



Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG
Kuhloweg 37-39
58638 Iserlohn

Deres ref.: Rune Sjøblom	Dato: 13.11.2015	Vår ref.: 15/07145-7	Seksjon/saksbehandler: Seksjon for legemiddelrefusjon/ Ashkan Kourdalipour
------------------------------------	----------------------------	--------------------------------	---

REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 09-06-2015 om forhåndsgodkjent refusjon av deksamfetaminsulfat (Attentin) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er deksamfetaminsulfat (Attentin) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk:

Hyperkinetisk forstyrrelse (ADHD) hos barn og ungdom (fra 6 til og med 17 år) som del av et behandlingsopplegg når respons på tidligere metylfenidatbehandling ikke anses som klinisk tilstrekkelig.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
P81	Hyperkinetisk forstyrrelse	163	F90	Hyperkinetisk forstyrrelse	163

Vilkår:

163 Refusjon ytes kun til barn og ungdom fra og med 6 år til og med 17 år.

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 27017, 104076.

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmaterieill.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.



13.11.2015

15/07145-7

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Ashkan
Kourdalipour

side 2 av 8

Vedtaket gjelder kun den indikasjon som søker har dokumentert gjennom søknaden. Får legemidlet godkjent en ny indikasjon er denne ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med vedlagte priser, jf legemiddelforskriften § 14-22.

Tabell 1: Refusjonspriser

Varenummer	Handelsnavn	Styrke	Mengde per beholder	Måle-enhet	Enhetspris AIP Gyldig	Enhetspris AUP Gyldig	Maks AIP Gyldig	Maks AUP Gyldig	Søkt refusjon enhetspris AIP
27017	Attentin	5 mg	30	stk	6,7856	10,5267	203,57	315,80	6,7856
104076	Attentin	5 mg	100	stk	6,7800	9,2670	678,00	926,70	6,7800

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 01-12-2015. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge.

Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.

Begrunnelse

Bakgrunn:

Hyperkinetisk forstyrrelse (ADHD)[1]

ADHD regnes som en nevrobiologisk utviklingsforstyrrelse med uttalt konsentrasjonssvikt, uro, rastløshet og impulsivitet som medfører vansker for personen i for eksempel utdanning, arbeid og fritid. Symptomene gir seg til kjenne tidlig i barneårene og vedvarer ofte inn i ungdomsalderen og voksenlivet. I voksen alder har denne gruppen økt risiko for antisosialitet, kriminalitet og avhengighet av rusmidler

I Norge antas det at 3 – 5 prosent av barn i skolealder har forstyrrelser i tråd med kriteriene for ADHD. Flere gutter får diagnosen enn jenter.

Tilsvarende som for legemidlene som i dag er inkludert i blåreseptordningen (§2) vurderer Legemiddelverket at de faglige kriteriene med hensyn til alvorlighet av sykdommen og langvarighet av behandlingen er oppfylt.



Behandling [1]

Behandlingen har som hovedmål å redusere ADHD-symptomer, bedre funksjonen i hverdagen og forhindre eller begrense utvikling av tilleggsproblemer. Den vil som regel være omfattende, og innebærer gjerne at spesialpedagogiske, psykologiske/psykiatriske, medisinske og psykososiale tiltak tas i bruk. Individuell plan vil være et nødvendig hjelpemiddel.

Legemiddelbehandling vurderes når pasienter har så omfattende symptomer at det medfører vesentlig funksjonsnedsettelse. De legemidlene som har indikasjon ved hyperkinetisk forstyrrelse (ADHD) er:

- Sentralstimulerende legemidler: metylfenidat og amfetaminpreparater
- Atomoksetin

Metylfenidat og amfetaminpreparater virker direkte på kjernesymptomene ved ADHD – konsentrasjonsproblemer, hyperaktivitet og impulsivitet. Metylfenidat er anbefalt som førstevalg og finnes i både korttidsvirkende og langtidsvirkende formuleringer.

