

## Hurtig metodevurdering

Intuniv depottabletter (guanfacin) til behandling av ADHD.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

11-10-2016

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. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos søkeren. Analysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte/risiko balansen som allerede er utredet under prosedyren for markedsføringstillatelse. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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.

Metodevurderingene av legemidler understøtter kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring av legemidler på forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket har vedtaksmyndighet i dette systemet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under bagatellgrensen. Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål:

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

### Bakgrunn

Intuniv er et legemiddel til behandling av ADHD hos barn og ungdom mellom 6-17 år. Den generelle kliniske effekten ved behandling av ADHD er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Shire estimerer at om lag 2000 pasienter bruker atomoksetin hver år, og således ikke har kommet i mål med metylfenidatbehandling. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Metylfenidat er førstevalg når det er behov for medikamentell behandling av ADHD hos barn og ungdom. Et relevant sammenligningsalternativ for guanfacin er derfor atomoksetin (Strattera) som også benyttes i tilfeller der metylfenidat ikke kan brukes. Legemiddelverket mener at den relative effekten er dokumentert gjennom den tilsendte studien mht effekt på ADHD symptomer og fungering.

### Langvarighet

ADHD krever som regel behandling over lang tid. Det er vanlig at medikamentell behandling strekker seg over flere år.

### Alvorlighet og helsetap

ADHD er en alvorlig tilstand. ADHD kan medføre store vansker for personen i utdanning, arbeid og fritid.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av guanfacin står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir og kommet frem til at merkostnad for guanfacin sammenliknet med atomoksetin er i overkant av 2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (basert på maks AUP).

### Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt, behov for langvarig behandling og kostnadseffektivitet, samt usikkerhet i analysene oppfyller ikke guanfacin kriteriene for å få innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

**Vedtak:**

Legemiddelverket har vedtatt at Intuniv ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Intuniv (guanfacin). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av guanfacin etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### Pasientgrunnlag i Norge

Shire estimerer at om lag 2000 pasienter bruker atomoksetin hver år, og således ikke har kommet i mål med metylfenidatbehandling. En viss andel av disse er derfor aktuelle for behandling med guanfacin.

### Langvarighet

ADHD er en kronisk tilstand, og det er behov for behandling over en langvarig periode.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har tidligere beregnet alvorlighet for sykdommen ADHD. Sykdommen anses for å være alvorlig. ADHD kan medføre store vansker for personen i utdanning, arbeid og fritid.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Når det er behov for medikamentell behandling av barn og ungdom med ADHD, er metylfenidat førstevalg. Dersom det foreligger tungtveiende grunner for at metylfenidat ikke kan anvendes, kan alternative legemidler benyttes. Blant disse er andre stimulantia (som amfetamin/ deksamfetamin), atomoksetin og guanfacin. Atomoksetin vurderes å være relevant komparator, da det antagelig er det legemidlet som i størst grad blir fortrent dersom guanfacin får innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Resultater fra studien SPD503-316 ligger til grunn for sammenligning av effekt mellom guanfacin og atomoksetin. SPD503-316 er en dobbeltblind randomisert studie med tre armer som er designet for å vise effekt av guanfacin i forhold til placebo. I en aktiv kontrollarm har deltakerne fått atomoksetin, og Legemiddelverket anser at studien er egnet for å sammenligne de to legemidlene. Det er subpopulasjonen som er tidligere behandlet med metylfenidat, som er mest relevant for den helseøkonomiske analysen.

ADHD-RS-IV skalaen tar kun hensyn til symptombedring. Legemiddelverket ønsker å legge til grunn et endepunkt som i tillegg til symptombedring også tar hensyn til forbedret fungering i hverdagen. Guanfacin er noe bedre enn atomoksetin på dette endepunktet (andel pasienter med nedgang i ADHD-RS-IV  $\geq$  30% OG CGI-I skår på 1 eller 2). Hos studiepasienter tidligere behandlet med

metylfenidat har henholdsvis 59,6% respondert på guanfacin behandlingen vs 46,3% på atomoksetin behandling.

### Sikkerhet

De to legemidlene har ulik sikkerhetsprofil. Pasienter som blir behandlet med guanfacin er i størst grad plaget med somnolens, svimmelhet og utmattelse, mens pasienter som behandles med atomoksetin har en større forekomst av svimmelhet, redusert appetitt og oppkast. Disse bivirkningene er ikke med i den helseøkonomiske analysen. Kun bivirkninger som førte til at pasienten sluttet med legemidlet er inkludert i analysen.

*Effekt og sikkerhet er godt dokumentert i 316-studien, men bivirkningene er ikke tilstrekkelig tatt hensyn til i den helseøkonomiske analysen.*

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. I det scenarioet som Legemiddelverket mener er mest relevant, er forutsetningene de samme som i base case analysen til produsenten, bortsett fra følgende:

- Endepunktet «ADHD-RS-IV  $\geq$  30% og CGI-I på 1 eller 2» er benyttet i stedet for ADHD-RS-IV  $\geq$  30%
- Indirekte kostnader/produksjonsvirkninger er ikke tatt med

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av guanfacin står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, er følgende

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets analyse

Komparator	Guanfacin	Atomoksetin	Differanse
Legemiddelkostnader	NOK 7 519	NOK 4 633	NOK 2 886
Direkte behandlingkostnader	NOK 4 544	NOK 4 813	-NOK 269
Indirekte kostnader	NOK 0	NOK 0	NOK 0
<b>Totale kostnader</b>	<b>NOK 12 063</b>	<b>NOK 9 445</b>	<b>NOK 2 618</b>
<b>QALYs</b>	<b>0,902</b>	<b>0,901</b>	<b>0,001</b>
<b>ICER (NOK/QALY)</b>	<b>NOK 2 065 258</b>		

Merkostnad for guanfacin sammenliknet med atomoksetin er i overkant av 2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (basert på maks AUP).

Produsentens base case analyse er gjengitt i tabellen under:

*Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse*

Komparator	Guanfacin	Atomoksetin	Differanse
Legemiddelkostnader	NOK 9 797	NOK 5 876	NOK 3 921
Direkte behandlingskostnader	NOK 4 028	NOK 4 430	-NOK 402
Indirekte kostnader	NOK 22 565	NOK 24 807	-NOK 2 243
<b>Totale kostnader</b>	<b>NOK 36 390</b>	<b>NOK 35 113</b>	<b>NOK 1 276</b>
<b>QALYs</b>	<b>0,904</b>	<b>0,898</b>	<b>0,005</b>
<b>ICER (NOK/QALY)</b>			<b>NOK 236 245</b>

**Legemiddelverkets totalvurdering**

*Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt, behov for langvarig behandling og kostnadseffektivitet, oppfyller ikke guanfacin kriteriene for å få innvilget forhåndsgodkjentrefusjon.*

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>3-SIDERS SAMMENDRAG</b> .....	<b>5</b>
<b>INNHALDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>8</b>
<b>SØKNADSLOGG</b> .....	<b>10</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>11</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>12</b>
1.1 ADHD .....	12
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	12
1.3 BEHANDLING .....	13
1.3.1 <i>Behandling med guanfacin (Intuniv)</i> .....	13
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	13
1.3.3 <i>Behandling med atomoksetin (Strattera)</i> .....	14
<b>2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE RELATIV EFFEKT</b> .....	<b>16</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	17
<b>3 PICO</b> .....	<b>19</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	19
3.1.1 <i>Pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis</i> .....	19
3.1.2 <i>Studiepasienter i innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)</i> .....	19
3.1.3 <i>Populasjon i innsendt modell (i henhold til klinisk praksis)</i> .....	19
3.1.4 <i>Legemiddelverkets vurdering</i> .....	19
3.2 INTERVENSJON .....	20
3.2.1 <i>Norsk klinisk praksis</i> .....	20
3.2.2 <i>Klinisk dokumentasjon</i> .....	20
3.2.3 <i>Helseøkonomisk modell</i> .....	20
3.2.4 <i>Legemiddelverkets vurdering</i> .....	20
3.3 KOMPARATOR.....	20
3.3.1 <i>Norsk klinisk praksis</i> .....	20



3.3.2	<i>Innsendt klinisk dokumentasjon</i> .....	20
3.3.3	<i>Helseøkonomisk modell</i> .....	21
3.3.4	<i>Legemiddelverkets vurdering</i> .....	21
3.4	UTFALLSMÅL.....	21
3.4.1	<i>Klinisk effekt</i> .....	21
3.4.2	<i>Bivirkninger</i> .....	23
3.4.3	<i>Helsenytt/helsetap</i> .....	24
<b>4</b>	<b>ØKONOMISK ANALYSE</b> .....	<b>26</b>
4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	26
4.1.1	<i>Modellbeskrivelse</i> .....	26
4.1.2	<i>Analyseperspektiv</i> .....	27
4.1.3	<i>Kostnader (input data)</i> .....	27
4.2	RESULTATER .....	30
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i> .....	30
4.2.2	<i>Sensitivitetsanalyser</i> .....	30
4.2.3	<i>Legemiddelverkets analyse</i> .....	31
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET .....	32
<b>5</b>	<b>BUDSJETTKONSEKVENSER</b> .....	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>DISKUSJON</b> .....	<b>33</b>
6.1	REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDEFORSKRIFTEN .....	33
<b>7</b>	<b>KONKLUSJON</b> .....	<b>34</b>
	REFERANSER .....	<b>35</b>
	APPENDIKS 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	<b>36</b>

## SØKNADSLOGG

<b>Refusjonssøker:</b>	Shire Sweden AB	
<b>Preparat:</b>	Intuniv depottabletter	
<b>Virkestoff:</b>	guanfacin	
<b>Indikasjon:</b>	<p>Intuniv er indisert til behandling av ADHD (attention deficit hyperactivity disorder)/ hyperkinetisk forstyrrelse hos barn og ungdom i alderen 6-17 år hvor bruk av stimulantia ikke har vist seg egnet, ikke tolerert eller er vist å være ineffektive.</p> <p>Intuniv må brukes som del av et omfattende behandlingsprogram for ADHD som vanligvis omfatter psykologiske, pedagogiske og sosiale tiltak.</p>	
<b>ATC-nr:</b>	C02AC02	
<b>Søknadsprosess</b>		
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	11-11-2015	
Saksbehandling startet	18-11-2015	
Opphold i saksbehandlingen	50 dager	
Vedtak fattet	13-10-2016	
Saksbehandlingstid	280 dager	
Saksutredere	Lilly Shi Erik Sagdahl Christina Kvalheim	
Kliniske eksperter	N/A	
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>		

## ORDLISTE

---

ADHD	Attention Deficit/Hyperactivity Disorder
DSM-IV-TR-kriteriene	The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4 <sup>th</sup> edition
ADHD-RS-IV	Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale IV
CGI-S	Clinical Global Impression Scales of Severity
CGI-I	Clinical Global Impression Scales of Improvement. 1 – very much improved; 2 – much improved; 3 – minimally improved; 4 – no change; 5 – minimally worse; 6 – much worse; 7 – very much worse
WFIRS	Weiss Functional Impairment Rating Scale

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 ADHD

Helsedirektoratet utarbeidet i 2005 en veileder for diagnostisering og behandling av ADHD. Den nyeste reviderte versjonen er fra desember 2014, med revisjon i forbindelse med overgang til elektronisk versjon (oppdatert 22.06.2016 (1)).

ADHD står for Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder og er en nevropsykiatrisk forstyrrelse som først og fremst innebærer økt uro, impulsivitet og vansker med oppmerksomheten. Tilstanden kan påvirke evnen til å være produktiv og kan også få betydning for hvordan man utvikler sosiale relasjoner eller selvfølelse. Dette medfører vansker for personen i for eksempel utdanning, arbeid og fritid. Symptomene begynner i barndommen og fortsetter inn i ungdomsårene og voksen alder i 40 til 70 % av tilfellene. 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-5. Diagnostisering av ADHD baserer seg på vurdering av atferdskarakteristika over tid og i ulike situasjoner som er av en slik art at det medfører dysfunksjon i hverdagen.

## 1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Legemiddelverket har tidligere beregnet alvorlighet for sykdommen ADHD. Vi henviser til Legemiddelverkets refusjonsvurdering av Elvanse (2) for beregninger av alvorlighet. Beregningene er usikre, men indikerer at ADHD for barn er en alvorlig sykdom.

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

## 1.3 BEHANDLING

### 1.3.1 Behandling med guanfacin (Intuniv)

#### Indikasjon

Intuniv depottabletter er indisert som en del av et omfattende behandlingsprogram for barn og ungdom fra 6 til 17 år med ADHD når bruken av sentralstimulerende midler er kontraindisert, eller når responsen på førstevalg behandling med sentralstimulerende er klinisk utilstrekkelig og bivirkningene plagsomme.

#### Virkningsmekanisme

Guanfacin er en selektiv alfa-2 adrenerg agoinst. Virkningsmekanismen ved ADHD er ikke fullstendig kartlagt, men antas å skyldes en stimulering av alfa2A adrenoreseptorer som er lokalisert i midthjernen. Aktiveringen produserer en gunstig effekt på områder i hjernen som spiller en signifikant rolle i konsentrasjon, organisering og impuls kontroll.

#### Dosering

Doseringen individualiseres ut fra pasientens terapeutiske behov og respons. Startdosen er 1 mg tatt én gang daglig om morgenen eller ettermiddag. Dosen kan økes med 1 mg ca. én gang i uken. Maksimal anbefalt dose er 0.12 mg/kg/døgn. Depottabletten skal svelges hel og ikke knuses, tygges eller deles, da dette kan gi økt frisetting av virkestoffet. Behandlingen anbefales derfor kun til barn som er i stand til å svelge tablettene hele.

Nytten av behandling med guanfacin bør revurderes hver 3. måned det første året, deretter minst én gang i året, og prøveperioder uten behandling – fortrinnsvis i skoleferier – bør overveies for å vurdere hvordan pasienten fungerer uten farmakoterapi.

#### Bivirkninger

Guanfacin er ikke et stimulantia og har en annen bivirkningsprofil enn de sentralstimulerende midlene. De mest uttalte bivirkningene er somnolens (rammer annenhver av pasientene), sedasjon (10,2%) og hodepine. Vektøkning har blitt observert ved bruk over lengre tid. Andre vanlige bivirkninger som er av potensiell risiko er bradykardi (1,5%), hypotensjon (3,2%) og synkope (0,7%). Dette skyldes den antihypertensive effekt av guanfacin pga. stimulering av alfa adrenerge reseptorer. Forlenget QP tid har også blitt observert.

Vekt, psykiatrisk og kardiovaskulær status bør overvåkes kontinuerlig.

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtale (3).

### 1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Behandlingen har som hovedmål å redusere ADHD-symptomer, bedre funksjonen i hverdagen og forhindre eller begrense utvikling av tilleggsp problemer (1). 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.

Diagnostisering av ADHD baserer seg på vurdering av atferdskarakteristika over tid og i ulike situasjoner som er av en slik art at det medfører dysfunksjon i hverdagen.

Et av de mest benyttede utredningsverktøy i Norge er spørreskjemaet for kartlegging av symptomer på ADHD/ Hyperkinetisk forstyrrelse er «ADHD Rating Scale» basert på beskrivelse av atferd som finnes i DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) (1).

Medikamentell behandling gis dersom diagnosen stilles etter grundig utredning og det foreligger vesentlig funksjonsnedsettelse. De legemidlene som har indikasjon ved hyperkinetisk forstyrrelse/ADHD er:

- Sentralstimulerende legemidler: metylfenidat, amfetaminpreparater
- atomoksetin
- guanfacin

Metylfenidat og amfetaminpreparater virker direkte på kjernesymptomene ved ADHD – konsentrasjonsproblemer, hyperaktivitet og impulsivitet, og er anbefalt som førstevalg. Metylfenidat finnes i flere korttidsvirkende og langtidsvirkende formuleringer. Korttidsvirkende metylfenidat doseres 3 til 4 ganger daglig, og langtidsvirkende metylfenidat 1 gang daglig. Amfetaminpreparater doseres 1-2 ganger daglig. De hyppigst rapporterte bivirkningene er nedsatt appetitt, vekttap, søvnløshet og hodepine. Hjertebank og lett forhøyet puls og blodtrykk er vanlige bivirkninger.

For barn og ungdom som ikke tåler eller ikke responderer tilstrekkelig på sentralstimulerende midler, vil behandlingsalternativet i dag hovedsakelig være atomoksetin. Atomoksetin er klassifisert som et sentralt virkende sympatikomimetikum, men virker ikke sentralstimulerende.

Indikasjonen til guanfacin tilsier at dette er et annenlinjepreparat som kun skal benyttes dersom stimulantia ikke har vist seg egnet, ikke er tolerert eller er ineffektive. Alternativet er i dag Strattera (atomoksetin), som har forhåndsgodkjent refusjon for tilfeller der tungtveiende medisinske grunner tilsier at metylfenidat ikke kan benyttes.

*Legemiddelverket er enige med søker at atomoksetin er en relevant komparator.*

ADHD medfører sannsynlighet for behandling over en lang periode, gjerne flere år.

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

### **1.3.3 Behandling med atomoksetin (Strattera)**

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 moderat og alvorlig ADHD hos barn over 6 år, ungdom og voksne som del av et omfattende behandlingsprogram. Forhåndsgodkjent refusjon er innvilget for pasienter hvor tungtveiende medisinske argumenter tilsier at metylfenidat ikke kan benyttes.

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 (4). I studier med aktiv komparator, har standard metylfenidat depotformulering vist statistisk signifikant bedre responsrate enn atomoksetin (5, 6).

Hos barn er hodepine, magerter 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 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE RELATIV EFFEKT

---

EMA angir at primære endepunkter i studier av legemidler til behandling av ADHD bør basere seg på en klinisk vurdering av standardiserte spørreskjemaer, som f.eks. ADHD Symptoms Rating Scale (ADHD-SRS), kombinert med en vurdering av funksjonskarakteristika på læring og sosial fungering (7). Det anbefales to primære endepunkter som måler forskjell fra baseline på disse to områdene.

### Guanfacin vs. placebo

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

Langtidseffekt er vist i studie SPD503-315 (8), en dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenter, randomisert seponeringsstudie med barn og ungdom i alder 6 til 17 år (n=157 vs placebo n=159) som oppfylte diagnosekriteriene for ADHD (DSM-IV-kriteriene). Pasienter ble optimalisert med åpen behandling med guanfacin i 7 uker, etterfulgt av en periode på 6 uker med åpen vedlikeholdsbehandling. De som oppnådde predefinerte responskriterier ble randomisert til å fortsette med optimalisert dose av guanfacin eller å bytte til placebo i 26 uker. Pasienter ble observert for behandlingssvikt i seponeringsperioden. Behandlingssvikt var definert som en økning  $\geq 50\%$  i ADHD-RS<sup>2</sup> totalskår og en økning  $\geq 2$  poeng i CGI-S-skår<sup>1</sup> sammenlignet med skår ved inklusjon i seponeringsperioden. Behandlingssvikt var signifikant lavere (p=0.006) hos pasienter som fikk guanfacin (49,3 %) sammenlignet med placebo (64,9 %).

I registreringsstudien, SPD503-316, som var en multisenter (US og EU) fase 3-studie, ble 338 pasienter i alderen 6-17 år evaluert (9). Dette var en 10/13 ukers, randomisert, dobbeltblindet, dosetitrert studie mot placebo og aktiv kontroll (atomoksetin). Det var ett primært endepunkt - endring i ADHD-RS-IV totalskår<sup>2</sup> fra baseline. Studien har også definert tre «key» sekundære endepunkter; Dikotomisert CGI-I ved siste studiebesøk, total CGI-I skår og WFIRS-P skår<sup>3</sup>. I tillegg er det en rekke andre sekundære endepunkter som ikke er definert som «key».

Guanfacin viste en signifikant større effekt enn placebo med en placebojustert gjennomsnittlig reduksjon fra baseline i ADHD-RS-IV totalskår på 8,9 (p<0,001). Videre viste 68 % av pasientene på

---

<sup>1</sup> Clinical Global Impression Scales of Severity

<sup>2</sup> Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale IV

<sup>3</sup> Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent report



guanfacin bedring (definert som “svært mye bedret” eller “mye bedret”) på CGI-I skår<sup>4</sup> sammenlignet med 44,1 % for placebo ( $p < 0,001$ ).

*Faglige kriterier: Legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon i forhold til placebo.*

### **Guanfacin vs. atomoksetin**

Det foreligger ikke studier som er designet for å sammenligne effekten av guanfacin med atomoksetin. Studie SPD053-316 inneholder imidlertid atomoksetin som aktiv kontrollarm. Selv om studien ikke har tilstrekkelig teststyrke til å fastslå eventuelle signifikante forskjeller, kan den benyttes til å gi en god indikasjon på relativ effekt.

## **2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER**

Følgende studie er relevant for metodevurderingen. Legemiddelverket er ikke kjent med andre guanfacinstudier som inkluderer en behandlingsarm med atomoksetin.

---

<sup>4</sup> Clinical Global Impression Scales of Improvement

Tabell 3 Presentasjon av 316 studien. Totalpopulasjonen.

	<i>Studie SPD503-316(9)</i>
<i>Design</i>	Dobbelblindet, randomisert, multisenter, placebokontrollert (Europa, USA), parallelle grupper, fase III. 10/13 uker dobbeltblindet (4/7 uker opptitrering + 6 uker vedlikehold). N = 338
<i>Pasientpopulasjon</i>	Barn og ungdom (6-17 år) med ADHD som oppfylte DSM-IV-TR-kriteriene. ADHD-RS-IV total skår $\geq 32$ (dvs. mild til moderat alvorlighet) og CGI-S skår $\geq 4$ (dvs. moderat alvorlighet). N= 338
<i>Intervensjon</i>	Intuniv (guanfacin) 1-4 mg/dag til barn, 1-7 mg/dag til ungdom (morgen). N=115
<i>Komparator</i>	Placebo N=111 Aktiv kontroll: Strattera (atomoksetin) 10 mg – 80 mg/dag (morgen). N=112
<i>Primært utfallsmål</i>	ADHD-RS-IV totalskår ved siste studiebesøk (uke 10 for barn 6-12 år, og uke 13 for ungdom 13-17 år), endring fra baseline, ved bruk av metoden «last observation carried forward» (LOCF)
<i>«Key» sekundære utfallsmål</i>	Respons definert som CGI-I-skår (Clinical Global Impression- Improvement) 1 eller 2 (“svært mye bedret” eller “mye bedret”). Total CGI skår  WFIRS-P (Weiss Functional Impairment Rating Scale- Parent) evaluert av skole og foreldre/foresatte
<i>Resultater (totalpopulasjonen)</i>	
<i>ADHD-RS-IV totalskår, endring fra baseline, placebojustert</i>	Guanfacin: -8,9 (95 % KI -11,9 – -5,8) Atomoksetin: -3,8 (95 % KI -6,8 – -0,7) Effektstørrelse: 0,44 (95 % KI 0,17 – 0,70), p = 0,001
<i>Responsrate (%) CGI-I skår 1 eller 2, placebojustert</i>	Guanfacin: 23,7 % (95 % KI 11,1 – 36,4) Atomoksetin: 12,1 % (95 % KI -0,9 – 25,1) Forskjell 11,6 % (95 % KI -1,0 – 24,2) p = 0,099
<i>WFIRS-P Skår skoleevaluert– endring fra baseline, placebojustert</i>	Guanfacin: -0,217 (95 % KI -0,358– -0,076) Atomoksetin: -0,162 (95 % KI -0,305– -0,019) (overlappende KI)
<i>WFIRS-P Skår foreldreevaluert– endring fra baseline, placebojustert</i>	Guanfacin: -0,209 (95 % KI -0,358– -0,059) Atomoksetin: ingen signifikant forskjell fra placebo, nominell p=0,242
<i>Bivirkninger</i>	<b>Guanfacin:</b> somnolens, økt appetitt, redusert appetitt, hodepine, kvalme, søvnløshet. <b>Atomoksetin:</b> hodepine, kvalme, søvnighet, redusert appetitt, utmattelse, oppkast. Somnolens var den mest uttalte bivirkningen og forekom i dobbelt så mange tilfeller i guanfacin-armen i forhold til atomoksetin-armen (placebo 14.4%, guanfacin 43.9% og atomoksetin 17.9%). Det ble det observert en gjennomsnittlig reduksjon i puls i guanfacin-armen, og en økning i atomoksetin-armen.

## 3 PICO<sup>5</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### 3.1.1 Pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis

I Norge regner man med at 3 – 5 prosent av barn i skolealder har forstyrrelser i tråd med kriteriene for ADHD. Flere gutter får diagnosen enn jenter. Det er forventet at en mindre andel av pasientene vil bli behandlet med guanfacin fordi det forventes at behandling med sentralstimulerende som førstelinjebehandling vil være tilstrekkelig.

#### 3.1.2 Studiepasienter i innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

SPD503-316 inkluderte barn og ungdom (6-17 år) som oppfylte DSM-IV-TR-kriteriene for ADHD. Hovedandelen består av europeiske pasienter (77,5%), resterende er fra Nord-Amerika. Dette er i stor grad representativt for den populasjonen det søkes refusjon for. Baseline ADHD-RS-IV totalskår var i gjennomsnitt 43,5 (moderat til markant alvorlig) og de fleste hadde en kombinert type ADHD (både oppmerksomhetssvikt og hyperaktiv-impulsiv). Det var både tidligere behandlede og behandlingsnaive (40,9 %) pasienter i studien. 49,6 % var tidligere blitt behandlet med sentralstimulerende midler (metylphenidat eller andre sentralstimulerende). Shire har sendt inn kliniske data for disse to populasjonene, samt subgruppen som kun er tidligere behandlet med metylphenidat. Da metylphenidat er førstevalg i Norge, vil det ikke være aktuelt å gi guanfacin til behandlingsnaive pasienter.

#### 3.1.3 Populasjon i innsendt modell (i henhold til klinisk praksis)

Pasientpopulasjonen i 316-studien er brukt i den helseøkonomiske modellen. Det er mulig å undersøke effekt hos både pasienter som tidligere er behandlet med sentralstimulerende legemidler, og hele gruppen samlet. I modellen er det ikke mulig å velge den subpopulasjonen som kun er tidligere behandlet med metylphenidat.

#### 3.1.4 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at den delen av studiepopulasjon i 316-studien som tidligere har benyttet metylphenidat er relevant for norsk klinisk praksis. I den helseøkonomiske modellen kan ikke denne populasjonen velges, men «pasienter som tidligere har benyttet sentralstimulerende legemidler» antas å være en akseptabel proxy for disse pasientene.

---

<sup>5</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

## 3.2 INTERVENSJON

### 3.2.1 Norsk klinisk praksis

Det antas at guanfacin vil bli gitt etter preparatomtalens anbefalinger. Guanfacin depottabletter administreres med en startdose på 1 mg. Doseringen beregnes ut fra kroppsvekt og maksdosen for barn (6-12 år) er 4 mg, og 7 mg for ungdom (13-17 år).

### 3.2.2 Klinisk dokumentasjon

Dosering av guanfacin i studien er i tråd med godkjent preparatomtale. Doseringen er basert på vekt og maksdosen for barn (6-12 år) var 4 mg, og 4-7 mg for ungdom (13-17 år) i studien. I 316-studien var den gjennomsnittlige daglige dosen 3,54 mg.

### 3.2.3 Helseøkonomisk modell

Dosering av guanfacin i den helseøkonomiske modellen er basert på faktisk forbruk i 316-studien. Det ble benyttet en gjennomsnittlig døgndose på 3,54 mg i titreringsperioden og vedlikeholdsperioden.

### 3.2.4 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at bruken av guanfacin i den kliniske studien og helseøkonomiske modellen gjenspeiler forventet forbruk i klinisk praksis. Legemiddelverket mener at det er rimelig å legge faktisk forbruk i 316-studien til grunn i den helseøkonomiske analysen. Det er sannsynlig at dosering i klinisk praksis vil samsvare med den kliniske studien.

## 3.3 KOMPARATOR

### 3.3.1 Norsk klinisk praksis

Barn og ungdom med ADHD som trenger medikamentell behandling, tilbys vanligvis metylfenidat som førstevalgsbehandling. Andrevalgsbehandling med atomoksetin (non-stimulantia) tilbys dersom sentralstimulerende er kontraindisert, ikke gir tilstrekkelig klinisk respons eller gir plagsomme bivirkninger.

Anbefalt startdose for atomoksetin er ca. 0,5 mg/kg/døgn. Startdosen bør opprettholdes i minst 7 dager før titrering til høyere dose iht. klinisk respons og toleranse. Anbefalt vedlikeholdsdose er ca. 1,2 mg/kg/døgn. Atomoksetin kan gis som engangsdosering om morgenen. Ved utilstrekkelig klinisk respons (tolerabilitet (f.eks. kvalme eller søvnighet) eller effekt), kan dosen deles og tas morgen og sen ettermiddag eller tidlig kveld (10).

### 3.3.2 Innsendt klinisk dokumentasjon

Dosering av atomoksetin i studien er i tråd med godkjent preparatomtale. I studien var den gjennomsnittlige daglige dosen 42,1 mg i vedlikeholdsfasen. I studien var det ikke tillatt å dele dosen i morgen- og kveldsdose. Her ble begge studiemedisinene gitt som en daglig morgendose. Det kan ta tid før atomoksetin får maksimal effekt. Hos de fleste tar det 3-4 uker før virkningen kan bedømmes og en studie tyder på at det kan ta opptil 12 uker (9). Varighet av 316-studien er imidlertid bare

10/13 uker. Disse elementene ved studiedesignet kan ha medført at maksimal potensiell behandlingseffekt av atomoksetin ikke ble vist i denne studien.

### 3.3.3 Helseøkonomisk modell

Effektdata og forbruk av atomoksetin hentes fra 316-studien. Atomoksetin doseres med gjennomsnittlig 47 mg som en daglig dose i både titreringsperioden og vedlikeholdsperioden.

### 3.3.4 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket anser atomoksetin som relevant komparator til guanfacin da guanfacin forventes å bli brukt på lignende grunnlag som atomoksetin i behandling av ADHD hos barn og ungdom (6-17 år) som tidligere har blitt behandlet med sentralstimulerende legemidler.

Studiedesignet i 316-studien er i favør av guanfacin. Effekten av atomoksetin kan være underestimert fordi studien ikke er lang nok og fordi det ikke var tillatt å dele dagsdosen. Videre kan bivirkninger og frafall fra behandling være overestimert for atomoksetin fordi det ikke var tillatt å dele dagsdosen.

## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Klinisk effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 4 Resultater fra studie 316 – Totalpopulasjonen, primært endepunkt og «key» sekundære endepunkter

	Studie SPD503-316 (9)	
	Guanfacin (n=114)	Atomoksetin (n=112)
<b>Effekt etter 10/13 uker</b>		
Endring av ADHD-RS-IV skår fra baseline (LOCF)	-8,9 (95 % KI -11,9 – -5,8) <sup>6</sup>	-3,8 (95 % KI -6,8 – -0,7)
CGI-I uke 15 (andel med skår 1 eller 2)	23,7 (95 % KI 11,1 – 36,4)	12,1 (95 % KI -0,9 – 25,1)
WFIRS-P skole, endring fra baseline	-0,217 (95 % KI -0,358– -0,076)	-0,162 (95 % KI -0,305– -0,019)
WFIRS-P hjemme, endring fra baseline	-0,209 (95 % KI -0,358– -0,059)	ingen signifikant forskjell fra placebo
<b>Bivirkninger</b>	somnolens, utmattelse, kvalme, svimmelhet, søvnløshet.	kvalme, redusert appetitt, utmattelse, oppkast.

<sup>6</sup> Statistisk signifikant

Tabell 5 Resultater fra studie 316 – Tidligere behandlet med metylfenidat, primært endepunkt og «key» sekundære endepunkter

Effekt etter 10/13 uker	Studie SPD503-316 (9)	
	Guanfacin (n=46)	Atomoksetin (n=48)
Endring av ADHD-RS-IV skår fra baseline (LOCF) (placebo-justert)	-9,82 (95 % KI -14,55 – -5,09)	-1,79 (95 % KI -6,46 – 2,88)
CGI-I uke 15 (andel med skår 1 eller 2) (placeborespons var 41,7 %)	57,8 %	41,7 %
WFIRS-P skole, endring fra baseline	Ikke rapportert	Ikke rapportert
WFIRS-P hjemme, endring fra baseline	Ikke rapportert	Ikke rapportert

#### Klinisk effekt i innsendt helseøkonomisk modell.

Effektdata er hentet fra 316-studien. I søkers base case er effekten av guanfacin sammenlignet med atomoksetin basert på andel pasienter med *endring i ADHD-RS-IV total skår  $\geq 30\%$  fra baseline blant pasienter som er tidligere behandlet med sentralstimulerende.*

I den helseøkonomiske modellen kan man velge å undersøke effektmål gjennom ulike endepunkter. Ingen av disse sammenligner direkte endring fra baseline i ADHD-RS-IV total skår (primært endepunkt), men benytter to ulike cut-off av endepunktet som responderanalyser, hhv andel som oppnår 30 % bedring og andel som oppnår 50 % bedring:

- ADHD-RS-IV  $\geq 30\%$  - andel som oppnår endring i Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale - IV fra baseline på 30 % eller mer
- ADHD-RS-IV  $\geq 50\%$  - andel som oppnår endring i ADHD-RS-IV Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale - IV fra baseline på 50 % eller mer

Andre endepunkter som kan velges (i modellen) som inkluderer fungeringsevne:

- ADHD-RS-IV  $\geq 30\%$  & CGI-I på 1 eller 2 – andel som oppnår endring i ADHD-RS-IV Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale - IV fra baseline på 30 % eller mer og klinisk observert funksjonell bedring på 1 (mye bedre) eller 2 (bedre) målt gjennom Clinical Global Impression Improvement
- CGI-I på 1 eller 2 – andel som oppnår klinisk observert funksjonell bedring på 1 (mye bedre) eller 2 (bedre) målt gjennom Clinical Global Impression Improvement (dette var et av «key» sekundære effektmål).

Endring fra baseline i ADHD-RS-IV total skår (primært endepunkt) blir ikke brukt i modellen.

Tabell 6 Resultater fra studie 316 – Tidligere behandlet med sentralstimulerende

Effekt etter 10/13 uker	Studie SPD503-316 (9)	
	guanfacin (n=53)	atomoksetin (n=54)
ADHD-RS-IV total skår $\geq$ 30%.	80,8% (95 % KI 70,1% – 91,5%)	61,1% (95 % KI 48,1% – 74,1%)
ADHD-RS-IV total skår $\geq$ 50%.	57,7% (95 % KI 44,3%– 71,1%)	33,3% (95 % KI 20,8% – 45,9%)
ADHD-RS-IV $\geq$ 30% & CGI-I på 1 eller 2	59,6% (95 % KI 46,3%– 73,0%)	46,3% (95 % KI 33,0%– 59,6%)
CGI-I på 1 eller 2	61,5% (95 % KI 48,3%– 74,8%)	46,3% (95 % KI 33,0%– 59,6%)
<b>Discontinuation</b>	24,5% (12,9% – 36,1%)	25,9% (14,2% – 37,6%)

### Legemiddelverkets vurdering

Den relative effekten av guanfacin i forhold til atomoksetin ble vist i studien SPD503-316, der guanfacin-gruppen (totalpopulasjonen) oppnådde en større reduksjon av ADHD symptomer sammenlignet med atomoksetin. Mereffekten av guanfacin fremkommer ikke like tydelig i de sekundære utfallsmålene (numeriske forskjeller, overlappende KI). Legemiddelverket bemerker også at gjennomsnittspasienten i placebogruppen i 316-studien oppnådde en reduksjon i ADHD-RS-IV på mer enn 30 %.

Legemiddelverket er kritiske til at søker ikke har tatt hensyn til bivirkninger i modellen (se under). Spesielt er søvninghet et relativt stort problem med guanfacinbehandling (se 3.4.2), og etter vår vurdering kan dette gå utover fungeringsevnen til barn og ungdom i skole og fritid. Da behandlingsmålet for ADHD blant annet er å redusere symptomer OG oppnå bedre fungering i hverdagen (1), vil Legemiddelverket legge størst vekt på det av modellens endepunkter som også inkluderer bedring av CGI-I skår, dvs «ADHD-RS-IV  $\geq$  30% & CGI-I på 1 eller 2».

Resultatene fra subpopulasjonen som tidligere er behandlet med metylfenidat anses som mest relevant, men som en proxy for disse vil vi benytte subpopulasjonen som er tidligere behandlet med sentralstimulerende medikamenter.

Legemiddelverket mener at analysen har en rekke svakheter som kan se ut til å favorisere guanfacin, men mener at modellen kan benyttes for å gi en idé om kostnadseffektiviteten til guanfacin som et «best case scenario». Vi vil i egne analyser benytte modellens kombinerte endepunkt (som tar hensyn til symptombedring og fungeringsevne).

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Somnolens var den mest uttalte bivirkningen som oppsto under 316-studien, det var mer enn dobbelt så hyppig hos guanfacin-gruppen (43,9%) som atomoksetin-gruppen (17,9%) og placebo-gruppen (14,4 %). En større andel av guanfacin-gruppen opplevde også sedative episoder (44,7%)

sammenlignet med atomoksetingruppen (18,8%) og placebo (14,4%). De fleste tilfellene rapporteres å være milde eller moderate. Hodepine, fatigue, magerter, og kvalme var vanlige bivirkninger hos begge behandlingsgruppene. Økt matlyst ble for øvrig hyppigere observert hos guanfacin (12%) enn hos atomoksetin (4%). Ingen fatale bivirkninger ble rapportert under studien. Andelen av pasienter som seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger var høyere i guanfacin gruppen (7,9%) enn i atomoksetin gruppen (4,8%) og placebogruppen (0,9%).

### **Bivirkninger i innsendt helseøkonomisk modell**

Innflytelse av bivirkninger er ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen, men kun tatt hensyn til gjennom avslutning av behandling grunnet bivirkninger i titreringsfasen. Legemiddelverket mener at forskjeller i bivirkninger, som somnolens, bør tas med i modellen siden de påvirker livskvalitet og forskjeller mellom behandlingsalternativene. På forespørsel fra Legemiddelverket angir Shire at somnolens hovedsakelig inntraff i starten av behandlingen, og at modellen således hadde tatt høyde for dette gjennom frafall grunnet bivirkninger i titreringsfasen. Bivirkninger som inntraff etter titreringsfasen ble utelatt for begge behandlingsarmene.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket er usikre på hvorvidt inklusjon av bivirkninger kun i titreringsfasen reflekterer hvordan bivirkninger vil oppstå og håndteres i norsk klinisk praksis, og er også usikre på hvordan dette påvirker kostnadseffektiviteten av guanfacin sammenlignet med atomoksetin. I og med at atomoksetin ikke var tillatt dosert to ganger daglig i studien, er det sannsynlig at tolererbarheten av atomoksetin er undervurdert i 316-studien, og derfor også i den helseøkonomiske analysen.

### **3.4.3 Helsenytt/helsetap**

I 316-studien ble livskvalitetsdata samlet inn ved hjelp av Health Utility Index - Mark 2 og 3 (HUI-2/3). Ytterligere tre spørsmål ble lagt til for å fange opp endringer i helsetilstand. HUI-2/3 ble brukt i løpet av uken før behandlingsstart, ved uke 0, uke 4, uke 7, uke 10 og uke 13 (kun for ungdom) (11). Helsenytt for respons og ikke-respons brukt i modellen ble beregnet ved hjelp av sammenslåtte data fra alle behandlingsarmer og alle studiebesøk, kontrollert for bivirkninger og gav følgende verdier:

- Respons = 0,914 (95% KI: 0,897 til 0,932)
- Ikke-Respons = 0,877 (95% KI: 0,856 til 0,898)

Livskvalitet er således helsetilstandspesifikk og ikke behandlingsspesifikk. Livskvaliteten er derfor antatt å være den samme så lenge pasienten holder seg i en bestemt tilstand. Denne tilnærmingen ble validert med norske og svenske kliniske ekspertuttalelser (Eriksson 2015; Mossige 2015). Livskvalitet varierer ikke annet enn når en pasient går mellom helsetilstander, som bare oppstår i løpet av titreringsperioden i modellen.

Nyttevektene som stammer fra 316-studien er generelt høyere enn det som er rapportert i litteraturen (12, 13). Men forskjellen mellom respons og ikke-respons basert på 316-studien (0,037)



var mindre enn forskjeller rapportert i litteraturen. Studien av Coghill et al (12) rapporterte en nyttevekt på 0,837 for symptomforbedring og 0,773 for ingen symptomforbedring. Studien av Lloyd et al (Lloyd 2011) rapporterte en nyttevekt på 0,820 for respondere og 0,700 for ikke-respondere. Shire har utført sensitivitetsanalyser med nyttevekter fra Coghill og Lloyd. Begge disse fører til en noe lavere ICER.

**Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket er kritiske til at nytteverdier for baseline ikke er rapportert. Responsmodeller bør i utgangspunktet modelleres som endring fra baseline. I denne modellen modelleres ikke endring fra baseline, men livskvalitet beregnes gjennom forflytninger mellom stadiene respons og ikke-respons.

Legemiddelverket bruker nyttevektene fra 316-studien i egne analyser.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

---

I den økonomiske analysen sammenlignes Intuniv (guanfacin) med Strattera (atomoksetin). I analysen inngår beregninger av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår.

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### 4.1.1 Modellbeskrivelse

Modellen er en kohort-beslutningsmodell med Markov struktur. Modellen er satt sammen av en serie med nestede beslutningstrær og det gjøres halv-syklus korreksjon. Sykluslengde er en uke. Analysen bruker data fra 316-studien. Modellen ble tilpasset fra en modell utviklet av King et al (11).

Modellen omfatter to helsetilstander som i søkers base case er definert som følger:

- Respons - pasienter som responderer tilstrekkelig på behandling, definert som en reduksjon i ADHD-RS-IV score på  $\geq 30\%$  fra baseline
- Ikke-respons - pasienter som ikke responderer tilstrekkelig på behandling, det vil si en reduksjon i ADHD-RS-IV score på  $< 30\%$  fra baseline

Hver helsetilstand er tilknyttet relevante kostnader og effekter. Kostnadene for hver helsetilstand består av direkte medisinske kostnader og indirekte kostnader. Effekten for hver helsetilstand er målt i QALYs. Behandlingen antas å bestå av en titreringsperiode (uke 0-4) og en vedlikeholdsperiode (uke 5-52). I titreringsperioden justeres dosen i henhold til pasientens respons og toleranse. Analysen forutsetter at pasienter vil gjennomgå en vurdering hver uke i løpet av titreringsperioden og basert på denne vurderingen vil de flyttes fra «ikke-respons» til «respons» eller forbli i «ikke-respons». Disse forutsetningene ble validert av en norsk klinisk ekspert. Det er også antatt at maksimal respons vil nås ved slutten av titreringsperioden. Pasienter kan avslutte behandlingen på grunn av bivirkninger i løpet av titreringsperioden. Søker skriver at en 4-ukers titreringsperiode er vanlig for å finne den optimale dosen og vurdere respons og toleranse til ADHD medisiner hos barn og ungdom. Guanfacin behandlede pasienter viste en signifikant respons ved uke 3, noe som øker opp til 5 ukers behandling (14). Denne antakelsen er også i tråd med titreringsperioden brukt av King et al (11). Analysen antar at responsen er vurdert og kjent ved slutten av titreringsperioden og bare pasienter som responderer fortsetter behandling.

En 4-ukers titreringsperiode er antagelig for kort til å forvente maksimal effekt av atomoksetin. Imidlertid er det effekten som er oppnådd etter 10/13 uker i studien som benyttes som input i modellen etter 4 ukers titreringsfase, slik at effekten i disfavør av atomoksetin ikke blir fullt så stor.

#### Legemiddelverkets vurdering

Modellen har en markov-struktur og har en tilsynelatende intuitiv oppbygning. Modellen har flere valgmuligheter og fremstår som oversiktlig og transparent.

Legemiddelverket godtar den helseøkonomiske modellen.

#### 4.1.2 Analyseperspektiv

I base case analysen, ble kostnader og effekter analysert fra både samfunnets og betalers perspektiv, noe som er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer. Diskontering ble ikke benyttet da analysen har en tidshorisont på 1 år.

#### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener analyseperspektivet er relevant og fanger opp relevante forhold. Det er positivt at modellen kan kjøres med forskjellige perspektiv. Data fra 316-studien ble brukt til å estimere responsrater som vedvarer hele tidshorisonten på ett år i modellen.

Legemiddelverket godtar det valgte analyseperspektivet.

#### 4.1.3 Kostnader (input data)

##### Legemiddelkostnader

Enhetsprisen for Stratterra ble hentet fra Statens legemiddelverks rapporterte priser for de ulike atomoksetin styrkene (15) vektet med dosefordelingen i 316-studien. Enhetsprisen for Intuniv ble også vektet med dosefordeling i 316-studien. Behandlingskostnader per syklus ble beregnet ved å multiplisere kostnadene per dag med antall dager per ukentlig syklus (365,25 dager i ett år / 52 uker i ett år = 7,02 dager per syklus). Tabell 7 viser base case behandlingskostnader per syklus som brukes for hvert medikament i titreringen og vedlikeholdsperioden, og Tabell 8 viser de vektete gjennomsnittsdosene for atomoksetin og guanfacin og tilsvarende kostnader. Det forutsettes at alle pasienter som mottok atomoksetin og guanfacin er 100 % adherent til sin behandling.

Tabell 7 Kostnad for guanfacin og atomoksetin per syklus pre- og post titrering

Treatment	Cost*/tablet (NOK, maks AUP-mva)	Cost*/day (NOK, maks AUP-mva)	Cost*/cycle NOK
<b>Titration Period</b>			
Guanfacin	36.06	36.06	253.28
Atomoksetin	26.27	26.27	184.49
<b>Post-Titration Period</b>			
Guanfacin	36.06	36.06	253.28
Atomoksetin	26.27	26.27	184.49

Tabell 8 Vektet gjennomsnittsdose for atomoksetin og guanfacin og tilsvarende kostnad

Treatment	Average daily dose		Cost* (NOK)	
	Titration (assumed to be equal to post-titration)	Post-titration	Titration (4-week cost)	Post-titration (48-week cost)
Guanfacin	3.54mg	3.54mg	933.32	11 199.84
Atomoksetin	47.00mg	47.00mg	737.97	8855.59

##### Andre direkte kostnader

Helserelatert ressursbruk knyttet til hhv. legebesøk (psykiater, barnelege, fastlege), sykepleierkontakt og telefonkontakt ble beregnet på grunnlag av en norsk

ressursforbruksundersøkelse (Medix UK) i 2012 med 15 norske spesialister i barne- og ungdomspsykiatri (80%), eller pediatri (20%). Målet var å estimere helserelatert ressursbruk forbundet med ADHD behandlinger for tre pasientgrupper; pasienter som gjennomgår ADHD medisintitrering, pasienter som viser respons på ADHD behandling, og pasienter som viser frafall på ADHD behandling. Enhetskostnadene knyttet til ressurselementene er hentet fra prislisten fra Den norske legeforening (16). Kostnad for sykepleierbesøk er basert på tall fra Statistisk sentralbyrå (relatert til sykepleierlønninger) og Den norske sykepleierforening, som gir en gjennomsnittlig sykepleier kost/time på kr 388.

Enhetskostnadene anvendt i modellen er presentert i Tabell 9. Enhetskostnadene (med relevante kilder), total årlig kostnad, og kostnaden per ukentlig sykklus er også gitt for hver helsetilstand. Ingen kostnader for bivirkninger ble inkludert i analysen.

Tabell 9 Helsetilstander og assosierte kostnader i modellen.

Items	Average Units / Year	Cost (NOK)	Cost Reference
<b>Health State: Response</b>			
<b>Psychiatrist visit</b>	2.27	841.00	Norwegian Medical Association 2015 Codes: 3ad (Specialist consultation), 3bd (Addition for visit exceeding 20 min), 4a1 (Additional rate for paediatric psychology specialist)
<b>Paediatrician visit</b>	0.47	841.00	Norwegian Medical Association 2015 Codes: 3ad (Specialist consultation), 3bd (Addition for visit exceeding 20 min), 4a1 (Additional rate for paediatric psychology specialist)
<b>GP visit</b>	1.33	626.00	Norwegian Medical Association 2015 2ad Konsultasjon hos allmennpraktiserende lege 143 NOK 2ck Tillegg for tidsbruk ved konsultasjonsvarighet utover 20 min. per påbegynt 15 min. 168 NOK (143+170)*2 = 626 NOK
<b>Nurse (hospital) visit</b>	0.20	388.00	Statistics Norway 2015b
<b>Telephone contacts, nurse</b>	0.53	97.00	Statistics Norway 2015b
<b>Total Annual Costs</b>			3265.93
<b>Cost/1-week cycle</b>			62.59
<b>Health State: Non-Response</b>			
<b>Psychiatrist</b>	4.87	841.00	Norwegian Medical Association 2015 Codes: 3ad (Specialist consultation), 3bd (Addition for visit exceeding 20 min), 4a1 (Additional rate for paediatric psychology specialist)
<b>Paediatrician</b>	0.73	841.00	Norwegian Medical Association 2015 Codes: 3ad (Specialist consultation),

Items	Average Units / Year	Cost (NOK)	Cost Reference
			3bd (Addition for visit exceeding 20 min), 4a1 (Additional rate for paediatric psychology specialist)
<b>GP</b>	1.47	626.00	Norwegian Medical Association 2015 2ad Konsultasjon hos allmennpraktiserende lege 143 NOK 2ck Tillegg for tidsbruk ved konsultasjonsvarighet utover 20 min. per påbegynt 15 min. 168 NOK $(143+170)*2 = 626$ NOK
<b>Nurse specialised in psychiatry</b>	0.73	388.00	Statistics Norway 2015b
<b>Nurse (home visits)</b>	1.20	97.00	Statistics Norway 2015b
<b>Total Annual Costs</b>			6029.46
<b>Cost/1-week cycle</b>			115.55

Abbreviations: GP, General Practitioner; NOK, Norwegian kroner

### Legemiddelverkets vurdering

Det er positivt at søker har samlet inn direkte kostnader ved hjelp av norske klinikere. Antall besøk og ressursbruk basert på disse virker sannsynlig.

### Indirekte kostnader

Av indirekte kostnader har søker inkludert produksjonstap. Shire 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 (17).

Tabell 10 Indirekte kostnader brukt i modellen

	Productivity loss* (days)	Unit cost (cost for one day of lost productivity, (NOK))	Total indirect cost per cycle (NOK)
Response	6.3	2898	351
Non-response	11.6	2898	646

### Legemiddelverkets vurdering

Det er usikkert om beregninger av indirekte kostnader for pasientgruppen blir mest korrekt ved bruk av Human Capital Approach eller Friction Cost Method. Bruk av Friction Cost Method vil føre til at indirekte kostnader blir lavere. Størrelsen på de indirekte kostnadene vurderes som svært usikre. I egne beregninger har Legemiddelverket utelatt indirekte kostnader i hovedanalysen. Det er gjort en scenarioanalyse der indirekte kostnader er tatt med. Produksjonsvirkninger ble heller ikke inkludert i den helseøkonomiske vurderingen av Elvanse (2).

Legemiddelverket vil legge hovedvekt på en analyse der produksjonsvirkninger ikke er medregnet.

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets hovedanalyse

I firmaets hovedanalyse analyseres pasienter som tidligere har fått sentralstimulerende behandling. ADHD-RS-IV  $\geq$  30% benyttes som utfallsmål og produktivitetstap er inkludert i analysen. Effekten av bivirkninger som er inkludert i analysen begrenser seg til det som leder til seponering i titreringsfasen.

#### Effekt/helsenytte/QALYs

I søkers base case analyse gir guanfacin en samlet helsenytte på 0,904 QALY, og atomoksetin 0,898 QALY. Dette er en forskjell på 0,005 QALY til fordel for guanfacin.

#### Kostnader

I søkers base case analyse gir guanfacin en samlet kostnad på NOK 36 390. Dette er NOK 1 276 mer enn for atomoksetin, som gir en samlet kostnad på NOK 35 113. Kostnadsforskjellen består hovedsakelig i at behandlingstkostnader for guanfacin er høyere enn for atomoksetin.

#### Kostnadseffektivitet

Shire sin base case analyse viser at guanfacin er et kostnadseffektivt alternativ til atomoksetin. Guanfacin gir mer helsenytte, men har en noe høyere total kostnad enn atomoksetin, med en ICER på i overkant av 200 000 NOK/QALY.

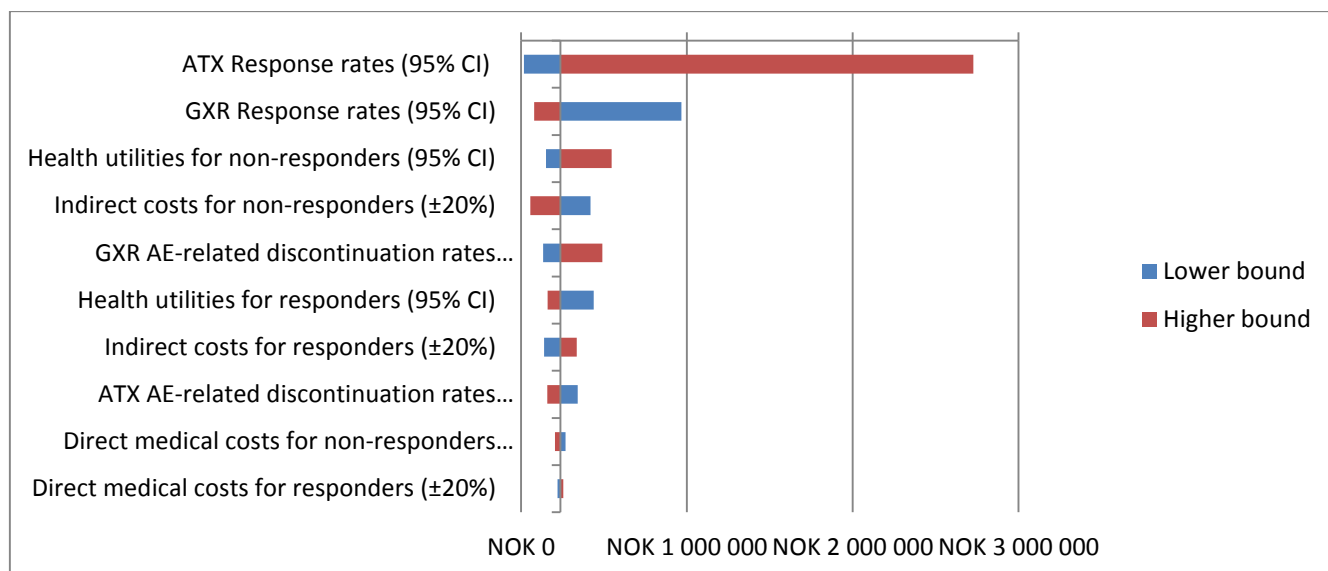
Tabell 11: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

Komparator	Guanfacin	Atomoksetin	Differanse
Behandlingskostnader	NOK 9 797	NOK 5 876	NOK 3 921
Direkte legemiddelkostnader	NOK 4 028	NOK 4 430	-NOK 402
Indirekte kostnader	NOK 22 565	NOK 24 807	-NOK 2 243
<b>Totale kostnader</b>	<b>NOK 36 390</b>	<b>NOK 35 113</b>	<b>NOK 1 276</b>
<b>QALYs</b>	<b>0,904</b>	<b>0,898</b>	<b>0,005</b>
<b>ICER (NOK/QALY)</b>			<b>NOK 236 245</b>

### 4.2.2 Sensitivitetsanalyser

Søker har laget et tornadodiagram som belyser hvilke parametere som har størst effekt på ICER, se tabell 14.

Tabell 12 Tornadodiagrammet for ICER, KI 95 %.



De faktorene som påvirker kostnadseffektiviteten mest er: Responsraten for atomoksetin (ATX), responsraten for guanfacin (GXR) og nyttevekter for ikke-responderere. Dette understreker at valg av responsdefinisjon i modellen er svært viktig for resultatene. Med bakgrunn i dette har Legemiddelverket undersøkt hvordan noen ulike parametere påvirker kostnadseffektiviteten. Disse er presentert i tabellen under:

	Responsdefinisjon	ICER
<b>Uten indirekte kostnader</b>	ADHD-RS-IV total skår $\geq$ 30%.	651 300
	ADHD-RS-IV total skår $\geq$ 50%.	496 265
	ADHD-RS-IV $\geq$ 30% & CGI-I på 1 eller 2	2 065 258
	CGI-I på 1 eller 2	4 047 957
<b>Med indirekte kostnader</b>	ADHD-RS-IV total skår $\geq$ 30%.	236 245
	ADHD-RS-IV total skår $\geq$ 50%.	16 358
	ADHD-RS-IV $\geq$ 30% & CGI-I på 1 eller 2	883 949
	CGI-I på 1 eller 2	1 488 455

#### 4.2.3 Legemiddelverkets analyse

Basert på vurderingene i kapitlene over, har Legemiddelverket gjort en egen analyse.

Forutsetningene er som i søker/produzentens analyse bortsett fra følgende:

- Legemiddelverket har valgt å bruke endepunktet «ADHD-RS-IV  $\geq$  30% og CGI-I på 1 eller 2» som mål på respons, da dette endepunktet kombinerer effekt både på symptomer og fungering (søkeren har valgt ADHD-RS-IV  $\geq$  30% i sin hovedanalyse).
- Legemiddelverket har valgt å se bort fra indirekte kostnader/produksjonsvirkninger. Dette i tråd med refusjonsvurderingen som ble gjort for Elvanse (2).

## Resultater fra Legemiddelverkets analyse

### Effekt/helsenytte/QALYs

I legemiddelverkets analyse gir guanfacin en samlet helsenytte på 0,902 QALY, og atomoksetin 0,901 QALY. Dette er en forskjell på 0,001 QALY til fordel for guanfacin.

### Kostnader

I legemiddelverkets analyse gir guanfacin en samlet kostnad på NOK 12 063. Dette er NOK 2 618 mer enn for atomoksetin, som gir en samlet kostnad på NOK 9 445.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverkets analyse viser at guanfacin gir en merkostnad per QALY på NOK 2 065 258.

Tabell 13: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

Komparator	Guanfacin	Atomoksetin	Differanse
Behandlingskostnader	NOK 7 519	NOK 4 633	NOK 2 886
Direkte legemiddelkostnader	NOK 4 544	NOK 4 813	-NOK 269
Indirekte kostnader	NOK 0	NOK 0	NOK 0
<b>Totale kostnader</b>	<b>NOK 12 063</b>	<b>NOK 9 445</b>	<b>NOK 2 618</b>
<b>QALYs</b>	<b>0,902</b>	<b>0,901</b>	<b>0,001</b>
<b>ICER (NOK/QALY)</b>	<b>NOK 2 065 258</b>		

## 4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

QALY-gevinsten av guanfacin i den helseøkonomiske analysen er svært lav. Dette gjør ICER sensitiv for selv veldig små endringer. De tre endringene som Legemiddelverket har gjort i sin egen analyse fører til en ICER på i overkant av 2 mill NOK, noe som er mer enn det som vanligvis anses som kostnadseffektivt.



## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettvirkningene i år 5, da guanfacin ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon.

## 6 DISKUSJON

---

### 6.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN

Guanfacin skal benyttes til behandling av ADHD hos barn og ungdom hvor bruk av stimulantia ikke har vist seg egnet, ikke tolerert eller er ineffektivt. ADHD er en alvorlig sykdom som vanligvis krever behandling av lang varighet (år).

Effekten av guanfacin i å bedre symptomer ved ADHD er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Den relative effekten i forhold til atomoksetin er belyst gjennom en trearmet studie der atomoksetin var aktiv kontroll. Resultatene viser at guanfacin har bedre effekt enn atomoksetin på det primære endepunktet, som var bedring fra baseline mht. ADHD-RS-IV skår (LOCF). Studiedesignet er imidlertid i favør av guanfacin. Effekten av atomoksetin kan være underestimert fordi studien ikke er lang nok og fordi det ikke var tillatt å dele dagsdosen. Videre kan bivirkninger og frafall fra behandling være overestimert for atomoksetin fordi det ikke var tillatt å dele dagsdosen. Det ble rapportert flere bivirkninger og flere alvorlige bivirkninger av guanfacin enn atomoksetin i studien. Dette ser ikke ut til å være tilstrekkelig ivare tatt i modellen.

Hovedutfordringen ved søknaden er hvilket endepunkt for respons som er mest relevant for klinisk effekt og som bør brukes i den helseøkonomiske analysen. Som det fremgår av søkers enveis sensitivetsanalyser er modellen svært sensitiv for responsratene til de to sammenligningsalternativene. Når Legemiddelverket legger til grunn det endepunktet vi mener er mest relevant, øker ICER fra i overkant av 200.000 NOK/QALY til i overkant av 2 mill NOK/QALY (uten produksjonsvirkninger).

Legemiddelverkets vurdering er at kostnadene ved guanfacin ikke står i forhold til kostnadene ved alternativ behandling (atomoksetin).

## 7 KONKLUSJON

---

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*  
ADHD er en alvorlig tilstand. ADHD kan medføre store vansker for personen i utdanning, arbeid og fritid.
- *Kriteriet for langvarighet er oppfylt*  
ADHD krever som regel behandling over lang tid. Det er vanlig med medikamentell behandling som strekker seg over flere år.
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*  
Innsendt dokumentasjon viser effekt av guanfacin i forhold til placebo og i forhold til atomoksetin. Legemiddelverket mener dokumentasjonen er god nok til å kunne belyse relativ effekt mellom guanfacin og relevant komparator (atomoksetin). Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon som tilstrekkelig god, men er uenig med søker om hvilket endepunkt som er mest relevant for sammenligningen.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er ikke oppfylt*  
Legemiddelverket har tilgang til modellen som er innsendt av Shire, og har derfor kunnet gjøre analyse med de viktigste faktorene som var ønsket endret. Med Legemiddelverkets forutsetninger får vi en kostnad per QALY i overkant av 2 millioner NOK/QALY.

Refusjon innvilges ikke. Det er ikke sannsynlighetsovervekt for at behandling med guanfacin oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, dd-mm-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)  
seksjonssjef

Saksutredere

Lilly Shi

Erik Sagdahl

Christina Kvalheim

## REFERANSER

---

1. Helsedirektoratet. ADHD/Hyperkinetisk forstyrrelse - Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging. 2016(IS-2062).
2. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport - Lisdeksamfetamin (Elvanse) til behandling av ADHD. 2014.
3. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Intuniv 2015 [23.08.2016]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003759/WC500195130.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003759/WC500195130.pdf).
4. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*. 2001;108(5):E83.
5. Wang Y, Zheng Y, Du Y, Song DH, Shin YJ, Cho SC, et al. Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2007;41(3):222-30.
6. Kemner JE, Starr HL, Ciccone PE, Hooper-Wood CG, Crockett RS. Outcomes of OROS methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized prospective study. *Advances in therapy*. 2005;22(5):498-512.
7. CHMP. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): EMEA/CHMP/EWP/431734/2008. 2008.
8. Shire (data on file). Clinical study report SPD503-315. 2013.
9. Shire (data on file). Clinical study report SPD503-316. 2013.
10. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Strattera. 2015.
11. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2006;10(23):iii-iv, xiii-146.
12. Coghill D, Spender Q, Barton J, Hollis C, Yuen C, Cleemput L, et al. Measuring quality of life in children with attention-deficit-hyperactivity disorder in the UK. Poster presented at International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, Berlin, Germany. 2004.
13. 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: Patient-Centered Outcomes Research*. 2011;4(4):247-57.
14. Biederman J, Melmed RD, Patel A, McBurnett K, Konow J, Lyne A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008;121(1):e73-e84.
15. Statens legemiddelverk. Legemiddelsøk. Available from: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/default.aspx>.
16. Den norske legeforeningen. Normaltariffen 2015.
17. Weisbrod BA. The valuation of human capital. *The Journal of Political Economy*. 1961:425-36.

## APPENDIKS 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

**Legemiddeløkonomisk evaluering** – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

**Intervensjon** – er det behandlingalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

**Komparator** – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

**ICER** – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (ICER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

**Kostnadseffektivitet** – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

**Modeller** – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

**QALY** – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helse relatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

**LYG** – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

**TTO** – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

**SG** – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer:

Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risicere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

**Analyseperspektiv** – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

**Ekstrapolering** – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

**Diskontering** – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

**Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk sensitivetsanalyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

**Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler

innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

**Cost effect acceptability curve (CEAC)** – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.