

Deres dato

Deres referanse

Vår dato
2006-11-30

Vår referanse
200610382-7

Seksjon/saksbehandler
LØ/LR/THH

Refusjonsrapport – metylfenidat (Concerta) til behandling av AD/HD

1. OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere metylfenidat (Concerta) for pliktmessig refusjon etter forskrift av 18. april 1997 nr. 330 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (blåreseptforskriften) § 9 pkt. 7 litra g.

Indikasjon: Behandling av hyperkinetisk forstyrrelse/Attention Deficit Hyperactivity Disorder (AD/HD) hos barn (over 6 år) og ungdom som en del av et behandlingsprogram når støttetiltak alene ikke er tilstrekkelig. Diagnosen må stilles i henhold til kriteriene i DSM-IV eller ICD-10, og bør bygge på fullstendig anamnese og evaluering av pasienten. Dette syndromet har ingen spesifikk etiologi, og det foreligger ikke én enkelt diagnostisk test. For å kunne stille riktig diagnose trenger man både medisinske og spesialpsykologiske, pedagogiske og sosialfaglige ressurser. Læringsevnen kan være svekket, men ikke nødvendigvis. Medikamentell behandling er ikke nødvendig for alle barn med dette syndromet. Behandling med Concerta er derfor ikke indisert hos alle pasienter med AD/HD, og beslutningen om å ta i bruk legemidlet må baseres på en svært grundig vurdering av kronisitet og alvorlighetsgrad av barnets symptomer sett i relasjon til dets alder.

Concerta skal bare brukes av pasienter med behov for effekt gjennom hele dagen. Et omfattende behandlingsprogram ved behandling av AD/HD bør innebære andre tiltak (av psykologisk, pedagogisk eller sosialfaglig art) for pasienter med denne forstyrrelsen. Sentralstimulerende midler bør ikke benyttes av pasienter som utviser sekundære symptomer i forhold til miljøfaktorer og/eller andre primære psykiatriske forstyrrelser, som f.eks. psykose. Adekvat pedagogisk tilrettelegging er nødvendig, og psykososiale tiltak kan ofte være til hjelp.

Bakgrunn: Attention-deficit/hyperactivity-disorder (AD/HD) forekommer hos om lag 5% av barn i skolealder. Kjernesymptomene ved AD/HD er hyperaktivitet, impulsivitet og konsentrasjonsproblemer. Årsaken er ikke kjent, men genetiske faktorer antas å være av betydning. Concerta er en depotformulering av metylfenidat med en virkning på AD/HD-symptomer som vedvarer i inntil 12 timer etter inntak. Ritalin kapsler med modifisert frisetting fikk innvilget refusjon i juni 2006.

Resultat: Statens legemiddelverk anser på bakgrunn av de dokumenterte faktorer at det er en sannsynlighetsovervekt for at en behandling med Concerta ikke er kostnadseffektiv behandling av barn og ungdom med AD/HD sammenlignet med Ritalin kapsler med

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

modifisert frisetting. Derimot er det sannsynlig at Concerta kan være en kostnadseffektiv behandling for pasienter som ikke kan bruke Ritalin kapsler med modifisert frisetting.

Samtidig er det en rekke usikkerhetsfaktorer angående ikkeverifiserte kostnader i denne saken. Dette medfører at Statens legemiddelverk velger å legge spesielt stor vekt på at behandlingen bør tilpasses individuelt.

Vedtak: Statens legemiddelverk ønsker at pasienter med behov for medikamentell behandling skal ha et bredt tilbud av legemidler. Statens legemiddelverk vedtar at Concerta (metylfenidat) innvilges refusjon etter § 9 pkt 7, bokstav g) med følgende vilkår: Refusjon omfatter kun behandling av:

1. Hyperkinetisk forstyrrelse/ attention deficit hyperactivity disorder (AD/HD) hos **barn og ungdom (fra 6 til om med 17 år)** som del av et behandlingsopplegg når støttetiltak alene ikke er tilstrekkelig.
2. Ved oppstart av behandling med langtidsvirkende metylfenidat, skal Ritalin kapsel med modifisert frisetting forsøkes først, og Concerta kan kun forskrives når pasienten ikke oppnår tilstrekkelig langtidsvirkende effekt med Ritalin kapsler med modifisert frisetting.
3. Concerta kan forskrives som 1.valg til barn og ungdom dersom tungtveiende medisinske grunner tilsier at Ritalin kapsler med modifisert frisetting ikke kan benyttes.
4. For barn og ungdom som benytter Concerta og har godkjent vedtak om pliktmessig dekning etter blåreseptforskriften § 10a, jf. § 9 punkt 7 kan legen forskrive Concerta direkte på blå resept.
5. Begrunnelse for bruk av Concerta skal dokumenteres i journal.

2. SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Janssen-Cilag AS Postboks 615 Skøyen 0214 OSLO	
Preparatnavn:	Concerta	
Virkestoff:	Metylfenidat	
Styrke:	18 mg, 36 mg og 54 mg	
ATC-nr:	N06B A04	
Indikasjon:	Behandling av hyperkinetisk forstyrrelse/Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) hos barn (over 6 år) og ungdom som en del av et behandlingsprogram når støttetiltak alene ikke er tilstrekkelig. For fullstendig indikasjon se oppsummering.	
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	2006-08-30
	Legemiddelverket ber om mer dokumentasjon:	2006-10-24
	Legemiddelverket mottar svar:	2006-11-10
	Vedtak fattet:	2006-11-15
	Omgjøring av vedtak med nye vilkår	2006-11-30
	Saksbehandlingstid: 62 dager	

3. INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Attention Deficit/hyperactivity-disorder (AD/HD) regnes som en nevrobiologisk utviklingsforstyrrelse med uttalt konsentrasjonssvikt, uro, rastløshet og impulsivitet. Symptomene gir seg til kjenne tidlig i barneårene og vedvarer ofte inn i ungdomsalderen og voksenlivet.¹

I Sosial- og helsedirektoratets veileder i diagnostikk og behandling av AD/HD regner man med at 3-5 % av barn i skolealder har forstyrrelser i tråd med kriteriene for AD/HD. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell opererer med 5%. Det er ca. 740 000 barn mellom 6 og 18 år i Norge.^{2,3} Dermed er det rimelig å anta at det er mellom 22 000 og 37 000 barn i denne aldersgruppen med AD/HD i Norge i dag. Flere gutter får diagnosen AD/HD enn jenter.¹

Årsaken til AD/HD er ikke kjent, men det er grunn til å anta at genetiske faktorer, psykososiale risikofaktorer og komplikasjoner i forbindelse med svangerskap og fødsel er av betydning.

Hos barn og unge merkes ofte problemene av foreldre og ansatte i barnehage eller skole. En utredning vil i de fleste tilfeller ta utgangspunkt i en vurdering gjort av en lege eller Pedagogisk-psykologisk tjeneste (PPT). Utredningen av barn og unge ved mistanke om AD/HD skal:

- Avklare om det foreligger grunnlag for å konkludere med diagnosen AD/HD, herunder også nødvendige differensialdiagnostiske vurderinger.
- Vurdere nivået innen ulike funksjonsområder med tanke på skolebaserte støttetiltak. Kartlegge om det foreligger komorbiditet av behandlingstrengende karakter.

Diagnostiseringen baserer seg på vurdering av adferd over tid i ulike situasjoner. Fastsettelsen av diagnosen vil basere seg på en samlet klinisk vurdering som inkluderer klinisk diagnostisk intervju, medisinsk undersøkelse og spørreskjemaer fylt ut av pasient, foreldre og andre. Psykologisk/nevropsykologisk og pedagogisk testing og utredning foretas der det er behov for dette. Andre indiserte undersøkelser gjøres dersom det er behov for å kartlegge differensialdiagnoser. I praktisk diagnostikk benytter man to diagnosesystemer i Norge: International Classification of Diseases version 10 (ICD-10) og Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 4 (DSM-IV). For begge diagnosesystemene kreves det debut før 7 år.¹

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Behandlingens mål er å redusere symptomene, bedre funksjonen i hverdagen og forhindre/begrense utvikling av tilleggsproblemer. Dette vil som regel være omfattende og innebære at spesialpedagogiske, psykologiske/psykiatriske, medisinske og psykososiale tiltak iverksettes samtidig. Tiltak rettet mot hjem og skole er en viktig del av behandlingsopplegget.

Legemiddelbehandling er følgelig kun en del av behandlingen og igangsettes når pasienten har så omfattende symptomer at det medfører vesentlig funksjonsnedsettelse. Tabell 1 gir en oversikt over de legemidlene som er tilgjengelige i Norge til behandling av AD/HD.

Tabell 1. Legemidler med indikasjon Hyperkinetisk forstyrrelse/AD/HD i Norge.