Korttidsvirkende metylfenidat doseres 3 til 4 ganger daglig, mens langtidsvirkende metylfenidat doseres en gang daglig. De hyppigst rapporterte bivirkningene er nedsatt appetitt, vekttap, søvnløshet og hodepine. Hjertebank og lett forhøyet puls og blodtrykk er vanlige bivirkninger.

Der det er aktuelt å starte behandling med legemidler, skal endelig diagnose stilles av legespesialist i barne- og ungdomspsykiatri, pediatri, psykiatri eller nevrologi, eller av lege, psykolog, psykologspesialist i samarbeid med legespesialist.

Behandling med deksamfetaminsulfat (Attentin)

Deksamfetamin er indisert som del av et omfattende behandlingsprogram hos barn fra og med 6 år med ADHD når respons på tidligere behandling med metylfenidat ikke anses som klinisk tilstrekkelig. Doseringen individualiseres ut fra pasientens terapeutiske behov og respons.

Anbefalt dose av deksamfetamin til barn er i Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell angitt til 10-20 mg per døgn fordelt på to doser. [2]. Maksimal daglig dose for barn og ungdom vil i følge produsenten være vanligvis 20 mg, selv om doser på 40 mg kan være nødvendig i sjeldne tilfeller for optimal titrering [3].

Deksamfetamin er et sympatomimetisk amin med en sentralstimulerende og anorektisk aktivitet. Virkningen av amfetamin på ADHD antas å skyldes en økning av dopamin i striatum. I tillegg til blokkering av reopptak av dopamin og noradrenalin i den synaptiske spalten, frigjøres en økt mengde av dopamin og noradrenalin direkte i den synaptiske spalten.

De vanligste bivirkninger med Attentin er nedsatt appetitt, hodepine, magesmerter og innsovningsvansker. Andre vanlige bivirkninger er angst, humørsvingninger, irritabilitet, hjertebank og lett økning av puls og blodtrykk [2]



Klinisk effektdokumentasjon av Deksamfetaminsulfat:

Deksamfetaminsulfat er en velkjent substans som brukes til behandling for ADHD. Attentin har fått markedsføringstillatelse (MT) etter bibliografisk søknad basert på veletablert medisinsk bruk i minst 10 år innenfor EØS-området, jf. legemiddelforskriften § 3-12. Sikkerhet- og effektdata er dermed i utgangspunktet ivaretatt gjennom innvilgelse av markedsføringstillatelsen.

Effekt og sikkerhet av deksamfetamin er dokumentert i et stort antall kontrollerte studier for behandling av ADHD hos barn og voksne. Resultatene viser at hos 70-80 % av barn og ungdom med ADHD som blir behandlet med amfetaminpreparater, blir det registrert en signifikant reduksjon av ADHD-symptomer (konsentrasjonsvansker, hyperaktivitet og impulsivitet) [1].

Legemiddelverket anser at legemidlet har en godt dokumentert klinisk effekt hos relevant pasientpopulasjon.

Helseøkonomisk analyse

I innsendt helseøkonomisk analyse, bruker søker lisdeksamfetamin (Elvanse), som er et prodrug til deksamfetamin, som referanseprodukt. Elvanse fikk forhåndsgodkjent refusjon i 2014 og Statens legemiddelverk konkluderte i refusjonsrapporten med at Elvanse var kostnadseffektiv sammenlignet med atomoksetin som ble brukt som komparator. Elvanse er per i dag det eneste amfetaminholdige preparatet med norsk markedsføringstillatelse [4]. Elvanse finnes i kapsler med følgende styrker: 30,50 og 70 mg lisdeksamfetamin, som tilsvarer henholdsvis 8,9, 14,8 og 20,8 mg deksamfetamin. Elvanse doseres ifølge SPC én gang daglig [5]. Fra et teoretisk synspunkt er det ingen grunn til at lisdeksamfetamin (Elvanse) ikke skal kunne doseres like høyt som tilsvarende doser deksamfetamin (Attentin). Frigjøringen av deksamfetamin fra lisdeksamfetamin kan sammenlignes med den fra depotformulert deksamfetamin, og vil gi lavere maksimal serumkonsentrasjon og langsommere konsentrasjonsstigning enn ved bruk av vanlige tabletter deksamfetamin.

