



Refusjonsrapport – preparat til behandling av AD/HD

1 Oppsummering

Formål: Å vurdere Ritalin, kapsel med modifisert frisetting (metylfenidat) for pliktmessig refusjon etter forskrift av 18. april 1997 nr. 330 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (blåreseptforskriften) § 9 pkt 7 epilepsia og andre organiske hjernesykdommer.

Indikasjon:

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

Bakgrunn:

Attention deficit hyperactivity disorder (AD/HD) er en nevrobiologisk utviklingsforstyrrelse. Kjernesymptomene er hyperaktivitet, impulsivitet og konsentrasjonsproblemer. Det er anslått at forstyrrelsen forekommer hos 3-5 % av barn i skolealder.

Målsettingen med behandling av AD/HD er å redusere symptomene og forhindre/begrense utvikling av tilleggsproblemer. Behandling med legemidler skal kun være en del av et behandlingsopplegg som i tillegg inkluderer spesialpedagogiske, psykologiske/psykiatriske og psykososiale tiltak.

Ritalin, kapsel med modifisert frisetting (metylfenidat), er en ny sentralstimulerende oral formulering av Ritalin mot AD/HD. Depotformuleringen gir to raske frigjøringer av virkestoffet på ulike tidspunkt på dagen, og er ment å gi effekt gjennom en hel skole-/arbeidsdag. Effekten avtar gradvis mot ettermiddag/kveld. Dosering én gang daglig er hensiktsmessig for pasient, pårørende og skole, hindrer unødig stigmatisering og reduserer problemet med manglende etterlevelse.

Resultat:

Søknaden baserer seg på tre studier der effekten av Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, sammenlignes med placebo og Concerta (langtidsvirkende metylfenidatpreparat). Studiene er generelt av kort varighet og inkluderer et begrenset antall pasienter. Resultatene indikerer at effekten av Ritalin kapsel er sammenlignbar med effekten av Concerta.

Refusjonssøker har foretatt en kostnadsminimeringsanalyse der effekten av Ritalin kapsel sidestilles med effekten av Concerta. Resultatene tyder på at Ritalin kapsel kan være et kostnadseffektivt alternativ til Concerta. Concerta er det mest brukte legemiddelet mot AD/HD i Norge i dag, og refunderes etter blåreseptforskriften § 10 a.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Vedtak:

Etter en samlet vurdering mener Statens legemiddelverk at det er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med Ritalin, kapsel med modifisert frisetting (metylfenidat) er kostnadseffektiv behandling av barn og ungdom med AD/HD.

Statens legemiddelverk vedtar at Ritalin, kapsel med modifisert frisetting (metylfenidat) innvilges refusjon etter § 9 pkt 7, bokstav g) for indikasjonen behandling av:

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

Med følgende refusjonsvilkår:

- Refusjon omfatter kun behandling av:
 - Hyperkinetisk forstyrrelse/Attention deficit hyperactivity disorder (AD/HD) hos barn og ungdom som del av et behandlingsprogram når støttetiltak alene ikke er tilstrekkelig.

Og forbehold:

- Innen 2009-07-01 skal refusjonssøker sende inn oppdatert dokumentasjon på Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, i klinisk praksis. Dokumentasjonen bør inneholde:
 - Gjennomsnittlig dosering for Ritalin kapsel i klinisk praksis.
 - Antall pasienter som behandles med preparatet
 - Hvor stor andel av pasientene som har behov for mer enn én dose daglig og/eller tilleggsmedikamenter i tillegg til Ritalin, kapsel med modifisert frisetting (eksempelvis Ritalin korttidsvirkende tablett).

