenderad maxdos För en dosering 6–10 mg krävs 2 tabletter.

Priset för Melatonin APL och Melatonin Unimedic baseras på pris per flaska innehållande 100 milliliter (1 mg/ml). Priset är samma för Melatonin APL och Melatonin Unimedic, se tabell 5.

Tabell 5. Läkemedelskostnad Melatonin APL och Melatonin Unimedic

Produkt	Förpackningsstorlek (1mg/ml)	Pris (AUP)	Dosering	Pris per dos
Melatonin APL/ Melatonin Unimedic	100 ml	195,54 kr	1 mg	1,96 kr
Melatonin APL/ Melatonin Unimedic			2 mg	3,91 kr
Melatonin APL/ Melatonin Unimedic			3 mg	5,87 kr
Melatonin APL/ Melatonin Unimedic			4 mg	7,82 kr
Melatonin APL/ Melatonin Unimedic			5 mg	9,78 kr
Melatonin APL/ Melatonin Unimedic			6mg*	11,73 kr

*6mg är högre än rekommenderad maxdos

TLV:s kostnadsjämförelse visar att den genomsnittliga läkemedelskostnaden för Melatonin AGB är i nivå med läkemedelskostnaden för Melatonin APL och Melatonin Unimedic.

Tabell 6. TLV:s kostnadsjämförelse

	Genomsnittlig kostnad, Concise 2020	Genomsnittlig kostnad TLV:s kliniska expert
Melatonin AGB	5,73 kr	6,30 kr
Melatonin APL/ Melatonin Unimedic	5,73 kr	5,87 kr

3.2 Budgetpåverkan

Företaget menar att samhällskostnaderna kommer att minska väsentligt jämfört med dagens förskrivning av lagerberedningen Melatonin AGB. Detta beror på att ansökan avser en begränsad population jämfört med förskrivningen som har varit för lagerberedningen. Lagerberedning har även förskrivits till vuxna. [-----

-----]

[-----

-----]

TLV:s diskussion

Försäljningen av lagerberedningen Melatonin AGB för barn 6–17 år har ökat de senaste åren, se siffror från Concise i tabell 7. 2020 förskrevs cirka 176 000 förpackningar av lagerberedningen Melatonin AGB till åldersgruppen 6–17 år. Med ett antagande om att samtliga barn 6–17 år som behandlas med lagerberedningen Melatonin AGB går över till det godkända läkemedlet Melatonin AGB skulle företagets ansökta pris på 573 kronor innebära en försäljning, inom förmånen till den aktuella patientpopulationen, på strax över 100 miljoner kronor för 2020.

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. I detta avseende är TLV:s uppskattning för 2020 överskattad. Givet trenden som ses i försäljningssiffrorna är det rimligt att anta att försäljningen kommer att öka även 2021. TLV ser även en risk för subventionsglidning när det godkända läkemedlet har en smalare indikation än den förskrivning som har varit för lagerberedningen Melatonin AGB.

Tabell 7. Antal sålda förpackningar av lagerberedningen Melatonin AGB

	2016	2017	2018	2019	2020
Förpackningar 0-5 år	619	898	761	779	853
Förpackningar 6-17 år	48 810	95 129	122 487	148 840	175 995
Förpackningar totalt	88 635	214 733	313 687	428 015	543 911

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.

5 Sammanvägning

Melatonin AGB är avsett för barn och ungdomar i åldern 6-17 år med ADHD, i behov av behandling av insomni där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.

TLV bedömer att Melatonin AGB har en kliniskt relevant och statistiskt säkerställd effekt jämfört med ingen behandling hos patientgruppen som innefattas av den utvärderade indikationen.

TLV bedömer att kortverkande melatonin är relevant jämförelsealternativ eftersom det används i störst utsträckning. Melatonin APL och Melatonin Unimedica bedöms vara tillgängliga jämförelsealternativ.

TLV bedömer att Melatonin AGB har jämförbar effekt med kortverkande melatonin som oral lösning.

Företagets ansökta pris är 573 kronor för samtliga styrkor, 1–5 mg, samtliga i en förpackningsstorlek på 100 tabletter. Detta motsvarar en läkemedelskostnad på 5,73 kronor per tablett.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att den genomsnittliga läkemedelskostnaden för Melatonin AGB ligger i nivå med den genomsnittliga läkemedelskostnaden för Melatonin APL och Melatonin Unimedica.

Eftersom företaget endast har ansökt om subvention för indikationen som omfattar barn och ungdomar ska subventionen begränsas till denna patientgrupp.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Melatonin AGB ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas med begränsning och villkor. Begränsningen innebär att Melatonin AGB subventioneras till barn och ungdomar 6 till och med 17 år med insomni och ADHD där sömnhygienåtgärder 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. (2014, 2021-03-10). Available: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/kunskapsstod/2014-10-42.pdf>
- [2] Socialstyrelsen. Geografiska skillnader i förskrivningen av adhd-läkemedel till barn. (2019, 2021-03-10). Available: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2019-6-6219.pdf>
- [3] Läkemedelsverket. Sömnstörningar hos barn – bakgrundsdocumentation. (2015, 2021-03-10). Available: <https://www.lakemedelsverket.se/48d09c/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/bakgrundsdocumentation/bakgrundsdocumentation-somnstorningar-hos-barn.pdf>
- [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] Insomni. Regionala medicinska riktlinjer. Västragötalandsregionen, 2018.
- [7] Melatonin– förstahandsval vid behandling av sömnstörning hos barn. Region Stockholm (2018, 2021-03-10). Available: <https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/psykiskhalsa/psykiskhalsa/melatoninforstahandsvalvidbehandlingavsomnstringhosbarn.5.6081a39c160e9b387313828.html>
- [8] K. B. van der Heijden, M. G. Smits, E. J. W. van Someren, K. R. Ridderinkhof, W. B. Gunning, “Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia,” *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, vol. 46, pp. 233-241, 2007.
- [9] M. D. Weiss, M. B. Wasdell, M. M. Bomben, K. J. Rea, R. D. Freeman, “Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia,” *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, vol 45, pp 512-519, 2006.
- [10] M. Hoebert, K. B. van der Heijden, I. M. van Geijlswijk, M. G. Smits, ”Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia,” *J Pineal Res*, vol. 47, pp. 1-7, 2009.
- [11] Läkemedelsverkets utredningsrapport. Melatonin AGB (melatonin), SE/H/2048/01-05/MR, 2019.
- [12] Produktresumé för Melatonin AGB, 2019-12-11.

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.