	Virkestoff	Virketid	Dosering
Sentralstimulerende			
Concerta	metylfenidat	Lang virketid (inntil 12 timer)	1 gang daglig
Ritalin kapsel med modifisert frisetting	metylfenidat	Lang virketid (inntil 8 timer)	1 gang daglig
Ritalin tablett	metylfenidat	Kort virketid	2-4 ganger daglig
Equasym	metylfenidat	Kort virketid	2-4 ganger daglig
Dexedrin*	deksamfetamin	Kort virketid	2-3 ganger daglig
Metamina*	deksamfetamin	Kort virketid	2-3 ganger daglig
Racemisk amfetamin NAF	racemisk amfetamin	Kort virketid	2-3 ganger daglig
Sympatomimetika			
Strattera	atomoksetin	-	1-2 ganger daglig

* Preparatene har ikke markedsføringstillatelse i Norge. Kan kun fås på godkjenningstiltak.

De sentralstimulerende midlene metylfenidat og amfetamin er svært like når det gjelder effekter og bivirkninger. Disse legemidlene virker direkte på de vanligste symptomene ved AD/HD – konsentrasjonsproblemer, hyperaktivitet og impulsivitet. Virkningsmekanismen for metylfenidat antas å være blokkering av reopptak av dopamin og noradrenalin presynaptisk. Den sentralstimulerende effekten av amfetamin antas å skyldes en økning av dopamin, men legemidlet har også effekter på noradrenalin og serotoninnivået. Sentralstimulerende midler kan gi bivirkninger som nedsatt appetitt, magesmerter, hodepine, mild hypertensjon, senket stemningsleie, forverring av angst, økte tics (nervøse trekninger), søvnvansker og irritabilitet.

Disse midlene utleveres kun etter resept fra lege med generell eller spesiell rekvireringsrett fra fylkesmannen til å forskrive sentralstimulerende midler.

Forbruket av sentralstimulerende legemidler benyttet til behandling av AD/HD har økt vesentlig i de senere år, så vel i Norge som i andre vestlige land. Fra 1996 til 2005 økte forbruket fra 0,3 til 3,7 definerte døgndoser (DDD) per 1000 innbyggere per døgn.³ Både fagmiljø og behandlingsretningslinjer¹ indikerer at det i hovedsak er antall pasienter som øker og ikke dose-ene.

Metylfenidat finnes i både korttids- og langtidsvirkende formuleringer, som vist i tabell 1. Korttidsvirkende metylfenidat har en virketid på omtrent 4 timer og må tas 2-4 ganger daglig. Et av problemene med de korttidsvirkende metylfenidat preparatene har vært manglende etterlevelse (compliance). Flere kliniske studier viser en pasientetterlevelse på 60 % ved behandling med korttidsvirkende metylfenidat.^{4,5} Flere faktorer kan forklare den manglende etterlevelsen. Skoleelever som bruker korttidsvirkende metylfenidat må ta minst en tablett i løpet av skoledagen og det er flere problemer knyttet til dette. En ansatt ved skolen må administrere medisinen med det ansvar og merarbeid dette medfører. Preparatets sentralstimulerende effekt gir fare for videresalg og misbruk og forutsetter sikker oppbevaring og utlevering. Medisinering i skolesammenheng kan i tillegg virke stigmatiserende og føre til vegring hos eleven. Dårligere etterlevelse kan også skyldes at AD/HD pasienten ikke husker å ta en ny dose metylfenidat etter skoleslutt.

Atomoksetin ble markedsført i Norge i april 2005. Det er klassifisert som et sentralt virkende sympatomimetikum, men virker ikke sentralstimulerende. Atomoksetin er godkjent til behandling av AD/HD hos barn over seks år og ungdom som del av et omfattende behandlingsprogram.

4 BEHANDLING MED METYLFENIDAT (CONCERTA)

Concerta er en langtidsvirkende formulering av metylfenidat og har indikasjonen: "Behandling av hyperkinetisk forstyrrelse/«Attention deficit hyperactivity disorder» (AD/HD) hos barn (over 6 år) og ungdom som en del av et behandlingsprogram når støttetiltak alene ikke er tilstrekkelig. Diagnosen må stilles i hht. kriteriene i DSM-IV eller ICD-10, og bør bygge på fullstendig anamnese og evaluering av pasienten. Dette syndromet har ingen spesi- fikk etiologi, og det foreligger ikke én enkelt diagnostisk test. For å kunne stille riktig diagno-

se trenger en både medisinske og spesialpsykologiske, pedagogiske og sosialfaglige ressurser. Læringsevnen kan være svekket, men ikke nødvendigvis. Medikamentell behandling er ikke nødvendig for alle barn med dette syndromet. Behandling med metylfenidat er derfor ikke indisert hos alle pasienter med ADHD, og beslutningen om å ta i bruk legemidlet må baseres på en svært grundig vurdering av kronisitet og alvorlighetsgrad av barnets symptomer sett i relasjon til dets alder. Skal bare brukes av pasienter med behov for effekt gjennom hele dagen. Et omfattende behandlingsprogram ved behandling av ADHD bør innebære andre tiltak (av psykologisk, pedagogisk eller sosialfaglig art) for pasienter med denne forstyrrelsen. Sentralstimulerende midler bør ikke benyttes av pasienter som utviser sekundære symptomer i forhold til miljøfaktorer og/eller andre primære psykiatriske forstyrrelser, som f.eks. psykose. Adekvat pedagogisk tilrettelegging er nødvendig, og psykososiale tiltak kan ofte være til hjelp.”

Metylfenidat er en mild CNS-stimulant. Virkningsmekanismen ved AD/HD er ikke kjent. Man antar at metylfenidat blokkerer gjenopptaket av noradrenalin og dopamin presynaptisk, og dermed øker konsentrasjonen av disse monoaminene i det ekstraneuronale rom.

Concerta doseres en gang daglig om morgenen. Effekten vedvarer i inntil 12 timer etter inntak. Depottabletten består av tre lag, et ytre og to indre. Etter peroral administrering vil overtrekket på tablettens løses opp og plasmakonsentrasjonen når sitt første maksimum 1-2 timer etter inntak. De to indre lagene frigjøres deretter gradvis de neste timene ved en osmotisk drevet prosess.

Minst én bivirkning ble rapportert av 62 % av pasientene i kliniske studier med Concerta (n=469). De vanligst rapporterte bivirkningene var hodepine (26 %), nedsatt appetitt (14 %), søvnløshet (14 %) og magesmerter (12 %). Andre vanlige bivirkninger er forverret AD/HD, asteni (muskelsvakhet), hypertensjon, kvalme og/eller oppkast, vekttap, dyspepsi, svimmelhet, søvnighet, rykninger (tics), angst, depresjon, følelsesmessig labilitet, fiendtlighet, nervøsitet og hudutslett.⁶

4.1 Oppsummering av medisinske nøkkeldata

Flere studier har vist at metylfenidat reduserer symptomene hyperaktivitet, impulsivitet og konsentrasjonsproblemer. Wolraich et al⁷ og Pelham et al⁵ har sammenlignet effekten av Concerta dosert en gang daglig med korttidsvirkende metylfenidat dosert tre ganger daglig og placebo. Resultatene fra begge studiene viste en signifikant forbedring i form av mindre AD/HD-symptomer hos gruppene som ble behandlet med Concerta eller korttidsvirkende metylfenidat sammenlignet med gruppen som fikk placebo. Det var ingen signifikant forskjell mellom Concerta tatt en gang daglig og korttidsvirkende metylfenidat tatt tre ganger daglig.

Markowitz et al⁸ og Lopez et al⁹ har gjort studier som sammenligner Concerta og Ritalin kapsel med modifisert frisetting. Tabell 2 oppsummerer noen resultater fra disse studiene. Begge disse studiene er av kort varighet og inkluderer et begrenset antall pasienter.

Både Markowitz et al⁸ og Lopez et al⁹ viser at frigjøringen av metylfenidat er forskjellig i de to langtidsvirkende formuleringene. Ritalin kapsel med modifisert frisetting viser en raskere frigjøring av metylfenidat og en raskere innsettende effekt enn Concerta. I studien til Lopez et al hadde begge metylfenidatalternativene bedre effekt enn placebo. Ritalin kapsel med modifisert frisetting hadde en bedre effekt enn Concerta på alle målinger for tiden mellom 0,5 og 4 timer etter dosering. Concerta hadde den beste effekten på målingene gjort 8 timer etter dosering. En svakhet ved dette studiet er at sammenligningen gjøres over en periode på 8 timer, tilsvarende virketiden til Ritalin kapsel med modifisert frisetting. Concerta har vist å gi symp-tomkontroll i ytterligere 2-4 timer.

Det finnes ingen studier som sammenligner effekten av Concerta og Ritalin kapsel med modifisert frisetting over en periode på 12 timer, tilsvarende virketiden til Concerta.

Tabell 2. Oversikt over studier som sammenligner Concerta og Ritalin kapsel med modifisert frisetting

Studie	N	Tid	Design	Resultat
Markowitz et al (2003)	20	24 timer	[Ritalin kapsel med modifisert frisetting 20 mg] vs [Concerta 18 mg] Biotilgjengelighetsstudie Friske, frivillige voksne Randomisert Åpen Crossover	<u>1. plasmakonsentrasjonstopp/platå:</u> Concerta: 3,4 µg/L etter 3,3 timer Ritalin: 7 µg/L etter 2,1 timer <u>2. plasmakonsentrasjonstopp/platå:</u> Concerta: 5,9 µg/L etter 6 timer Ritalin: 9,3 µg/L etter 5,6 timer
Lopez et al (2003)	36	10 uker	[Ritalin kapsel med modifisert frisetting 20 mg] vs. [Concerta 18 mg] vs. [Concerta 36 mg] vs. [Placebo] Effektstudie Barn 6-12 år med AD/HD som er stabilisert på metylfenidat 2x10mg Randomisert Enkeltblindet Crossover 8 timers simulert skoledag	<u>SKAMP</u> <u>AUC₍₀₋₄₎</u> <u>AUC₍₀₋₈₎</u> Ritalin -2,05 -3,58 Concerta 18 mg -0,78 -1,70 Concerta 36 mg -1,01 -2,22 Placebo 1,09 3,28 <u>Mattetest</u> <u>AUC₍₀₋₄₎</u> <u>AUC₍₀₋₈₎</u> Ritalin 104,07 183 Concerta 18 mg 45,44 100 Concerta 36 mg 58,55 117 Placebo -40,6 -124,7

SKAMP (Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn og Pelham): AD/HD vurderingsskala til å beskrive adferd og oppmerksomhet i en klasseromsetting. AUC < 0: forbedring, AUC > 0: forverring.

AUC₍₀₋₄₎ og **AUC₍₀₋₈₎**: arealet under kurven for tidsrommet 0-4 timer og 0-8 timer etter inntak av medisin. AUC er beregnet fra en kurve over gjennomsnittsforandring fra baseline, gjelder både SKAMP-score (kombinert) og antall korrekte svar på mattetest.

5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV METYLFENIDAT (CONCERTA)

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Refusjonssøker henviser i sin søknad til Statens legemiddelverks beslutning om å innvilge refusjon for Ritalin kapsler med modifisert frisetting på bakgrunn av en kostnadsminimeringsanalyse. En slik analyse krever at sammenligningsalternativene har tilsvarende effekt. Refusjonssøker er uenig i denne fremstillingen og fremhever at Concerta virker over en lengre tidsperiode (12 timer) enn Ritalin kapsler med modifisert frisetting (8 timer). Dette er hovedargumentet til refusjonssøker. Enkelte pasienter som bruker Ritalin kapsler med modifisert frisetting hevdes å måtte ta Ritalin tabletter i tillegg om ettermiddagen for å opprettholde tilstrekkelig virkning gjennom hele dagen. Et slikt scenario, hevder refusjonssøker, vil påvirke behandlingens kostnadseffektivitetsratio og dermed kunne oppveie den høyere medikamentelle kostnad en behandling med Concerta medfører.

5.2 Kostnader

Refusjonssøker benytter i all hovedsak de rent medikamentelle kostnadene i sin legemiddeløkonomiske analyse. Riktignok påpekes en ikkeverifisert kostnad på 21 NOK per pasient ved administrasjon av medisin på skolen eller SFO, men denne kostnaden kan ikke Legemiddelverket ta nevneverdig hensyn til på grunn av manglende dokumentasjon. Refusjonssøker hevder at Legemiddelverket ikke er kritisk til denne kostnaden i refusjonsrapporten som omhandler Ritalin kapsler med modifisert frisetting. Dette medfører ikke riktighet ettersom denne kostnaden ikke ble tatt hensyn til i den omtalte refusjonsrapporten.

5.2.1 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingalternativer

Concerta har vært på markedet med en individuell refusjonsordning siden 2003, og det er sannsynlig at salget har stabilisert seg med hensyn på dosering. Tabell 3 viser salgsfordelingen (antallet enheter solgt) siste 12 måneder med tilhørende vektet pris.

Tabell 3: salgsfordeling med vektet pris for Concerta

Styrke	Antall enh. solgt sep 05 – aug 06	Andel av totalen	Enhetspris	Vektet pris
18 mg	22 991	20%	15,61	3,12
36 mg	61 202	53%	20,51	10,93
54 mg	30 683	27%	25,96	6,94
Totalt	114 876	100%		20,99

Ved å ta utgangspunkt i antall enheter solgt de siste 12 måneder, oppnås et estimat på salgsfordelingen av de ulike styrker. I kombinasjon med enhetsprisen fås dermed en vektet pris som representerer en "gjennomsnittskostnad" per enhet solgt av metylfenidat (Concerta). Den vektete prisen er 20,99 NOK per enhet.