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

Innholdsfortegnelse

1 OPPSUMMERING	1
INNHALDSFORTEGNELSE.....	3
2 SØKNADSLØGG.....	4
3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN.....	4
3.1 BESKRIVELSE AV DET UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM	4
3.1.1 Forekomst.....	4
3.1.2 Etiologi.....	5
3.1.3 Diagnostisering.....	5
3.1.4 Konsekvenser for pasient, familie og samfunnet.....	6
3.2 EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER	6
3.2.1 Medikamentell behandling.....	6
4 BEHANDLING MED METYLFENIDAT (RITALIN, KAPSEL MED MODIFISERT FRISETTING) ..	8
4.1 INNLEDNING.....	8
4.2 DOSERING	9
4.3 EFFEKTSTUDIER, DESIGN OG RESULTATER	9
4.3.1 Effektmål.....	9
4.3.2 Effektstudier.....	10
4.4 BIVIRKNINGER	13
5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV METYLFENIDAT (RITALIN, KAPSEL MED MODIFISERT FRISETTING)	14
5.1 REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT	14
5.2 HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED VURDERTE BEHANDLINGSALTERNATIV	14
5.3 STUDIENS KOSTNADSPERSPEKTIV	14
5.4 KOSTNADER.....	15
5.4.1 Direkte kostnader.....	15
5.4.2 Indirekte og ubestemte kostnader	15
5.4.3 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingstilbud.....	15
5.4.4 Legemiddelets kostnadseffektivitet.....	16
5.5 SENSITIVITETSANALYSE.....	16
6 DISKUSJON	16
6.1 GENERELT.....	16
6.2 AKTUELLE KANDIDATER FOR BEHANDLING MED RITALIN KAPSEL.....	16
6.3 KLINISK DOKUMENTASJON AV RITALIN, KAPSEL MED MODIFISERT FRISETTING.....	17
6.4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV DEN HELSEØKONOMISKE ANALYSEN	17
6.4.1 Sammenligningsgrunnlag	17
6.4.2 Langtidsvirkende versus korttidsvirkende metylfenidatpreparater.....	17
6.4.3 Kostnader.....	18
6.4.4 Sensitivitetsanalyse.....	19
6.5 VALG AV REFUSJONSORDNING	19
6.6 OPPSUMMERING.....	19
7 KONKLUSJON	20
REFERANSER.....	21

2 Søknadslogg

Refusjonssøker: Novartis Norge AS
Postboks 237 Økern
0510 Oslo

Preparat: Ritalin, kapsel med modifisert frisetting
Virkestoff: Metylfenidat
Indikasjon: Hyperkinetisk forstyrrelse/Attention deficit hyperactivity disorder hos barn og ungdom (6-17 år) som en del av et behandlingsprogram når støttetiltak alene ikke er tilstrekkelig.
ATC-nr: N06BA04
Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 2006-03-23
Saksbehandling startet: 2006-03-30
Vedtak fattet: 2006-06-09
Saksbehandlingstid: 71 dager

3 Introduksjon/Bakgrunn

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

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

3.1.1 Forekomst

Det foreligger usikre og varierende estimater på hvor stor andel av befolkningen som har AD/HD. I Sosial- og helsedirektoratets veileder i diagnostikk og behandling av AD/HD regner man med at 3-5 % av barn i skolealder har forstyrrelser i tråd med kriteriene for AD/HD. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell opererer med tallet 5 %. Det er ca. 740 000 barn mellom 6 og 18 år i Norge.² Dermed er det rimelig å anta at det er mellom 22 000 og 37 000 barn i denne aldersgruppen med AD/HD i Norge i dag. Tilstanden er 2-3 ganger hyppigere hos gutter/menn enn hos jenter/kvinner, men blir i økende grad erkjent og diagnostisert hos den kvinnelige delen av befolkningen.³

Forekomst blant voksne

AD/HD er vanskeligere å identifisere hos voksne enn hos barn. Hos de fleste skjer det en aldersmessig modning som fører til at antall pasienter som oppfyller AD/HD-kriteriene avtar med stigende alder. Hyperaktivitet og impulsivitet kan bli mindre uttalt med årene. Symptomet som i størst grad synes å vedvare er konsentrasjonsvansker. Det er begrensede

¹ Sosial- og helsedirektoratet (2005): 6

² SSBs befolkningsstatistikk, per 1. jan 2005

³ Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell

studier på forekomsten av AD/HD i voksen alder. Internasjonalt er det enighet om at forstyrrelsen vedvarer hos 2/3 av barn som har fått diagnosen.⁴ Kjønnsforskjellene jevner seg noe mer ut med økt alder. Denne rapporten vil kun omhandle sykdom hos, og behandling av, barn og unge med AD/HD, da refusjonssøker kun søker om refusjon for denne gruppen pasienter.

3.1.2 Etiologi

Årsaken til AD/HD er ikke kjent, men det er grunn til å anta at genetiske faktorer, psykososiale risikofaktorer og komplikasjoner i forbindelse med svangerskap og fødsel spiller en rolle.⁵ Hos barn og unge merkes problemene som oftest først av foreldre og ansatte i barnehage/skole. I de fleste tilfeller tar utredningen utgangspunkt i en vurdering gjort av en lege eller Pedagogisk-psykologisk tjeneste (PPT). Det vil være ønskelig med både psykologiske og pedagogiske undersøkelser i forbindelse med skoleferdigheter. En utredning ved mistanke om AD/HD skal:

- Avklare om det foreligger grunnlag for å konkludere med diagnosen AD/HD, herunder også nødvendige differensialdiagnostiske vurderinger.
- Vurdere nivået innen ulike funksjonsområder med tanke på skolebaserte støttetiltak for barn og unge.
- Vurdere nivået innen skole- og arbeidsrelaterte områder, samt psykososial fungering for voksne.
- Kartlegge om det foreligger komorbiditet av behandlingstrengende karakter.⁶

3.1.3 Diagnostisering

Diagnostiseringen baserer seg på vurdering av adferd over tid i ulike situasjoner. Fastsettelsen av diagnosen vil basere seg på en samlet klinisk vurdering som inkluderer klinisk diagnostisk intervju, medisinsk undersøkelse, spørreskjemaer fylt ut av pasient, foreldre og andre og psykologisk/nevropsykologisk testing og utredning der det er behov for dette. Pedagogisk testing og vurdering foretas ved behov. Andre indiserte undersøkelser gjøres dersom det er behov for å kartlegge differensialdiagnose.

De vanligste symptomer er konsentrasjonsproblemer, hyperaktivitet og impulsivitet. I tillegg er det hos mange observert småuro, rastløshet, liten utholdenhet og hyppig skifte mellom aktiviteter. Dette betyr at barn som oppfyller kriteriene for AD/HD presenterer en blanding av ulike undergrupper med hensyn på etiologi, symptomatologi, kognitive dysfunksjoner, psykososiale risikofaktorer og prognoser. Komorbide tilstander som ofte beskrives hos barn og ungdom med AD/HD er adferdsforstyrrelser, depresjon, angsttilstander, lærevansker, motoriske problemer, autistiske symptomer, tics (nervøse trekkninger), søvnvansker, nevrologiske forstyrrelser, bipolar lidelse, tilpasningsforstyrrelser og posttraumatisk stress.⁷

⁴ Sosial- og helsedirektoratet (2005): 8

⁵ Sosial- og helsedirektoratet (2005): 7

⁶ Sosial- og helsedirektoratet (2005): 9

⁷ Sosial- og helsedirektoratet (2005): 12

I praktisk diagnostikk benytter man to diagnosesystemer i Norge: *International Classification of Diseases version 10 (ICD-10)* og *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 4 (DSM-IV)*. Diagnosesystemene tar hensyn til momenter ved oppmerksomhetssvikt, hyperaktivitet og impulsivitet. Systemene er nærmere beskrevet i 0. For begge diagnosesystemene kreves debut før fylte 7 år og symptomene må være tilstede i to eller flere situasjoner (for eksempel skole og hjem). Det må være en klar svekkelse av prestasjoner sosialt, skolefaglig eller yrkesmessig, og symptomene skal ikke bedre kunne forklares av angstlidelser, affektive lidelser, gjennomgripende utviklingsforstyrrelse, schizofreni eller andre psykotiske lidelser. En SINTEF-rapport fra 2004 viser tall som tyder på at ICD-10 blir benyttet i større grad enn DSM-IV for diagnostisering av AD/HD i Norge.⁸

3.1.4 Konsekvenser for pasient, familie og samfunnet

Konsekvensene av AD/HD kan være mange og alvorlige både for barnet med diagnosen, familien og samfunnet. Barna får ofte dårlig selvbilde, emosjonelle og sosiale problemer, svekkede utdanningsprestasjoner og adferdsforstyrrelser (eksempelvis asosialitet, alkoholmisbruk og kriminalitet). Risikoen for trafikkulykker er også høyere blant personer med AD/HD. Skilsmissestatistikken viser en relativt høy andel skilsmisser hos foreldre med barn med AD/HD. Det er også observert høyere antall depresjoner hos denne foreldregruppen. For samfunnet som helhet er det store kostnader forbundet med blant annet økt kriminalitet, trafikkulykker, medisinske kostnader, kostnader knyttet til andre tilbud (for eksempel i skole og på fritiden) og redusert arbeidsproduktivitet hos foreldre.

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Behandlingens mål er å redusere symptomene, bedre funksjonen i hverdagen og forhindre/begrense utvikling av tilleggsproblemer. Dette vil som regel være omfattende og innebære at spesialpedagogiske, psykologiske/psykiatriske, medisinske og psykososiale tiltak iverksettes samtidig. Følgelig er legemiddelbehandling kun en liten del av behandlingen. Tiltak rettet mot hjem og skole er en viktig del av behandlingsopplegget. Noen viktige bidrag i behandlingen kan være informasjon om sykdommen til pasient, pårørende og skole, råd om kosthold, samt ekstra ressurser og tilrettelegging i barnehage/skole.

3.2.1 Medikamentell behandling

Sentralstimulerende midler

Metylfenidat- og amfetaminpreparater er sentralstimulerende midler og svært like når det gjelder effekter og bivirkninger. Disse legemidlene virker direkte på de vanligste symptomene ved AD/HD. Virkningsmekanismen ved AD/HD er ikke kjent, men man antar at metylfenidat blokkerer gjenopptaket av noradrenalin og dopamin presynaptisk, og dermed øker frigjøringen av disse monoaminene. Sentralstimulerende midler kan gi bivirkninger som nedsatt appetitt, magesmerter, hodepine, mild hypertensjon, senket stemningsleie, forverring

⁸ Andersson et al (2004): 20

av angst, økte tics (nervøse trekninger), søvnvansker og irritabilitet. Disse midlene utleveres kun etter resept fra lege med generell eller spesiell rekvireringsrett fra fylkesmannen til å forskrive sentralstimulerende midler. Forbruket av sentralstimulerende legemidler benyttet til behandling av AD/HD har økt vesentlig i de senere år, så vel i Norge som i andre vestlige land. Fra 1996 til 2005 økte forbruket fra 0,3 til 3,7 definerte døgndoser (DDD) per 1000 innbyggere per døgn.⁹ DDD er en teknisk verdi som ligger nært opp til gjennomsnittet av de dosene som benyttes og ikke nødvendigvis den mest forskrevne eller brukte dose. Derfor vil en økning i DDD ikke nødvendigvis reflektere en økning i antall pasienter. Likevel indikerer både fagmiljø og behandlingsretningslinjer¹⁰ at det i hovedsak er antall pasienter som øker og ikke dosene.

Metylfenidatpreparater

Metylfenidatpreparatene bidrar generelt til å dempe barnas overaktivitet og konsentrasjonsproblemer. De inndeles i kort – og langtidsvirkende preparater etter hvordan tablettene er utformet.