Staten legemiddelverk mener at valg av Elvanse som komparator er riktig, siden denne er tidligere vurdert med hensyn på kostnadseffektivitet for denne indikasjonen, men legemiddelverket anser samtidig at det er mest sannsynlig at Attentin vil fortrenge Metamina og Dexamfetamine (begge preparatene finnes på spesielt godkjenningsfritak), og har foretatt egne helseøkonomiske analyser på bakgrunn av denne antakelsen.

I følge våre egne retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser skal kostnader og helseeffekter ved et legemiddel sammenliknes med de(t) mest aktuelle alternativene i norsk sammenheng. Hovedprinsippet er at de(t) mest aktuelle alternativene skal være de(t) alternativene som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis erstattet hvis det nye legemidlet tas i bruk [6].



13.11.2015

15/07145-7

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Ashkan
Kourdalipour

side 5 av 8

Data fra Farmastat 2014 og 2015 viser at salget av Metamina og Dexamfetamine har holdt seg ganske jevnt etter at Elvanse fikk forhåndsgodkjent refusjon i 2014. Dette indikerer at det er lite sannsynlig at Attentin kommer til å fortrenge Elvanse i det norske markedet.

	Gj.snitt AIP	Gj.snitt AUP u/MVA	Gj.snitt AUP	AUP/tablett	Counting Units 2014	%-andel	Pakninger solgt 2014
Metamina	238,01	342,51	428,14	4,28	2 944 019	81,45 %	29 440
Deksamfetamin	301,23	421,53	526,92	18,82	670 528	18,55 %	23 947

Budsjettmessige konsekvenser

Om lag 5 % av brukere av ADHD-midler i Norge i 2013 hentet ut minst en resept på amfetaminholdig legemiddel på apotek [1].

Data fra Reseptregisteret viser at 131 (2012), 100 (2013), 78 (2014) individer mellom 6 – 17 år har mottatt en eller flere resepter på dexamfetamin. Majoriteten av resepter er til voksne (>18 år) og folketrygdens utgifter vil her som tidligere være etter individuell vurdering og godkjenning.

Tabellen gir en oversikt over antall individer og prevalens per 1000 (antall individer per 1000 av befolkningstallet i samme befolkningsgrunnlag) som har hentet minst én resept på med ATC-kode N06BA02 fordelt på årene 2012 - 2014.

Antall innbyggere (middelfolkemengden for det aktuelle året, dvs. folketallet per 1. juli, beregnet ut fra SSBs folketall per 1.1. og 31.12.)

Datamaterialet er basert på tall for individer registrert i apoteket med gyldig fødselsnummer.

Reseptregisteret inneholder en liten andel personer uten gyldig fødselsnummer.

	År	Alder	Antall individer	Antall innbyggere (Befolkning_juli)	Prevalens_juli pr. 1000	
N06BA02 - Dexamfetamin	2012	6 - 17 år	131	745 371	0,18	
		>18 år	1 342	3 930 306	0,34	
		Totalt	1 473	5 018 415	0,29	
	2013	6 - 17 år	100	746 890	0,13	
		>18 år	1 591	3 988 779	0,40	
		Totalt	1 691	5 080 148	0,33	
	2014	6 - 17 år	78	749 262	0,10	
		>18 år	1 807	4 045 127	0,45	
		Totalt	1 885	5 137 321	0,37	
	Kilde: Reseptregisteret, FHI, 21.08.2015					



Under følger Statens legemiddelverks beregninger på budsjettmessige konsekvenser ved innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for Attentin:

Omsetningstall fra Farmastat for 2014 viser at deksamfetamin tabletter (stort sett Metamina og Dexamfetamine) omsatte for cirka 14,2 millioner kroner (AIP). Omregnet til AUP blir omsetningen på cirka 25,2 millioner kroner. Statens legemiddelverk har sett på merkostnadene til behandling av ADHD med deksamfetamin ved innføring av Attentin. Søker har oppgitt at det er vanskelig å si noe eksakt om fordelingen mellom legemiddelalternativene, men dersom vi antar samme pakningsvolum, det vil si at Attentin ikke kommer i tillegg men erstatter bruken av Metamina og Dexamfetamine, får vi følgende tall:

Markedsandeler Attentin	0 %	25 %	50 %	75 %	100 %
Omsetning AUP	25 222 857	27 628 347	30 033 838	32 439 329	34 844 819
Merutgifter		2 405 491	4 810 981	7 216 472	9 621 963
Merutgifter (barn 6-17 år) (4,14 %)	-	99 587	199 174	298 761	398 349

Tall fra Reseptregisteret viser at om lag 1885 pasienter fikk deksamfetamin-holdige preparater i 2014, hvorav 78 (4,14 %) av pasientene var barn og ungdom i alderen 6-17 år. Dersom Attentin skulle overta hele markedet for deksamfetamin tabletter for barn og ungdom i alderen 6-17 år, vil dette føre til en merkostnad på cirka 398 349 kroner årlig.

Normalt tillater man ikke at legemidlet det søkes forhåndsgodkjent refusjon for har en høyere pris enn hos komparatoren(e) når refusjonssøknaden er basert på en kostnadsminimeringsanalyse. I en kostnadsminimeringsanalyse legges det til grunn lik effekt og bivirkningsprofil mellom virkestoffene, og analysen reduseres til en sammenligning av kostnader. Statens legemiddelverk anser likevel dette som akseptabelt da verdien

av å ha et alternativ med norsk markedsføringstillatelse (MT) er høy. I forbindelse med godkjenning av MT har legemiddelmyndigheter vurdert effekt, sikkerhet, kvalitet og produksjonsforhold. Dette er, i tillegg til godkjent norsk merking og pakningsvedlegg, forhold som vektlegges. Den noe høyere legemiddelkostnaden for Attentin medfører likevel ikke vesentlige merutgifter for folketrygden, og vil ikke overstige bagatellgrensen.

Legemiddelverket mener at det faglige kriteriet om at behandlingseffekten av legemidlet skal stå i et rimelig forhold til kostnadene ved bruk av legemidlet er oppfylt.



13.11.2015

15/07145-7

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Ashkan
Kourdalipour

side 7 av 8

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1a anses oppfylt. Legemidlet anses videre omfattet av blåreseptforskriften § 2. Vilkårene for å vurdere søknaden i henhold til legemiddelforskriften kapittel 14 anses derfor oppfylt.

Refusjonssøknaden oppfylder alle kravene i legemiddelforskriften § 14-5 til § 14-9 samt kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon i legemiddelforskriften § 14-10 til § 14-16.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemiddelet opp i refusjonslisten, jf § 14-4 i legemiddelforskriften.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 16-06-2015. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 54 dager.

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider:
www.legemiddelverket.no

Vi vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."



13.11.2015

15/07145-7

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Ashkan
Kourdalipour

side 8 av 8

Dokumentet er godkjent og sendt elektronisk

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Elisabeth Bryn(e.f.)
avdelingsdirektør

Kristin Svanqvist
seksjonssjef

Referanser:

1. Helsedirektoratet, *ADHD/hyperkinetisk forstyrrelse – nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging. Rett diagnose – individuell behandling*. 2014.
2. Norsk legemiddelhandbok. *Deksamfetamin/amfetamin*. 2015 [08.08.2015]; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/59153/?ids=59154#i59154>.
3. Statens legemiddelverk. *SPC*. 2015 [10.09.2015]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/11-8529.pdf?id=04032015152013.
4. Statens legemiddelverk. *Refusjonsrapport, Lisdeksamfetamin (Elvanse) til behandling av ADHD*. 2014 [10.09.2015]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2014-2013/Elvanse_ADHD_2014.pdf.
5. Statens legemiddelverk. *Preparatomtale (SPC) til Elvanse*. 2013 [08.07.2015]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/11-8762.pdf?id=28042015122000.
6. Statens legemiddelverk, *Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser* 2012.

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer