

Refusjonsrapport

Lisdeksamfetamin (Elvanse) til
behandling av ADHD.

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

12-06-2014

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere, men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18). Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for lisdexamfetamin (Elvanse) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Elvanse er indisert som del av et omfattende behandlingsprogram hos barn fra og med 6 år med hyperkinetiske forstyrrelser (ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder) når respons på tidligere metylfenidatbehandling ikke anses som klinisk tilstrekkelig.

Behandlingen skal gjøres under tilsyn av en spesialist innen atferdsforstyrrelser hos barn og/eller ungdom. Diagnosen skal stilles i henhold til DSM-IV-kriteriene eller retningslinjene i ICD-10, og bør være basert på fullstendig anamnese og evaluering av pasienten. Diagnosen kan ikke stilles bare på grunnlag av ett eller flere symptomer. Den spesifikke etiologien til dette syndromet er ukjent, og det finnes ingen enkeltstående diagnostisk test. For å kunne stille en adekvat diagnose, må det brukes medisinske og spesialiserte psykologiske, pedagogiske og sosiale ressurser. Et omfattende behandlingsprogram omfatter vanligvis psykologiske, opplærings- og sosiale tiltak, i tillegg til farmakoterapi. Målet er å stabilisere barn med et atferdssyndrom som kjennetegnes ved symptomer som kan omfatte en kronisk sykdomshistorie med konsentrasjonssvikt, distraherbarhet, følelsesmessig ustabilitet, impulsivitet, moderat til alvorlig hyperaktivitet, mindre nevrologiske tegn og EEG-avvik. Evne til læring kan være svekket, men ikke nødvendigvis.

Elvanse er ikke indisert hos alle barn med ADHD, og en avgjørelse om bruk av legemidlet må være basert på en svært grundig vurdering av symptomenes alvorlighetsgrad og kronisitet i forhold til barnets alder samt potensiale for misbruk, feil bruk eller avvikende bruk. Riktig tilrettelegging av opplæring er essensielt, og psykososial intervensjon er vanligvis nødvendig. Elvanse bør alltid brukes på denne måten i henhold til godkjent indikasjon.

Bakgrunn:

Lisdexamfetamin er et inaktivt prodrug som omdannes til sentralstimulerende dexamfetamin av røde blodceller. Det er vist at lisdexamfetamin gir en klinisk relevant symptomkontroll og funksjonell forbedring hos barn med ADHD. En komparativ studie konkluderer med at lisdexamfetamin gir raskere respons og høyere responsrate enn atomoksetin hos barn som ikke har hatt tilstrekkelig respons på metylfenidatbehandling.

Refusjonssøker har gjort en kostnad-per-QALY analyse (CUA) med atomoksetin som komparator. Resultatene som er levert, og våre egne supplerende analyser, viser at

lisdeksamfetamin er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med atomoksetin. Kostnadene for lisdeksamfetamin er høyere enn for atomoksetin, men dette oppveies av at lisdeksamfetamin gir noe bedre helsenytt enn atomoksetin.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at lisdeksamfetamin (Elvanse) innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 01-07-2014 med følgende refusjonsinformasjon:

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	Hyperkinetiske forstyrrelser	163

Vilkår:

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

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 ADHD	7
1.2 BEHANDLING	8
1.2.1 Behandling med lisdeksamfetamin (Elvanse)	9
1.2.2 Behandling med komparator (atomoksetin/Strattera)	10
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR LISDEKSAMFETAMIN (ELVANSE)	10
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	10
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO).....	12
2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen.....	13
2.2.3 Oppsummering	14
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV LISDEKSAMFETAMIN (ELVANSE)	14
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	14
3.1.1 Analyseperspektiv	15
3.1.2 Pasientpopulasjonen.....	15
3.1.3 Intervensjon	15
3.1.4 Komparator	15
3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)	15
3.1.6 Kostnader (input data).....	17
3.2 RESULTATER	18
3.2.1 Effekt/helsenytt/QALYs	18
3.2.2 Kostnader	18
3.2.3 Kostnadseffektivitet.....	18
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER	19
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	20
3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO	20
3.4.2 Modellstruktur	20
3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen.....	21
3.4.4 Kostnadsdata	22
3.4.5 Resultater av analysen.....	23
3.4.6 Sensitivitetsberegninger.....	23
3.5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER	24
3.6 OPPSUMMERING.....	24
4 DISKUSJON	24
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	24
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	25
6 KONKLUSJON	28
REFERANSER	29

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Shire Human Genetic Therapies AB

Preparat: Elvanse
Virkestoff: Lisdeksamfetamin (LDX)
Indikasjon: Elvanse er indisert som del av et omfattende behandlingsprogram hos barn fra og med 6 år med hyperkinetiske forstyrrelser (ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder) når respons på tidligere metylfenidatbehandling ikke anses som klinisk tilstrekkelig.

ATC-nr: N06BA12

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 17-09-2014
Saksbehandling startet: 24-09-2014
Opphold i saksbehandlingen: 86 dager
Vedtak fattet: 12-06-2014
Saksbehandlingstid: 175 dager

1 BAKGRUNN

1.1 ADHD

Helsedirektoratet utarbeidet i 2005 en veileder for diagnostisering og behandling av ADHD, med en revidert versjon i oktober 2007 (1). Arbeidet med en ny revisjon er i gang.

ADHD regnes som en nevrobiologisk utviklingsforstyrrelse med uttalt konsentrasjonssvikt, uro, rastløshet og impulsivitet. Dette 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 er det vanlig å regne med at 3 – 5 prosent av barn i skolealder har forstyrrelser i tråd med kriteriene for ADHD. Flere gutter får diagnosen enn jenter.

Genetiske faktorer er av betydning for utvikling av ADHD. Undersøkelser har også vist at komplikasjoner i forbindelse med svangerskap og fødsel gir en økt risiko for utvikling av ADHD. Videre vil psykososiale risikofaktorer ha innvirkning på hvordan tilstanden utvikler seg.

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. I praktisk diagnostikk brukes i Norge to diagnosesystemer: ICD-10 og DSM-IV-TR. Diagnostisering av ADHD baserer seg på vurdering av atferd over tid og i ulike situasjoner som er av en slik art at det medfører dysfunksjon i hverdagen.

Kvantitativ beregning av alvorlighet

Med hensyn til det faglige kriteriet om kostnadseffektivitet i legemiddelforskriften, kan det være interessant å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgraden av ADHD. Vi utfører derfor en beregning av alvorlighetsgraden av sykdommen i forhold til standard behandling av sykdommen.

I 2012 ble det utgitt en masteroppgave basert på en gjennomgang av Legemiddelverkets refusjonsbeslutninger der man så på om det var mulig å karakterisere alvorlighetsgraden av sykdommene og helsetilstandene som legemidlene var rettet mot (2). Beregninger tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i udiskonterte QALYs som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen).

Absolutt prognosetap tilsvarende forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling, dvs. med komparatorbehandling. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt

utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Gjennomsnittsalderen for barn med ADHD mellom 6 og 18 år vil være 12 år. I søknaden er det ikke kjørt en livstidsmodell, men en analyse over 1 år. Vi måtte derfor utlede tallene for livstid selv. Vi hentet QALE fra Arnebergs tabell (fra 12 år og ut livet), og nivået på prognosen er derfor allerede justert ned, slik at det implisitt blir samme QALY-skala for beregning av QALE og prognose (fra 12 år og ut livet). Vi benyttet QALY for behandling med komparator på 0,808 fra søkers helseøkonomiske analyse. Beregningen av absolutt- og relativt prognosetap er oppsummert i Tabell 1.

Tabell 1 Alvorlighetsgrad

Forventet QALE for en 12-åring	56,21
Antall mistede QALYs ved ADHD (absolutt prognosetap)	10,79
Mistet i prosent pga. sykdom (relativt prognosetap)	19 %

Beregningene over er usikre, men indikerer at ADHD for barn er alvorlig med dagens standardbehandling.

Legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til behandling av alvorlig sykdom er oppfylt.

1.2 Behandling

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.

Tillegg av legemiddel i behandlingen 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, 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, og langtidsvirkende metylfenidat en gang daglig. De hyppigst rapporterte bivirkningene er nedsatt appetitt, vekttap, søvnløshet og hodepine. Hjerterbank og lett forhøyet puls og blodtrykk er vanlige bivirkninger.

Atomoksetin er klassifisert som et sentralt virkende sympatikomimetikum, men virker ikke sentralstimulerende. For mer informasjon om atomoksetin, se kapittel 1.2.2. Atomoksetin har forhåndsgodkjent refusjon til pasienter med ADHD som ikke kan benytte metylfenidat.

Legemiddelforskriftens krav til at sykdommen medfører behov for eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode er oppfylt.

1.2.1 Behandling med lisdexamfetamin (Elvanse)

Lisdexamfetamin er et inaktivt prodrug (3). Etter oral administrasjon blir lisdexamfetamin hydrolysert til deksamfetamin av røde blodceller. Deksamfetamin har CNS-stimulerende aktivitet. Den terapeutiske virkemåten ved ADHD er ikke helt klarlagt, men den antas å skyldes evnen til å blokkere reopptak av noradrenalin og dopamin i det presynaptiske nevron og øke frisettingen av disse monoaminene i det ekstranevrone rommet.

Lisdexamfetamin er indisert som del av et omfattende behandlingsprogram hos barn fra og med 6 år med ADHD når respons på tidligere metylfenidatbehandling ikke anses som klinisk tilstrekkelig.

Doseringen individualiseres ut fra pasientens terapeutiske behov og respons. Startdosen er 30 mg tatt én gang daglig om morgenen. Dosen kan økes med 20 mg ca. én gang i uken. Maksimal anbefalt dose er 70 mg/døgn. Kapselen kan svelges hel, eller den kan åpnes og hele innholdet løses opp i et glass vann. Dette er en fordel for barn som kan ha problemer med å svelge hele tablett/kapsler. Effekten av lisdexamfetamin vedvarer i 13 timer etter dosering hos barn.

Nytten av behandling med lisdexamfetamin bør revurderes minst én gang i året, og prøveperioder uten behandling – fortrinnsvis i skoleferier – bør overveies for å vurdere hvordan pasienten fungerer uten farmakoterapi.

Bivirkninger ved behandling med lisdexamfetamin gjenspeiler hovedsakelig bivirkninger som vanligvis er forbundet med bruk av stimulerende legemidler. Svært vanlige bivirkninger er redusert appetitt, søvnløshet, munntørhet, hodepine, vekttap og smerter i øvre abdomen. Vekst, psykiatrisk og kardiovaskulær status bør overvåkes kontinuerlig.

Lisdexamfetamin er klassifisert som narkotika (reseptgruppe A). Stimulerende legemidler, inkludert lisdexamfetamin, har et potensiale for misbruk, feil bruk, avhengighet eller avvikende ikke-terapeutisk bruk. Refusjonssøker hevder at siden lisdexamfetamin er et prodrug vil utviklingen av en rask euforisk effekt reduseres, og dermed kan misbruksfaren reduseres.

1.2.2 Behandling med komparator (atomoksetin/Strattera)

For barn og ungdom som ikke tåler eller ikke responderer tilstrekkelig på metylfenidat, vil behandlingsalternativet i dag hovedsakelig være atomoksetin. Lisdexamfetamin antas å delvis ville erstatte atomoksetin.

Atomoksetin hemmer selektivt den presynaptiske noradrenalintransportøren, og dermed øker noradrenerg aktivitet (4). Atomoksetin er ikke sentralstimulerende og er ikke et amfetaminderivat.

Atomoksetin er indisert til behandling av ADHD hos barn over 6 år, ungdom og voksne som del av et omfattende behandlingsprogram.

Atomoksetin tas vanligvis som én enkelt dose om morgenen. Startdose hos barn/ungdom med kroppsvekt inntil 70 kg er ca. 0,5 mg/kg/døgn. Anbefalt vedlikeholdsdose er ca. 1,2 mg/kg/døgn. Startdose hos barn/ungdom med kroppsvekt over 70 kg er ca. 40 mg/døgn. Anbefalt vedlikeholdsdose er 80 mg/døgn.

Effekt kan ses etter 1-2 ukers behandling, men hos de fleste tar det 3-4 uker før virkningen kan bedømmes. Enkelte får imidlertid ikke full virkning før etter 8-10 ukers behandling.

I kliniske studier har atomoksetin vist statistisk signifikant bedre effekt enn placebo mht. reduksjon i tegn og symptomer på ADHD og i å opprettholde symptomrespons. I studier med aktiv komparator, har standard metylfenidat depotformulering vist statistisk signifikant bedre responsrate enn atomoksetin.

Hos barn er hodepine, abdominalsmerter og redusert matlyst de vanligste bivirkningene. Atomoksetin kan påvirke hjerterefrekvens og blodtrykk. Selvmordsrelatert atferd (selvmordsforsøk og selvmordstanker) er rapportert hos pasienter som er behandlet med atomoksetin.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR LISDEKSAMFETAMIN (ELVANSE)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Lisdexamfetamin vs. placebo

Effekt av lisdexamfetamin ved behandling av ADHD er vist i tre kontrollerte studier med barn i alderen 6 til 12 år, én kontrollert studie med ungdom i alderen 13 til 17 år, én kontrollert studie med barn og ungdom (6 til 17 år) og fire kontrollerte studier med voksne som oppfylte DSM-IV-TR-kriteriene for ADHD.

I den avgjørende europeiske fase 3-studien SPD489-325 ble 336 pasienter i alderen 6-17 år evaluert (5). Dette var en syv ukers, randomisert, dobbeltblindet, dosetitrert studie mot placebo og aktiv kontroll (Concerta). Primært endepunkt var endring i ADHD-RS-IV totalskår¹ fra baseline. Liskeksamfetamin viste en signifikant større effekt enn placebo med en placebojustert gjennomsnittlig reduksjon fra baseline i ADHD-RS-IV totalskår på 18,6 (p<0,001). Videre viste 78 % av pasientene på liskeksamfetamin bedring (definert som “svært mye bedret” eller “mye bedret”) på CGI-I skår² sammenlignet med 14 % for placebo (p<0,001).

Tilsvarende resultater for ADHD-RS og CGI-I er vist i to placebokontrollerte studier, én med barn (n=297) og én med ungdom (n=314), begge gjennomført i USA.

Vedvarende effekt er vist i en dobbeltblindet, placebokontrollert, randomisert seponeringsstudie med barn og ungdom i alderen 6 til 17 (n=157) som oppfylte diagnosekriteriene for ADHD (DSM-IV-kriteriene), studie SPD489-326 (6). Pasienter ble optimalisert med åpen behandling med liskeksamfetamin i minst 26 uker før inklusjon i en 6 uker randomisert seponeringsperiode. Pasienter ble randomisert til å fortsette med optimalisert dose av liskeksamfetamin eller bytte til placebo. Pasienter ble observert for behandlingssvikt i seponeringsperioden. Behandlingssvikt var definert som en økning ≥ 50 % i ADHD-RS totalskår og en økning ≥ 2 poeng i CGI-S-skår³ sammenlignet med skår ved inklusjon i seponeringsperioden. Behandlingssvikt var signifikant lavere (p<0,001) hos pasienter som fikk liskeksamfetamin (15,8 %) sammenlignet med placebo (67,5 %).

Liskeksamfetamin vs. atomoksetin

Effekt og sikkerhet av liskeksamfetamin og atomoksetin er evaluert i en direkte sammenlignende RCT:

	Studie SPD489-317 (7) (8)
Design	Dobbeltblindet, randomisert, multisenter (Europa, Nord-Amerika), parallelle grupper, fase III 9 uker dobbeltblindet (4 uker opptitrering + 5 uker vedlikehold) N = 267
Pasientpopulasjon	Barn og ungdom (6-17 år) ADHD, oppfylte DSM-IV-TR-kriteriene ADHD-RS-IV total skår ≥ 28 (dvs. minst moderat alvorlighet) Utilstrekkelig respons på tidligere behandling med metylfenidat
Intervensjon	Liskeksamfetamin (LDX) 30, 50 eller 70 mg/dag (morgen)
Komparator	Atomoksetin (ATX, Strattera) 10 mg – 100 mg/dag (morgen)

¹ Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale IV

² Clinical Global Impression Scales of Improvement

³ Clinical Global Impression Scales of Severity

Primært utfallsmål	Tid til respons (dager) Respons definert som CGI-I-skår 1 eller 2 (“svært mye bedret” eller “mye bedret”). CGI-I målt ukentlig.									
Noen sekundære utfallsmål	CGI-I responsrate ved hvert studiebesøk ADHD-RS-IV totalskår, endring fra baseline HUI-2 (Health Utilities Index-2), utfylt av foreldre/foresatte									
Resultater										
Tid til respons, median	LDX: 12 dager (95 % KI 8-16) ATX: 21 dager (95 % KI 15-23) Forskjell: 9 dager, $p = 0,001$									
Responsrate, CGI-I skår 1 eller 2, uke 9	LDX: 81,7 % (103/126) (95 % KI 75,0 - 88,5) ATX: 63,6 % (84/132) (95 % KI 55,4 - 71,8) Forskjell 18,1 % (95 % KI 7,5 - 28,7), $p = 0,001$									
ADHD-RS-IV Total Skår – endring fra baseline til uke 9	LDX: -26.1 ± 1.16 ATX: -19.7 ± 1.13 Forskjell -6.5 (95 % KI -9.3 til -3.6), $p < 0,001$									
HUI-2	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>Baseline</th> <th>Uke 9</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LDX</td> <td>0,830</td> <td>$0,920 \pm 0,0961$</td> </tr> <tr> <td>ATX</td> <td>0,867</td> <td>$0,922 \pm 0,0937$</td> </tr> </tbody> </table> <p>Statistisk sammenligning mellom gruppene ikke gjort.</p>		Baseline	Uke 9	LDX	0,830	$0,920 \pm 0,0961$	ATX	0,867	$0,922 \pm 0,0937$
	Baseline	Uke 9								
LDX	0,830	$0,920 \pm 0,0961$								
ATX	0,867	$0,922 \pm 0,0937$								
Bivirkninger	LDX: redusert appetitt, redusert vekt, hodepine, kvalme, søvnløshet ATX: hodepine, kvalme, søvnighet, redusert appetitt, utmattelse Vektreduksjon var større ved LDX enn ved ATX. I begge behandlingsarmer ble det observert en gjennomsnittlig økning i blodtrykk og puls.									

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)⁴

Legemiddelverket mener studie SPD489-317 er mest relevant for refusjonssøknaden. Komparator i den legemiddeløkonomiske analysen er atomoksetin. Studie SPD489-317 er det eneste av de fremlagte studiene som direkte sammenligner lisdeksamfetamin og atomoksetin. I den legemiddeløkonomiske analysen bruker refusjonssøker effektdata fra denne studien.

⁴ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

SPD489-317 inkluderte barn og ungdom (6-17 år) som oppfylte DSM-IV-TR-kriteriene for ADHD, og som hadde utilstrekkelig respons på tidligere behandling med metylfenidat. Dette samsvarer med den populasjonen det søkes refusjon for. Baseline ADHD-RS-IV totalskår var i gjennomsnitt vel 40, og de fleste (ca 80 %) hadde en kombinert type ADHD (både oppmerksomhetssvikt og hyperaktiv-impulsiv). Studiepopulasjonen antas å samsvare med aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Dosering av lisdexsamfetamin i studien er i tråd med godkjent preparatomtale. I studien var den gjennomsnittlige daglige dosen 52,5 mg i den randomiserte, dobbeltblinde vedlikeholdsfasen.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Lisdexsamfetamin antas å delvis ville erstatte atomoksetin i klinisk praksis. Dosering av atomoksetin i studien er i tråd med godkjent preparatomtale. I studien var den gjennomsnittlige daglige dosen 40,2 mg i den randomiserte, dobbeltblinde vedlikeholdsfasen.

Ifølge preparatomtalen kan pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig klinisk respons ha nytte av å dele dosen i to like doser morgen og sen ettermiddag/tidlig kveld. Dette var ikke tillatt i studien. Her ble begge studiemedisinene gitt som en daglig morgendose. Videre tar det tid før atomoksetin får maksimal effekt. Hos de fleste tar det 3-4 uker før virkningen kan bedømmes. En studie tyder på at det kan ta 12 uker (9). Varighet av studie 317 er imidlertid bare 9 uker. Disse elementene ved studiedesignet kan ha medført at maksimal potensiell behandlingseffekt av atomoksetin ikke ble vist i denne studien.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Effekt er vurdert ved bruk av skalaene CGI-I og ADHD-RS-IV. Dette er etablerte og validerte skalaer i kliniske studier for ADHD, og ivaretar måling av effekt både på reduksjon av symptomer og funksjonell forbedring.

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt av lisdexsamfetamin består av fase III placebokontrollerte kliniske effektstudier utført som randomiserte multisenterstudier. Dokumentasjon for komparativ effekt av lisdexsamfetamin vs. atomoksetin er begrenset til en fase III studie.

Studiepopulasjonene synes å være representative for norsk populasjon. Dosering av lisdexsamfetamin i studiene er i tråd med preparatomtalen. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål.

Den direkte sammenlignende studien med atomoksetin kan være av for kort varighet til å vise maksimal potensiell effekt av atomoksetin. Studiene synes ellers å være av god metodologisk kvalitet.

2.2.3 Oppsummering

Den kliniske dokumentasjon viser at lisdeksamfetamin har bedre effekt enn placebo på reduksjon av symptomer og funksjonell forbedring ved ADHD. En komparativ studie konkluderer med at lisdeksamfetamin gir raskere respons og høyere responsrate enn atomoksetin.

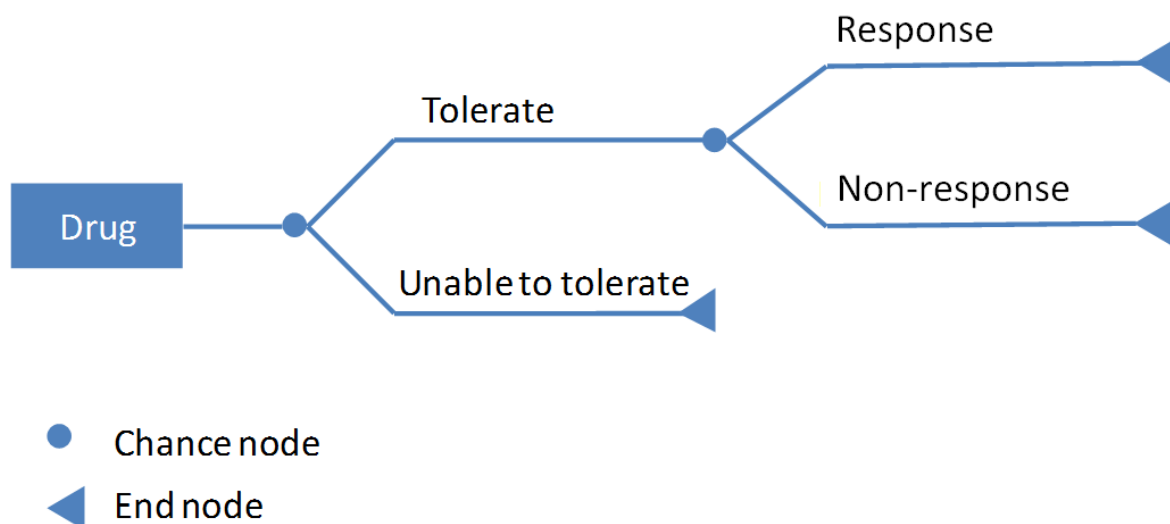
Legemiddelverket konkluderer med at legemiddelforskriftens krav til vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en aktuell pasientpopulasjon er oppfylt.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV LISDEKSAMFETAMIN (ELVANSE)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Refusjonssøker har levert en kostnad-per-QALY analyse (CUA) med atomoksetin som komparator. Analysen er modellert ved hjelp av et beslutningstre.

Figur 1 Modellstruktur



1. Første trinn i modellen er en 4 uker titeringsperiode.
2. Ved første sannsynlighetsnode er det et frafall av pasienter pga. bivirkninger av behandlingen. Denne er bestemt av legemidlets «withdrawal-rate», se kap 3.1.5

3. Ved andre sannsynlighetsnode skilles det mellom pasienter som responderer og pasienter som ikke responderer på behandlingen. Denne er bestemt av legemidlets responsrate, se kap 3.1.5.
4. Grenene representerer de tre mulige utfallene for en pasient i modellen: «Unable to tolerate», «Response» og «Non-response». Pasienten forblir i en av disse tilstandene i resten av modellens tidshorisont.
5. Pasienter i «Unable to tolerate» og «Non-response» stopper behandling. Disse tilstandene er tilknyttet lik kostnad og helsenytt.

Tidshorisont er ett år. Kostnader og helsenytt diskonteres derfor ikke. I en sensitivitetsanalyse med tidshorisont 5 år er kostnader og helsenytt diskontert med 4 %.

3.1.1 Analyseperspektiv

Analysene er gjort med et begrenset samfunnspektiv. Merverdiavgift og skattefinansiering av legemidler og offentlige helsetjenester er ikke inkludert.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Populasjonen i modellen er basert på pasientene som ble inkludert i den kliniske studien SPD489-317 (7). Dette er barn fra og med 6 år med ADHD som ikke har hatt tilstrekkelig klinisk respons på tidligere metylfenidatbehandling.

3.1.3 Intervensjon

Lisdeksamfetamin (LDX). Dosering er basert på vektet gjennomsnittlig dose i SPD489-317.

3.1.4 Komparator

Atomoksetin (ATX). Dosering er basert på vektet gjennomsnittlig dose i SPD489-317.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)

Effekt

Effektdata er hentet fra studien SPD489-317.

Første sannsynlighetsnode i modellen er lik frafall på grunn av bivirkninger i SPD489-317.

Tabell 2 Frafall på grunn av bivirkninger i SPD489-317

Treatment	Withdrawals (n)	Total (N)	Withdrawal rate
LDX	8	128	0.063
ATX	10	134	0.075

Andre sannsynlighetsnode er lik responsrate ved dag 28 i SPD489-317. I base-case er mål på respons basert på CGI-I, der en skår på 1 (“svært mye bedret”) eller 2 (“mye bedret”) var definert som respons, mens høyere skår (3-7) var definert som non-respons.

Tabell 3 Responsrater basert på CGI-I i SPD489-317

Treatment	Responders* (n)	Total (N)	Response rate (n/N)
LDX	98	126	0.778
ATX	80	132	0.606

Bivirkninger

Bivirkninger er ikke med i modellen, med unntak av bivirkninger som medfører frafall.

Helsenytte

I base-case brukes EQ-5D nyttevekter rapportert av Coghill 2004 (10). Disse er basert på EQ-5D spørreskjema fylt ut av et utvalg på 151 foresatte til barn med ADHD i Storbritannia.

I en sensitivitetsanalyse brukes nyttevekter basert på HUI-2 fra studien SPD489-317.

Tabell 4 Nyttevekter brukt i analysen

	Base-case: EQ-5D nyttevekter Kilde: Coghill 2004	Sensitivitetsanalyse: HUI-2 nyttevekter Kilde: SPD489-317
Response	0,837	0,926
Non-response	0,773	0,905
Gjennomsnitt	0,805	0,916

Pasienter som faller fra pga. bivirkninger antas å ha en nyttevekt lik «non-response». I titreringsperioden antas det at pasientene har et gjennomsnitt av nyttevektene.

3.1.6 Kostnader (input data)

Legemiddelkostnader (med priser oppdatert 01.01.2014)

Handelsnavn	Styrke	Antall	Maks AUP	eks. mva	Kostnad per enhet	Kostnad per mg
Elvanse	30 mg	30	848,7	678,96	22,63	0,75
Elvanse	50 mg	30	983,6	786,88	26,23	0,52
Elvanse	70 mg	30	1189,1	951,28	31,71	0,45
Strattera	10 mg	28	799,1	639,28	22,83	2,28
Strattera	18 mg	28	799,1	639,28	22,83	1,27
Strattera	25 mg	28	799,1	639,28	22,83	0,91
Strattera	40 mg	28	799,1	639,28	22,83	0,57
Strattera	60 mg	28	799,1	639,28	22,83	0,38
Strattera	80 mg	28	1015,1	812,08	29,00	0,36
Strattera	100 mg	28	1113,3	890,64	31,81	0,32

Legemiddelkostnadene i modellen (tabellene under) er beregnet basert på vektet gjennomsnittlig dose i SPD489-317 for hhv. lisdeksamfetamin og atomoksetin. Denne dosen multipliseres med kostnad per mg for den nærmeste tilgjengelige tablettstyrken av preparatet.

Titration period (study 317)						
Treatment	Dose/day	Unit	Closest pill (mg)	cost/mg	cost/day	cost/year
ATX	32,88	mg	40,00	0,57	18,79	6 841,07
LDX	42,62	mg	50,00	0,53	22,54	8 205,19

Post titration (study 317)						
Treatment	Dose/day	Unit	Closest pill (mg)	cost/mg	cost/day	cost/year
ATX	40,23	mg	40,00	0,57	23,00	8 370,32
LDX	52,50	mg	50,00	0,53	27,77	10 107,28

Pasienter som stopper behandlingen i titreringsperioden, antas å ha halvparten av legemiddelkostnadene i titreringsperioden.

For pasienter som fortsetter behandling antas det å påløpe legemiddelkostnader for hver dag i hele tidshorisonnten.

Andre direkte kostnader

Enhetskostnader og ressursbruk knyttet til hhv. legebesøk (psykiater, barnelege, fastlege), sykepleierkontakt og telefonkontakt er angitt i søknaden.

Enhetskostnadene er hentet fra Normaltariff for avtalespesialister 2013-2014. Alle kostnadene er ganget med to for at kostnadsestimatet skal være nærmere den sanne gjennomsnittlige kostnaden ved å tilby tjenesten.

Refusjonssøker har gjort et systematisk litteratursøk, men har ikke funnet publikasjoner om ressursbruk for barn og voksne med ADHD i Norge. MEDIX har derfor på oppdrag fra søker gjennomført en spørreundersøkelse om ressursbruk blant 15 norske klinikere som behandler pasienter med ADHD (vedlagt søknaden). For å identifisere hvilke ressurser som skulle inkluderes i undersøkelsen og for å kvalitetssikre resultatene, intervjuet søker to norske kliniske eksperter (Viggo Jørgensen, Lauritz Stoltenberg).

Indirekte kostnader

Refusjonssøker har beregnet produksjonstap for foresatte til barn med ADHD. Analysens resultater kan vises både med og uten produksjonsvirkninger. Kliniske eksperter har estimert at foresatte er borte fra jobb 6,3 dager per år ved respons på behandling og 11,6 dager per år ved non-respons på behandling. Kostnader for produksjonstapet er beregnet ved human kapital metoden.

Tabell 5 Indirekte kostnader brukt i modellen

	Productivity loss* (days)	Unit cost (cost for one day of lost productivity (NOK))	Total yearly indirect cost (NOK)
Response	6.3	2772	17 498
Non-response	11.6	2772	32 225

3.2 Resultater

Vi har sett på resultatene uten produksjonsvirkninger.

3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs

I søkers base-caseanalyse gir lisdeksamfetamin en samlet helsenytte på 0,818 QALY, og atomoksetin 0,808 QALY. Dette er en forskjell på 0,010 QALY til fordel for lisdeksamfetamin.

3.2.2 Kostnader

I søkers base-caseanalyse gir lisdeksamfetamin en samlet kostnad på NOK 13 452. Dette er NOK 1 913 mer enn for atomoksetin, som gir en samlet kostnad på NOK 11 539. Kostnadsforskjellen består hovedsakelig i at legemiddelkostnaden for lisdeksamfetamin er høyere enn for atomoksetin.

3.2.3 Kostnadseffektivitet

Refusjonssøkers base-caseanalyse viser at lisdeksamfetamin er et kostnadseffektivt alternativ til atomoksetin. Lisdeksamfetamin gir mer helsenytte, men har en noe høyere total kostnad enn atomoksetin.

Tabell 6 Base-case resultater

Outcome	ATX	LDX	Incremental
Drug cost (NOK)	4839	7416	2577
Direct cost (non drug) (NOK)	6700	6036	-664
Indirect cost (NOK)	0	0	0
Total cost (NOK)	11 539	13 452	1913
QALYs	0.808	0.818	0.010
IKER (NOK)	184 387		

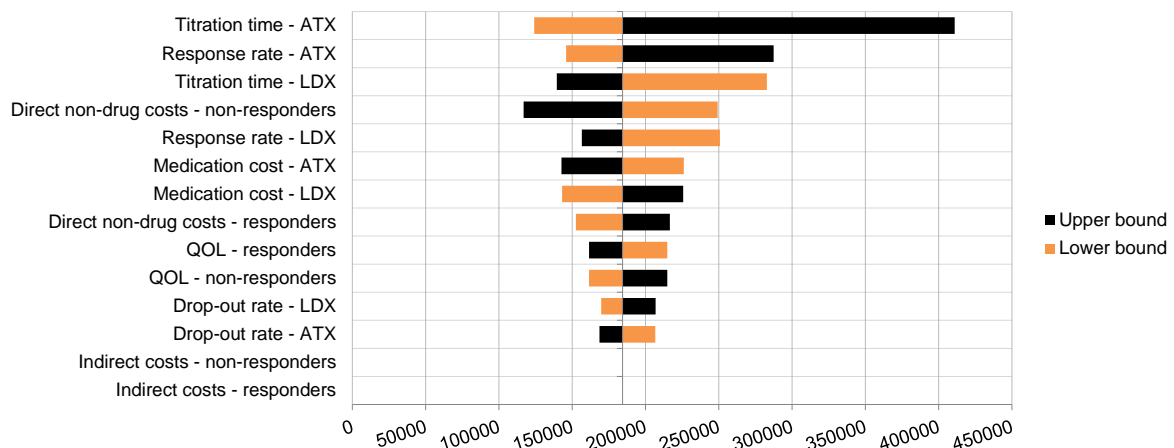
Hvis man inkluderer produksjonsvirkninger, reduserer dette IKER med ca. 230.000 NOK fra basecase, og lisdeksamfetamin blir et dominant alternativ.

3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har gjort en rekke enveis sensitivitetsanalyser, samt en multivariat sensitivitetsanalyse. Analysene gir et bilde av hvilke parametere som er viktige for resultatene.

Vi har valgt å se på tornadodiagrammet for IKER uten produksjonsvirkninger der spredningen varieres innenfor et 95% konfidensintervall – se Figur 2

Figur 2 Tornado diagram using confidence intervals - payer perspective - ICER. Kilde: Shire



NOTE: The graphs are centred at the incremental values of the base-case scenarios

Faktorene som påvirker kostnadseffektiviteten mest er: Titreringstiden for atomoksetin, responsraten for atomoksetin og titreringstiden for lisdeksamfetamin.

Refusjonssøker har i tillegg gjort en rekke scenarioanalyser, som er oppsummert i tabellen under. Analysene der atomoksetin har fått generisk konkurranse og trinnpris (nr. 11 og 12) ble etterspurt av Legemiddelverket.

Tabell 7 Resultater av scenarioanalyser. Kilde: Refusjonssøker

Nr	Beskrivelse	Inkrementell kostnad LDX vs. ATX	Inkrementell QALY LDX vs. ATX	IKER
	Base-case	1913	0,010	184 387
1	5-års tidshorisont, 4 % diskontering	9112	0,050	183 929
2	5-års tidshorisont, udiskontert	9846	0,054	183 920
3	ADHD-RS-IV som responsmål (i stedet for CGI-I)	1955	0,010	197 469
4	Effektestimat fra MTC av Roskell 2014 (11)*	2078	0,015	142 959
5	8 uker titreringsperiode + responsrate fra uke 9	1843	0,010	185 015
6	HUI-2-nytteverdier fra studie 317	1913	0,003	561 942
7	Legemiddelkostnad beregnet fra faktisk fordeling av pasienter på ulike styrker i studie 317	2433	0,010	234 531
8	Ressursbruk lik gjennomsnitt for ATX og OROS-MPH i spørreundersøkelse	1868	0,010	180 055
9	Ressursbruk estimert av kliniske eksperter	1662	0,010	160 222
10	Ressursbruk lik titreringsperiode i spørreundersøkelse	1860	0,010	179 287
11	ATX 1. trinnpriskutt (59 %)	4624	0,010	445 666
12	ATX 2. trinnpriskutt (69 %)	5082	0,010	489 841

* I scenarioanalyse 4 har refusjonssøker brukt resultatene fra en systematisk oversikt og metaanalyse som indirekte sammenligner effekten av lisdexamfetamin med atomoksetin og andre behandlinger ved ADHD (11) – se Tabell 8.

Tabell 8- Effektestimat fra MTC av Roskell 2014

Treatment	Withdrawal rate	Response rate (CGI-I)
LDX	0,030	0,703
ATX	0,017	0,454

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Analysen er basert på pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål fra studie SPD489-317. Studiedataene vurderes å være relevante for norsk klinisk praksis og den populasjonen det søkes refusjon for.

3.4.2 Modellstruktur

Etter Legemiddelverkets vurdering synes modellstrukturen å være noe enkel. Etter titreringsperioden forblir pasientene i en av tilstandene «Unable to tolerate», «Response»

eller «Non-response» i resten av modellens tidshorison. I klinisk praksis kan det tenkes at pasienter som ikke responderer eller ikke tolererer en behandling vil få tilbud om annen behandling, eksempelvis å bytte fra lisdeksamfetamin til atomoksetin eller motsatt. Videre synes en analyseperiode på ett år å være kort. Perioden blir kun et kort utdrag av en ofte lengre behandlingsperiode. Det er uklart hvordan disse manglene slår ut i analysen.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Effekt

Det er en styrke ved analysen at effektdata er hentet direkte fra en relevant komparativ studie, SPD489-317.

Legemiddelverket mener imidlertid at det er knyttet usikkerhet til flere av effektparameterne:

- Studien er av kort varighet (4 uker opptitrering + 5 uker vedlikehold). Data fra denne brukes til å estimere responsrater som vedvarer hele tidshorisonen på ett år i modellen.

Som diskutert i kapittel 2.2.1 kan dette være for kort tid til at atomoksetin får maksimal effekt. I studien var det heller ikke tillatt å dele dosen atomoksetin i to daglige doser, noe som kan være nyttig hos enkelte pasienter for å bedre klinisk respons. Dette kan ha bidratt til at effekt i komparatorarmen er underestimert.

For lisdeksamfetamin er vedvarende effekt vist i en seponeringsstudie (6). Denne er beskrevet i kapittel 2.1.

- Frafall på grunn av bivirkninger var lavt i begge armer, hhv 8 og 10 pasienter for lisdeksamfetamin og atomoksetin. Dette bidrar til usikkerhet i beregningen av andel pasienter som stopper behandling («withdrawal rate»).

Usikkerhetene i effektestimaterne er langt på vei utforsket i sensitivitets- og scenarioanalyser:

- En scenarioanalyse der titreringstiden øker til 8 uker, og responsrate hentes fra uke 9 i begge armer har bare liten betydning for IKER (analyse nr 5 i Tabell 7).
- Bruk av resultatene fra en metaanalyse i stedet for fra SPD489-317 (analyse nr. 4 i Tabell 7) reduserer IKER med vel 40 000 NOK.

Tornadodiagrammet viser at titreringstid for både atomoksetin og lisdeksamfetamin er av de faktorene som påvirker kostnadseffektiviteten mest. I basecase er titreringstiden satt til 4 uker. Dette er det samme som i studie SPD489-317, og virker rimelig i forhold til preparatomtaler og uttalelser fra kliniske eksperter.

Helsenytte

Søker har i basecase anvendt verdier fra Coghill 2004 (EQ-5D). Det er gjort en scenarioanalyse der HUI-2-nytteverdier fra SPD489-317 er brukt, og dette øker IKER til vel 560 000 NOK.

Vi ba søker om en redegjørelse for hvorfor nyttevektene fra Coghill 2004 er valgt i basecase fremfor nyttevekter fra SPD489-317, som er den studien effektdata er hentet fra. Refusjonssøker begrunner valg av EQ-5D fra Coghill 2004 med at dette øker ekstern validitet av modellresultatene da disse verdiene ble samlet inn i en «real-world setting». Coghill konkluderer med at EQ-5D ser ut til å være egnet til å fange opp symptomgrad og klinisk forbedring hos barn med ADHD. Refusjonssøker siterer et foreløpig upublisert arbeid fra University of Sheffield hvor det hevdes at HUI-2 kan være egnet til fange opp virkninger av ADHD på skole og læring, men ha begrenset evne til å fange opp konsentrasjonsproblemer og hyperaktivitet. Videre viser refusjonssøker til en publikasjon av Lloyd et al 2011 (12) som finner nyttevekter for ADHD som er i nærheten av verdiene til Coghill, hhv. 0,839 for «normal» i Lloyd vs. 0,837 for «responder» i Coghill og 0,787 for «borderline to mildly ill» i Lloyd vs. 0,773 for «nonresponder» i Coghill. Nyttverdier fra Coghill er brukt av NICE (13).

Legemiddelverket har brukt verdier fra Coghill 2004 (EQ-5D) i egne beregninger.

3.4.4 Kostnadsdata

Beregning av legemiddelkostnader

Hvis legemiddelkostnader beregnes basert på faktisk fordeling av pasienter på ulike styrker i studie 317, i stedet for basert på et gjennomsnitt, blir IKER (uten produksjonsvirkninger) på ca 235.000 NOK. Legemiddelverket mener at dette er en mer korrekt beregning av legemiddelkostnaden.

Antall kapsler atomoksetin

Beregningene har ikke tatt hensyn til at man ved behandling med atomoksetin kan ta en kapsel med lavere styrke to ganger daglig i stedet for å ta en kapsel daglig. Dette kan innebære at kostnaden for atomoksetin er underestimert i analysen. I refusjonsvurderingen for Strattera i 2008 ble dette diskutert (14). Søker (Eli Lilly) estimerte den gangen en gjennomsnittlig dosering på 1,13 kapsler atomoksetin daglig, mens Blåreseptnemnda mente det antakelig var i størrelsesorden 1,4 kapsler daglig. Legemiddelverket har fått innspill fra klinisk ekspert Erling Mossige i refusjonsvurderingen av lisdeksamfetamin. I dag anslår han at 1/3 av pasientene bruker delt dose atomoksetin for å få optimal effekt. Ved å beregne legemiddelkostnad for 1,3 kapsler atomoksetin daglig, blir IKER redusert til ca. 45.000 NOK. Da er det ikke tatt hensyn til en eventuell bedre effekt av atomoksetin ved delt dosering.

Generisk konkurranse og trinnpris for atomoksetin

Atomoksetin kan få generisk konkurranse i løpet av de nærmeste årene. Søker ble derfor bedt om å levere et scenario der Strattera har gått av patent og fått trinnpris. Scenariene viser at 2. trinnpriskutt (59%) gir en IKER på ca 445.000 NOK, 3. trinnpriskutt (69%) gir en IKER på ca 490.000 NOK. Beregningene er uten produksjonsvirkninger.

Drug holidays

Noen pasienter som får sentralstimulerende behandling har såkalte «drug holidays». Klinisk ekspert Erling Mossige anslår at 30 % av pasientene som får metylfenidat/deksamfetamin ikke bruker det i ferier, og noen færre som heller ikke bruker det i helger. Prøveperioder uten behandling er anbefalt i preparatomtalen for lisdeksamfetamin. Dette kan redusere legemiddelkostnaden for lisdeksamfetamin. Foreløpig er det imidlertid ikke kliniske studier eller klinisk erfaring med hvordan «drug holidays» kan påvirke effekten av lisdeksamfetamin.

Andre direkte kostnader

I søkers analyse er alle enhetskostnadene ganget med to. Dette er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser, og gjøres fordi kostnadene ved å tilby lege- og spesialisttjenester dekkes både gjennom honorarene og offentlig tilskudd.

Legemiddelverket mener imidlertid at det i dette tilfellet ikke gir et realistisk bilde av kostnadene da behandling med atomoksetin eller lisdeksamfetamin sannsynligvis ikke vil påvirke de faste kostnadene til de legene som pasientene oppsøker. Sensitivitetsanalyse viser imidlertid at disse kostnadene ikke påvirker resultatet noe særlig.

3.4.5 Resultater av analysen

Analysen og resultatene er i hovedsak vurdert å være troverdige. Legemiddelverket mener imidlertid at enkelte av parameterne bør ha andre verdier. Vi har derfor simulert modellen med disse verdiene – se kapittel 3.5.

3.4.6 Sensitivitetsberegninger

Søker sendte inn et tornadodiagram for kostnader og et tornadodiagram for QALYs. Legemiddelverket ønsket å se resultatene i et tornadodiagram for IKER. Legemiddelverket ba også om at parametere med relevante data for spredning ble variert innenfor 95% konfidensintervall i stedet for med +/- 10% som i opprinnelige sensitivitetsanalyser fra søker. Videre ba Legemiddelverket om at sensitivitetsberegningene tok utgangspunkt i resultatet uten produksjonsvirkninger.

Det er disse oppdaterte sensitivitetsanalysene som er presentert i kapittel 3.3 over.

3.5 Legemiddelverkets egne beregninger

I Legemiddelverkets egen analyse er alle forutsetninger som i søkers analyse, bortsett fra:

- A. Produksjonsvirkninger er ikke tatt med
- B. Legemiddelkostnader beregnes basert på faktisk fordeling av pasienter på ulike styrker i studie 317
- C. Enhetskostnadene er ikke ganget med to

Dette gir en IKER på ca 267.000 NOK.

Legemiddelverket vurderer det som sannsynlig at foresatte til barn med ADHD har et produksjonstap. Ved å inkludere produksjonsvirkninger, forsterkes konklusjonen om at lisdeksamfetamin er kostnadseffektiv behandling.

3.6 Oppsummering

Resultatene som er levert, og våre egne supplerende analyser, viser at lisdeksamfetamin er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med atomoksetin. Resultatene i sensitivitetsanalysene viser verdier som er innenfor det som normalt anses som kostnadseffektiv behandling.

Legemiddelverket mener derfor at analysen viser at det er sannsynlighetsovervekt for at lisdeksamfetamin er en kostnadseffektiv behandling av barn og ungdom med ADHD som ikke har hatt tilstrekkelig respons på metylfenidatbehandling, og at det faglige kriteriet i legemiddelforskriftens §14-3 om kostnadseffektivitet er oppfylt.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Etter Legemiddelverkets vurdering er vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon oppfylt:

1. ADHD hos barn og ungdom er en alvorlig tilstand. Plager med konsentrasjonsvansker, hyperaktivitet og impulsivitet kan føre til stor grad av nedsatt fungering, både hjemme og på skolen.
2. Barn og ungdom med ADHD kan ha behov for behandling med legemidler over en langvarig periode.
3. Det er dokumentert at lisdeksamfetamin gir en klinisk relevant symptomkontroll og funksjonell forbedring hos barn og ungdom med ADHD, som ikke har hatt tilstrekkelig respons på metylfenidatbehandling.
4. Legemiddelverket mener at det er sannsynlig at lisdeksamfetamin er en kostnadseffektiv behandling av barn og ungdom med ADHD som ikke har hatt tilstrekkelig respons på metylfenidatbehandling, sammenlignet med atomoksetin. I

henhold til analysene gir lisdeksamfetamin noe bedre helsenytte enn atomoksetin, mens kostnadene forbundet med behandlingen er noe høyere.

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er dårligere enn beregnet:

- Atomoksetin kan få generisk konkurranse og trinnpris i i løpet av de neste årene.
- Det er knyttet usikkerhet til estimater for livskvalitetsvekter.
- Estimater for responsrate og frafallsrate for hhv. lisdeksamfetamin og atomoksetin er også usikre. Responsratene er hentet fra en studie av kort varighet (9 uker), og antas å vedvare ett år i modellen. Kort varighet, og at det ikke var tillatt med delt dose atomoksetin i studien, kan ha underestimert effekten av atomoksetin. Beregning av frafallsrate er basert på små tall fra studien.

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er bedre enn beregnet:

- Legemiddelverket vurderer det som sannsynlig at foresatte til barn med ADHD har et produksjonstap. Hvis lisdeksamfetamin kan gi symptomkontroll og funksjonell forbedring hos barnet, kan dette gi produksjonsgevinster hos de foresatte.
- Lisdeksamfetamin gir en raskere klinisk respons enn atomoksetin. En eventuell gevinst av dette er ikke tatt med i den legemiddeløkonomiske analysen.
- For atomoksetin er det noen pasienter som har nytte av å dele dosen i to like doser morgen og sen ettermiddag/tidlig kveld. Dette er i tråd med preparatomtalen. To kapsler daglig av atomoksetin vil øke legemiddelkostnaden i komparatorarmen.
- For lisdeksamfetamin er det ikke tatt hensyn til perioder uten behandling – eksempelvis i skoleferier. Dette kan redusere legemiddelkostnaden for lisdeksamfetamin. Effekten av å ha «drug holidays» ved lisdeksamfetaminbehandling er imidlertid ikke kjent.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Refusjonssøker har beregnet en budsjettvirkning på ca 8 millioner NOK i 2019. I disse beregningene var det ikke gjort fratrukk for individuell stønad av lisdeksamfetamin.

Legemiddelverket har i beregningen av merutgifter for Folketrygdens legemiddelbudsjett satt opp to scenarier – ett med forhåndsgodkjent refusjon for lisdeksamfetamin og ett uten forhåndsgodkjent refusjon. I scenariet *uten* forhåndsgodkjent refusjon antar vi individuell stønad for lisdeksamfetamin.

Antall pasienter

Lisdeksamfetamin er indisert når respons på tidligere metylfenidatbehandling ikke anses som klinisk tilstrekkelig. Denne andelen er av søker anslått til å være 30%. Antall pasienter indisert for lisdeksamfetamin er så beregnet fra antall pasienter i alderen 6-17 år som fikk metylfenidat i 2012 ifølge Reseptregisteret. Ved å anslå en årlig vekst i markedet blir dette ca 4500 pasienter i 2019 dersom lisdeksamfetamin får innvilget forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket anser dette for å være et rimelig anslag.

I dag er det en andel pasienter som ikke har hatt nytte av metylfenidat eller atomoksetin, og som er ubehandlet. Lisdeksamfetamin vil trolig være et alternativ for noen av disse pasientene. Det er antatt at forhåndsgodkjent refusjon for lisdeksamfetamin vil øke totalmarkedet med ca 450 pasienter.

Hvilke legemidler er inkludert i analysen?

Vi har antatt at de pasientene som ikke har tilfredsstillende respons på metylfenidat vil få behandling med lisdeksamfetamin, atomoksetin eller amfetamin/deksamfetamin.

Metylfenidat skal være prøvd før lisdeksamfetamin, og er derfor ikke med i budsjettanalysen. Amfetamin/deksamfetamin er kun aktuelt for noen få pasienter; 164 pasienter i alderen 6-17 år i 2012 ifølge Reseptregisteret. Deksamfetamin fås etter søknad om godkjenningfritak og individuell refusjon. Det antas at lisdeksamfetamin langt på vei vil erstatte amfetamin/deksamfetamin, og at dette vil skje uavhengig av refusjonsordning for lisdeksamfetamin. Fortrengning av amfetamin/deksamfetamin vil derfor ikke gi budsjettvirkninger, og holdes derfor også utenfor analysen. Vi regner derfor kun på kostnadene for lisdeksamfetamin og atomoksetin i analysen.

Årlig legemiddelkostnad

De årlige legemiddelkostnadene er hentet fra den legemiddeløkonomiske analysen i scenariet uten produksjonsvirkninger der kostnadene er beregnet basert på faktisk fordeling av pasienter på ulike styrker i SPD489-317. Merverdiavgift er lagt til. Kostnadene for ATX er ganget med 1,3 (anslag fra Erling Mossige) for å ta hensyn til at Strattera kan doseres med to kapsler daglig. For lisdeksamfetamin er prisene justert for «drug holidays» slik at det kun er beregnet kostnader for 325 dager per år.

Atomoksetin: $4924 \text{ NOK} \times 1,25 \times 1,3 = 8000 \text{ NOK}$

Lisdeksamfetamin: $8022 \text{ NOK} \times 1,25 \times 325/365 = 8930 \text{ NOK}$

Beregninger

I scenariet *med* forhåndsgodkjent refusjon anvender vi søkers anslag for antall pasienter som får lisdeksamfetamin og atomoksetin i 2019. Anslagene er basert på 2012-tall fra Reseptregisteret for metylfenidat, antagelser om andel pasienter som ikke har tilfredsstillende respons på behandling med metylfenidat og årlig vekst i markedet.

Atomoksetin: $686 \text{ pasienter} \times 8000 \text{ NOK} = 5.488.000 \text{ NOK}$

Lisdeksamfetamin: $3721 \text{ pasienter} \times 8930 \text{ NOK} = 33.228.530 \text{ NOK}$

Totalt: 38.716.530 NOK

I scenariet *uten* forhåndsgodkjent refusjon antar vi individuell stønad for lisdeksamfetamin. Anslaget for antall pasienter som får lisdeksamfetamin er basert på Reseptregistertall for antall pasienter som fikk atomoksetin i perioden før denne fikk forhåndsgodkjent refusjon. Atomoksetin fikk forhåndsgodkjent refusjon 1. november 2008. Før dette var det allerede

vel 2000 barn og ungdom som fikk utlevert atomoksetin årlig. Et anslag på vel 2400 pasienter for lisdeksamfetamin i 2019 synes derfor rimelig. Vi antar videre at lisdeksamfetamin tar all vekst i markedet i 2019, og at atomoksetin holdes konstant på 1500 pasienter (tall fra Reseptregisteret for 2012).

Atomoksetin: 1500 pasienter x 8000 NOK = 12.000.000 NOK
Lisdeksamfetamin: 2448 pasienter x 8930 NOK = 21.860.640 NOK
Totalt: 33.860.640 NOK

Differanse: ca 4.856.000 NOK

Et moment som kan trekke budsjettet ytterligere ned er om lisdeksamfetamin får en større andel på individuell refusjon.

Budsjettøkningen vil i dette scenariet komme under 5 millioner kroner i 2019.

Generisk konkurranse for atomoksetin

Hvis atomoksetin får generisk konkurranse og trinnpris, vil kostnadene for Folketrygdens legemiddelbudsjett bli betydelig høyere. Legemiddelverkets beregninger viser at et trinnpriskutt på 59% vil gi en budsjettvirkning på ca 8,7 millioner NOK, mens et trinnpriskutt på 69% vil gi en budsjettvirkning på ca 9,3 millioner NOK.

Tidspunkt for generisk konkurranse er usikkert. Et firma har trukket sin markedsføringstillatelse (MT) for generisk atomoksetin, og det er per i dag ikke noen nye søknader om MT for generisk atomoksetin. Generisk konkurranse ligger derfor noe fram i tid.

Konklusjon

Gitt Legemiddelverkets antagelser vil innvilgelse av refusjon for Elvanse medføre en økning i legemiddelbudsjettet på under 5 millioner kroner i 2019. Det må føyes til at beregningene er usikre.

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket mener at behandling av ADHD med lisdeksamfetamin, hos pasienter som ikke har hatt tilstrekkelig respons på metylfenidatbehandling, oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Dette dokumentet er godkjent og sendt elektronisk.

Statens legemiddelverk, 12-06-2014

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef
(sign.)

Kirsti Hjelme
Marianne Rolstad
Saksbehandlere
(sign.)

REFERANSER

1. Veileder for diagnostisering og behandling av AD/HD. Helsedirektoratet; Sist revidert 2007; Available from: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/veileder-for-diagnostisering-og-behandling-av-adhd/Sider/default.aspx>.
2. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO. 2012; Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/MasterxxArneberg.pdf?sequence=1>
3. Preparatomtale Elvane. 2014; Available from: <http://www.legemiddelverket.no/layouts/Preparatomtaler/Spc/11-8762.pdf>.
4. Preparatomtale Stratterra. 2014; Available from: <http://www.legemiddelverket.no/layouts/Preparatomtaler/Spc/04-2794.pdf>.
5. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2013;23(10):1208-18. Epub 2013/01/22.
6. Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson CS, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2014;53(6):647-57 e1. Epub 2014/05/21.
7. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS drugs*. 2013;27(12):1081-92. Epub 2013/08/21.
8. Studie SPD489-317 [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01106430?term=lisdexamphetam&rank=27§=X43871a605#othr>.
9. Wilens TE, Newcorn JH, Kratochvil CJ, Gao H, Thomason CK, Rogers AK, et al. Long-term atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of pediatrics*. 2006;149(1):112-9. Epub 2006/07/25.
10. Coghill D, Spende Q, Barton J. Measuring Quality of Life in Children with Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder in the UK. Poster presentert ved 16th World Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP); 22–26 August 2004; Berlin, Germany 2004.
11. Roskell NS, Setyawan J, Zimovetz EA, Hodgkins P. Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine. *Current medical research and opinion*. 2014. Epub 2014/03/19.
12. Lloyd A, Hodgkins P, Sasane R, Akehurst R, Sonuga-Barke EJ, Fitzgerald P, et al. Estimation of utilities in attention-deficit hyperactivity disorder for economic evaluations. *The patient*. 2011;4(4):247-57. Epub 2011/10/15.

13. Review of Technology Appraisal 13: Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2006; Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11572/33222/33222.pdf>.
14. Refusjonsrapport – Strattera (atomoksetin) til behandling av ADHD. Statens legemiddelverk; 2008; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2010-2008/Strattera_ADHD_2008.pdf.