Langtidsvirkende:

Concerta (metylfenidat)

- Lang virketid på inntil 10-12 timer.
- Doseres én gang daglig.
- Tablettformuleringen gir en jevn medikamentkonsentrasjon i blodet i løpet av dagen.

Korttidsvirkende:

Equasym (metylfenidat) og Ritalin tablett (metylfenidat)

- Kort virketid.
- Må doseres 2-4 ganger daglig for å oppnå ønsket effekt.
- Ritalin korttidsvirkende tablett var inntil for få år siden det eneste legemiddel på markedet, og har dermed vært, og er fortsatt, svært viktig for pasientgruppen.

Andre sentralstimulerende midler

Dexedrin (deksamfetamin), Metamina (deksamfetamin) og Rasemisk amfetamin

- Kort virketid.
- Må doseres 2-3 ganger daglig for å oppnå ønsket effekt.
- Preparatene har ikke markedsføringstillatelse i Norge. Kan kun fås på godkjenningfritak
- Preparatene benyttes i mindre grad.

⁹ Nasjonalt folkehelseinstitutt (2006), Legemidler

¹⁰ Sosial- og helsedirektoratet (2005)

Sympatomimetika

Strattera (atomoksetin)

- Nytt legemiddel. Ble markedsført i Norge i 2005.
- Sentralt virkende sympatomimetikum.
- Kan gis som engangsdosering. Ved utilstrekkelig klinisk respons, kan dosen deles og tas morgen og sen ettermiddag/tidlig kveld.

4 Behandling med metylfenidat (Ritalin, kapsel med modifisert frisetting)

4.1 Innledning

Indikasjon

Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, har indikasjonen Hyperkinetisk forstyrrelse/Attention deficit hyperactivity disorder hos barn og ungdom (6-17 år). Residual AD/HD hos voksne.

Virkningsmekanisme

Metylfenidat er et mildt sentralstimulerende middel med mer uttalt effekt på mentale enn motoriske aktiviteter. Virkningsmekanismen er ikke fullstendig klarlagt, men det antas at den stimulerende effekten skyldes stimulering av hjernebarken og muligens stimulering av det retikulære aktiverende system.

Aktuelle pasienter

Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, antas av refusjonssøker å være et førstehåndspreparat for pasienter med AD/HD som trenger medikamentell behandling i tillegg til psykososiale tiltak. Kapselformuleringen gjør det mulig å dosere metylfenidat én gang daglig, noe som er gunstig for barn og unge i skolesituasjonen. De tre mest solgte legemidlene mot AD/HD i Norge i 2005 var Concerta (metylfenidat), Ritalin korttidsvirkende tabletter (metylfenidat) og Strattera (atomoksetin). Refusjonssøker antar at Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, vil erstatte bruk av både Ritalin tabletter og Concerta.

Refusjonssøker regner med at mellom 32 800 og 54 700 barn og unge under 18 år i Norge har AD/HD, men understreker at ikke alle med diagnosen AD/HD skal ha medikamentell behandling. Med bakgrunn i tall på antall tabletter/kapsler solgt i 2005¹¹, estimerer refusjonssøker antall pasienter behandlet med Concerta, Ritalin korttidsvirkende tablett og Strattera til å være mellom 13 999 og 18 487. Ifølge Nasjonalt folkehelseinstitutt ble 11 100 barn og unge under 18 år behandlet for AD/HD med legemidler i Norge i 2005.¹² Data fra Rikstrykdeverket støtter opp under refusjonssøkers estimat. Legemiddelverket finner refusjonssøkers anslag på antall pasienter rimelig. Søker forventer at 3 650 pasienter vil behandles med Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, i år 2010. Det er på dette tidspunkt

¹¹ Tall fra Farmastat

¹² Nasjonalt folkehelseinstitutt (2006), Legemidler, nyheter ”Over 11 000 barn og unge behandles med ADHD-medisiner”

vanskelig å anslå preparatets markedsandel i 2010, men gitt antall pasienter, antatt effekt og refusjon på § 9, er det rimelig å anta at dette tallet vil være høyere.

4.2 Dosering

Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, doseres én gang daglig. Dosen tilpasses individuelt i henhold til pasientens kliniske behov og respons. Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, består av to deler der halvparten frigjøres omgående og den resterende halvparten frigjøres etter 4 timer. Markowitz et al¹³ viste at behandling med 20 mg Ritalin kapsel hos friske voksne ga topper i plasmakonsentrasjonen 2,1 timer og 5,6 timer etter dosering. Ritalin kapsel har to raske frigjøringer av virkestoffet.

Korttidsvirkende preparater og etterlevelse

Et av problemene med de korttidsvirkende metylfenidat-preparatene har vært manglende etterlevelse (compliance). Flere kliniske studier viser en pasientetterlevelse på 60 % ved behandling med korttidsvirkende metylfenidat.¹⁴ Flere faktorer kan forklare den manglende etterlevelsen. Den korte virketiden av metylfenidat på omtrent 4 timer, fører til at medikamentet må tas opp til fire ganger om dagen. For skoleelever medfører dette at minst en tablett må tas i løpet av skoledagen. Det er flere problemer knyttet til inntak av legemidler i skolesammenheng. Det rent praktiske ved at en assistent, eventuelt en lærer, skal administrere medisinen. Videre er merarbeidet og meransvaret som ligger på den enkelte ansatte i skolen knyttet til dette er et viktig problem. Det er også viktig med sikker oppbevaring og administrasjon av preparatet, da preparatets sentralstimulerende effekt gjør at det kan være fare for videresalg/misbruk. Å sørge for en ekstra sikkerhet er kostbart, og det vil alltid være en risiko for at preparatet kan havne i feil hender. I tillegg kan det i visse tilfeller vanskelig unngås at en elev må ta tabletter foran medelever. Dette kan virke stigmatiserende og føre til vegring hos pasienten. Dårligere etterlevelse kan også være en følge av at AD/HD-pasienter ofte ikke husker å ta en ny dose metylfenidat etter skoleslutt.

4.3 Effektstudier, design og resultater

4.3.1 Effektmål

I studiene som inngår i den legemiddeløkonomiske analysen er følgende instrumenter for måling av forbedring av AD/HD symptomer benyttet:

DSM-IV¹⁵

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 4 (DSM-IV) er et diagnosesystem som ser på 9 ulike påstander knyttet til oppmerksomhetssvikt, 6 påstander knyttet til hyperaktivitet og tre påstander knyttet til impulsivitet. 6 av påstandene knyttet til

¹³ Markowitz et al (2003)

¹⁴ Se for eksempel Eisen et al (1990) og Pelham et al (2001)

¹⁵ Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention

oppmerksomhetssvikt og 6 av påstandene knyttet til hyperaktivitet og impulsivitet må være oppfylt og ha vedvart i minst 6 måneder før man kan stille diagnosen AD/HD.

*Conners' AD/HD/DSM-IV*¹⁶

Dette er et instrument som benytter seg av observasjoner fra foreldre, lærere eller pasienten selv. Inkluderer en 12-punkts AD/HD-indeks og DSM-IV beskrevet ovenfor (med underpunktene oppmerksomhetssvikt, hyperaktivitet og impulsivitet). *CADS-P* er diagnosesystemet som benyttes av foreldre, mens *CADS-T* er et tilsvarende system basert på svar fra lærere. *CADS-A* besvares av pasienten selv. De tre versjonene finnes også i kortformer.

*ICD-10*¹⁷

International Classification of Diseases version 10 (ICD-10) er et klassifikasjons- og diagnosesystem som er utgitt av Verdens Helseorganisasjon (WHO). I Norge settes somatiske og psykiatriske diagnoser etter dette systemet. Kravene til symptomene ved AD/HD ved bruk av ICD-10 ligner kravene man setter ved bruk av DSM-IV, men ICD-10 vil gi uttrykk for en mer alvorlig grad av AD/HD enn DSM-IV. Dette er fordi ICD-10 krever at alle tre kjerneområder (oppmerksomhetssvikt, hyperaktivitet og impulsivitet) skal være oppfylt, mens ved bruk av DSM-IV ser man hyperaktivitet og impulsivitet under ett, noe som gjør at en person lettere vil oppfylle kriteriene.

CGI

Clinical Global Impression Scale brukes som et klinisk mål i studier som evaluerer effekten av behandling for angstlidelser. CGI-Improvement scale (CGI-I) måler forbedringer, mens CGI-Severity (CGI-S) måler alvorlighetsgraden av sykdommen.

*SKAMP*¹⁸

Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn og Pelham-skalaen (SKAMP) har 10 deler som beskriver problemadferd i en klasseromssetting som vurderes på en syv-punkts skala (ingen, litt, mild, moderat, alvorlig, veldig alvorlig eller maksimal). Denne skalaen gir to veletablerte indeksverdier basert på gjennomsnittsverdier av undergruppene.

4.3.2 Effektstudier

Søknaden baserer seg på et tre studier (Biederman et al¹⁹, Lopez et al²⁰ og Markowitz et al²¹) der effekten av Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, sammenlignes med placebo og Concerta (langtidsvirkende metylfenidatpreparat). Studiene er generelt av kort varighet og inkluderer et begrenset antall pasienter.

¹⁶ Pearson Assessment, Conners' Rating Scale Revised

¹⁷ WHO, classification of diseases

¹⁸ Lopez et al (2003): 548, Swanson et al (1999): 297

¹⁹ Biederman et al (2003)

²⁰ Lopez et al (2003)

²¹ Markowitz et al (2003)

Biederman et al

Dette er en dobbeltblind, randomisert studie der effekten av Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, ble sammenlignet med placebo. I studien inngikk 134 barn mellom 6 og 14 år, hvorav 65 ble randomisert til behandling med Ritalin kapsel. Gjennomsnittsalderen for barna var 8,8 år. Studien besto av tre faser: prerandomisering (11 uker), randomisering (2 uker) og en åpen, forlenget fase (12 uker).

Det primære endepunkt var forbedring i AD/HD symptomer basert på endring i totalscore fra studiestart til slutt ved bruk av evalueringsinstrumentet Conners' AD/HD/DSM-IV, der observasjonene ble utført av lærere (CADS-T). Sekundære endepunkt var endring i totalscore ved bruk av andre evalueringsinstrumenter som Clinical Global Impression Scale (CGI). Ritalin kapsler /placebo ble kun gitt om morgenen, det vil si én gang daglig, og dosene varierte mellom 10 og 40 mg.

Resultatene viste at det var en signifikant forbedring, i form av mindre AD/HD symptomer, hos gruppen som ble behandlet med Ritalin kapsler, enn hos gruppen som ble behandlet med placebo. I det primære endepunktet ble det vist signifikant endring i totalskår ved bruk av instrumentene CADS-T (lærere) og CADS-P (foreldre). Se Tabell 1 og Figur 1. I tillegg viste resultatene at blant pasienter behandlet med Ritalin kapsler oppnådde totalt 69,8 % en forbedring målt med CGI-I, mens for placebogruppen var det kun 40 % som fikk en vesentlig forbedring ($p=0,0009$).