Ritalin kapsler med modifisert frisetting har vært på markedet i for kort tid til at en finner en tilsvarende dekkende salgsstatistikk. Vektet pris for Ritalin kapsler med modifisert frisetting er derfor beregnet ved å benytte salgsfordelingen for Concerta, da Legemiddelverket anser at

denne tilnæringsmåten gir det beste estimatet med den kunnskapen vi har i dag. Det er imidlertid grunn til å tro at Ritalin kapsler med modifisert frisetting vil benyttes i noe lavere doser enn Concerta, siden virkestoffet frisettes over en kortere tidsperiode. En salgsandel på 20% for den laveste styrken er trolig et lavt estimat og gjør at den vektete prisen for Ritalin kapsler med modifisert frisetting sannsynligvis er høyt estimert.

Tabell 4: Estimert salgsfordeling med vektet pris for Ritalin kapsler med modifisert frisetting

Styrke	Andel av totalen	Enhetspris	Vektet pris
20 mg	20%	13,45	2,69
30 mg	53%	16,79	8,95
40 mg	27%	24,04	6,42
Totalt	100%		18,06

Tabell 4 viser at Ritalin kapsler med modifisert frisetting har en vektet "gjennomsnittskostnad" per enhet på 18,06 NOK. Dersom dette gir et representativt kostnadsbilde, vil Concerta koste 2,93 NOK eller 16 % mer enn sammenligningsalternativet.

Refusjonsspris

Refusjonssøker valgte å søke om en refusjonspris som ligger lavere enn den oppgitte vektete maksimalprisen under forutsetning om samme refusjonsvilkår som Ritalin kapsler med modifisert frisetting. Ettersom kostnadsforskjellen og kostnadseffektivitetsratioen fortsatt er i disfavør Concerta, kan ikke Legemiddelverket godta en slik forutsetning. Legemiddelverket ser dermed bort fra den vektete refusjonsprisen.

Kostnadseffektivitetsratio

En kostnadseffektivitetsratio avhenger av en rekke faktorer. De medikamentelle kostnadene i denne saken er av stor betydning for ratioen ettersom søker i all vesentlighet støtter seg på disse. Refusjonssøkers hovedargument tar utgangspunkt i at Concerta har en lengre virkningstid enn Ritalin kapsler med modifisert frisetting.^{4,5} Dette vil medføre at pasienter med behov for effekt gjennom hele dagen må ta en Ritalin tablett i tillegg til en Ritalin kapsel med modifisert frisetting for å oppnå samme virkningstid som Concerta. Kostnadseffektivitetsratioen vil endres som en følge av dette ettersom tilleggsbehandling medfører økte kostnader. I tabell 5 legges dette argumentet frem.

Tabell 5: Estimert vektet pris ved 12-timers behov (Ritalin kapsel med modifisert frisetting + tabletter)

Styrke kapsel	Styrke tablett	Andel av totalen	Enhetspris kapsel	Enhetspris tablett	Vektet pris kapsel	Vektet pris tablett	Vektet pris totalt
20 mg	10 mg	20%	13,45	1,90	2,69	0,38	3,06
30 mg	10 mg	53%	16,79	1,90	8,95	1,01	9,94
40 mg	10 mg	27%	24,04	1,90	6,42	0,51	6,92
Totalt		100%			18,06	1,90	19,96

Tabellen viser at de totale vektete *medikamentelle kostnadene* ved en tilleggsbehandling for Ritalin kapsel med modifisert frisetting blir 19,96 NOK per dag. Dette er noe lavere enn hva tabell 3 viste ved en behandling med Concerta. Tabellen bygger på refusjonssøkers argumentasjon og antagelser. I denne sammenheng er det viktig å få frem at vektet pris totalt i tabellen er under forutsetning av at **alle pasienter** trenger 10 mg Ritalin tabletter i tillegg til Ritalin kapsler med modifisert frisetting. Etersom Ritalin kapsler med modifisert frisetting er en relativ ny behandling finnes det ikke statistikk over det faktiske antallet dette vil kunne gjelde for, men det er høyst usannsynlig at dette gjelder alle pasienter.. Prisforskjellen mellom Concerta (tabell 3) og Ritalin (tabell 5) på NOK 1,03 er dermed et konservativt estimat

Det er derimot sannsynlig at **enkelte pasienter** trenger lengre virkningstid enn hva Ritalin kapsler med modifisert frisetting kan gi dem. For disse pasientene vil *de totale kostnadene* være høyere enn de rent medikamentelle på grunn av økte direkte- og indirekte kostnader. Barn mellom 6 og 12 år som har behov for en ekstra tablett om ettermiddagen, må i noen tilfeller ha hjelp i regi av SFO eller en lærer på skolen. Dette vil høyst sannsynlig medføre økte kostnader, men det er ikke dokumentert at dette vil medføre en ekstra kostnad per barn på 21 NOK slik refusjonssøker hevder. I tillegg kan en tenke seg at elever som tar en tablett foran medelever vil føle seg stigmatisert. Denne følelsen er også en kostnad i denne sammenheng (uhåndgripelig kostnad), men som vanskelig kan måles uten bruk av MAU- instrumenter for å avdekke QALYs eller livskvalitetsvekter. Dette er verken gjort av Novartis eller av Janssen-Cilag. Legemiddelverket vil påpeke at ingen av disse kostnadene kan gis for mye vekt grunnet manglende verifisering. Legemiddelverket må holde seg til fakta, og så lenge det ikke finnes dokumentasjon eller en probabelistisk sannsynlighetsvurdering på tilleggskostnadene kan de ikke tas med i kostnadseffektivitetsvurderingen. Med andre ord, selv om ikke kostnadene i seg selv nødvendigvis er urimelige er det problematisk at de ikke er dokumentert.

På den annen side har flere spesialister påpekt at enkelte pasienter har behov for å ta en Ritalin tablett i tillegg til Concerta om morgenen for å få en raskere innsettende effekt. I følge tall fra Reseptregisteret gjelder dette for om lag 17% av pasientene som bruker Concerta. Ved å ta med i beregningen at 17% av pasientene får en Ritalin tablett (utgjør 0,32 NOK) i tillegg til Concerta, fås en vektet pris på 21,31 NOK for behandling med Concerta.

Tabell 6: Estimert vektet pris ved behov for raskt innsettende effekt (Concerta + Ritalin tabletter).

Styrke Concerta	Styrke tablett	Andel av totalen	Enhetspris Concerta	Enhetspris tablett	Vektet pris Concerta	Vektet pris tablett	Vektet pris totalt
18 mg	10 mg	20%	15,61		3,12		3,12
36 mg	10 mg	53%	20,51		10,93		10,93
54 mg	10 mg	27%	25,96		6,94		6,94
Totalt	10 mg	100%		1,90	20,99	0,32	21,31

Ved å sammenligne vektet pris totalt i tabell 5 og 6 ser man at Concerta er 6,8% (1,35 NOK) dyrere enn Ritalin kapsler med modifisert frisetting, gitt forutsetningen om at 100% av pasientene på Ritalin kapsler med modifisert frisetting også bruker Ritalin tabletter. Det er viktig å påpeke at dette resultatet avhenger sterkt av denne forutsetningen. Dersom andelen pasienter som både bruker Concerta og Ritalin tabletter holdes fast på 17%, mens andelen som både bruker Ritalin kapsler med modifisert frisetting og Ritalin tabletter varieres mellom 10% og 100% fås resultatene oppgitt i tabell 7.

Tabell 7: Merkostnad ved Concerta versus Ritalin kapsel med modifisert frisetting.

Preparat	Vektet pris per døgn	Merkostnad ved Concerta versus Ritalin	
		NOK	%
Concerta + 17% på Ritalin tabletter	21,31		
Ritalin kapsler + 10% på Ritalin tabletter	18,25	3,06	16,8
Ritalin kapsler + 60% på Ritalin tabletter	19,20	2,11	11,0
Ritalin kapsler + 100% på Ritalin tabletter	19,96	1,35	6,8

Tabellen viser at selv om alle pasienter som bruker Ritalin kapsler med modifisert frisetting også tar Ritalin tabletter, er en behandling med Concerta sannsynligvis dyrere.

5.3 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Legemiddelverket anser at manglende dokumentasjon angående andre kostnader enn de rent medikamentelle, innebærer at det i en kostnadseffektivitetssammenheng kun blir et spørsmål om sistnevnte. Tall fra Reseptregisteret gir en god indikasjon på faktisk forbruk av Ritalin tabletter i tillegg til Concerta. Tabell 7 oppsummerer dermed den legemiddeløkonomiske modellen i denne søknaden. Selv om det forutsettes at 100% av pasientene på Ritalin kapsler med modifisert frisetting også tar en Ritalin tablett, er ikke Concerta sannsynligvis en kostnadseffektiv behandling. Legemiddelverket anser ikke denne forutsetningen som svært sannsynlig. Dette innebærer at Concerta ikke er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med Ritalin kapsler med modifisert frisetting.

Legemiddelverket ser derimot nødvendigheten av et bredt tilbud til pasienter som har behov for medikamentell behandling ved AD/HD. Dosering én gang daglig er hensiktsmessig for pasient, pårørende og skole, hindrer unødige stigmatisering og reduserer problemet med manglende etterlevelse. Legemiddelverket ønsker derfor å gi pasientene mulighet for en individuelt tilpasset behandling ved å innvilge refusjon for Concerta. Grunnet manglende kostnadseffektivitet er det naturlig at pasienter skal ha prøvd Ritalin kapsler med modifisert frisetting først.

6 KONKLUSJON

Etter en samlet vurdering mener Statens legemiddelverk at det er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med Concerta ikke er en kostnadseffektiv behandling av barn og ungdom med AD/HD sammenlignet med Ritalin kapsler med modifisert frisetting. Derimot er det sannsynlig at Concerta kan være en kostnadseffektiv behandling for pasienter som ikke kan bruke Ritalin kapsler med modifisert frisetting.

Statens legemiddelverk ønsker derimot at pasienter med behov for medikamentell behandling skal ha et bredt tilbud av legemidler. Statens legemiddelverk vedtar at Concerta (metylfenidat) innvilges refusjon etter § 9 pkt 7, bokstav g) for indikasjonen behandling av:

Hyperkinetisk forstyrrelse/Attention deficit hyperactivity disorder hos barn og ungdom (6-17 år) som del av et behandlingsprogram når støttetiltak alene ikke er tilstrekkelig.

Med følgende refusjonsvilkår:

Refusjon omfatter kun behandling av:

1. Hyperkinetisk forstyrrelse/ attention deficit hyperactivity disorder (AD/HD) hos **barn og ungdom (fra 6 til om med 17 år)** som del av et behandlingsopplegg når støttetiltak alene ikke er tilstrekkelig.
2. Ved oppstart av behandling med langtidsvirkende metylfenidat, skal Ritalin kapsel med modifisert frisetting forsøkes først, og Concerta kan kun forskrives når pasienten ikke oppnår tilstrekkelig langtidsvirkende effekt med Ritalin kapsler med modifisert frisetting.
3. Concerta kan forskrives som 1.valg til barn og ungdom dersom tungtveiende medisinske grunner tilsier at Ritalin kapsler med modifisert frisetting ikke kan benyttes.
4. For barn og ungdom som benytter Concerta og har godkjent vedtak om pliktmessig dekning etter blåreseptforskriften § 10a, jf. § 9 punkt 7 kan legen forskrive Concerta direkte på blå resept.
5. Begrunnelse for bruk av Concerta skal dokumenteres i journal.

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket.

Statens legemiddelverk, 2006-11-30

Erik Hviding
seksjonssjef

Kirsti Hjelme
rådgiver

Thomas Hansen
rådgiver

¹ Sosial- og helsedirektoratet (2005): Veileder I diagnostikk og behandling av AD/HD. Diagnostikk og behandling av hyperkinetisk forstyrrelse/attention deficit hyperactivity disorder (AD/HD) hos barn, ungdom og voksne.

² SSBs befolkningsstatistikk

http://www.ssb.no/emner/02/barn_og_unge/2006/tabeller/befolkning/bef0000.html

³ Nasjonalt folkehelseinstitutt (2006), Legemidler, nyheter "Over 11 000 barn og unge behandles med ADHD-medisiner",

http://www.fhi.no/eway/default0.asp?pid=223&oid=0&e=0&trg=Area_4686&MainArea_4320=4657&ContentArea_4657=4686:::adhd&Area_4686=4336:56838::0:4540:2:4320;4657;4686:::10:0:0

⁴ Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR: The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990; 150:1881-1884

⁵ Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, Williams A et al: Once-a-Day Concerta Methylphenidate versus Three-Times-Daily Methylphenidate in Laboratory and Natural Settings, *Pediatrics*, Vol. 107, No. 6, June 2001: e105

⁶ Preparatomtale (SPC) Concerta: www.legemiddelverket.no/spc

⁷ Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J et al: Randomized, Controlled Trial of OROS Methylphenidate Once a Day in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *Pediatrics*, Vol. 108, No. 4, October 2001: 883-892

⁸ Markowitz JS, Straughn AB, Patrick KS, DeVane CL et al: Pharmacokinetics of Methylphenidate After Oral Administration of Two Modified-Release Formulations in Healthy Adults, *Clinical Pharmacokinetics* 2003; 42 (4): 393-401

⁹ Lopez F, Silva R, Pestreich L, Muniz R: Comparative Efficacy of Two Once Daily Methylphenidate Formulations (Ritalin LA and Concerta) and Placebo in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder Across the School Day, *Pediatric Drugs* 2003; 5 (8):545-555