Tabell 1 Resultater Conners ADHD/DSM-IV skala for lærere

Subscales	CADS-T scores (mean; \pm SD)	
	Ritalin® LA™ [n = 63]	Placebo [n = 71]
Total subscale		
Baseline ^a	27.2 (\pm 15.45)	28.3 (\pm 15.83)
Final	16.3 (\pm 12.12)	31.3 (\pm 15.37)
Change from baseline	-10.7 (\pm 15.86) ^b	2.8 (\pm 10.59)
Effect size ^c	0.90	
Inattentive subscale		
Baseline	14.9 (\pm 8.38)	14.9 (\pm 7.94)
Final	9.4 (\pm 6.75)	16.5 (\pm 7.96)
Change from baseline	-5.3 (\pm 8.25) ^b	1.5 (\pm 5.67)
Hyperactive-impulsive subscale		
Baseline	12.3 (\pm 8.06)	13.4 (\pm 8.83)
Final	6.8 (\pm 6.22)	14.8 (\pm 8.53)
Change from baseline	-5.4 (\pm 7.94) ^b	1.3 (\pm 5.93)

a Two patients (one in each group) had no baseline values.

b Ritalin® LA™ vs placebo, $p < 0.0001$.

c Effect size = change from baseline with Ritalin® LA™ – change from baseline with placebo/SD of change from baseline with Ritalin® LA™.

SD = standard deviation.

Figur 1 Gjennomsnittlig endring i totalskår ved bruk av Conners ADHD/DSM-IV, CADS-P foreldre måleinstrument

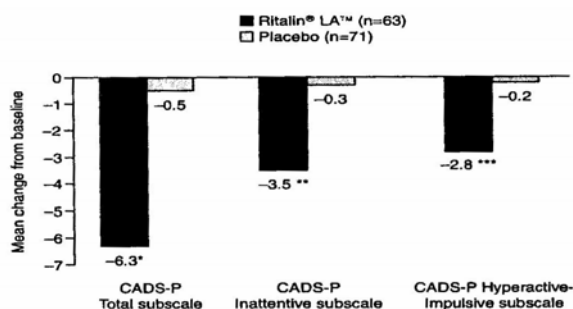


Fig. 2. Conners' ADHD/DSM-IV symptom subscales for parents (CADS-P): mean change from baseline. ADHD = attention deficit hyperactivity disorder. DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. * $p < 0.00043$; ** $p < 0.0213$; *** $p < 0.0015$ vs placebo.

Forekomsten av bivirkninger var omtrent lik for de to gruppene (24,6 % for Ritalin kapsel og 23,9 % for placebo). De vanligst rapporterte bivirkningene for Ritalin var anoreksi, insomnia og hodepine, mens for placebo-gruppen var de oftest rapporterte bivirkningene sår hals,

hodepine og oppkast. Bivirkningene var milde eller moderate i alvorlighet, og var i samsvar med øvrig bivirkningsprofil av metylfenidat.

Lopez et al

Studien er en randomisert, enkeltblindet placebokontrollert studie der effekten mellom de langtidsvirkende metylfenidatpreparatene Ritalin, kapsler med modifisert frisetting, og Concerta i løpet av skoledagen ble undersøkt. Studien inkluderte 36 barn mellom 6 og 12 år og hadde en varighet på ti uker. Barna ble plassert i to klasser. Hver klasse ble observert i fem uker (et prøvebesøk, tre aktive behandlinger og placebo). Endepunkter var oppmerksomhets- og adferdsdelen av SKAMP-skalaen og resultater på matematikkprøver elevene gjennomførte gjennom den simulerte skoledagen. Vurdering av SKAMP og matematikktester ble utført før inntak av legemiddel og 0,5, 1, 2, 3, 4, 6 og 8 timer etter inntak. Begge de aktive behandlingalternativene kunne vise til en bedre effekt enn placebo. Ritalin kapsel hadde en bedre effekt på alle målinger for tiden mellom 0,5 og 4 timer etter dosering. Concerta hadde den beste effekten på målingene gjort 8 timer etter dosering. Konklusjonen man trakk fra studiet var at det var forskjeller i frigjøringsystemet i de to aktive behandlingene, og at det også var forskjeller i deres effekt gjennom skoledagen.

Markowitz et al

Dette er en absorpsjonsstudie som sammenligner absorpsjonsnivå av metylfenidat i Ritalin, kapsel med modifisert frisetting (20 mg), og Concerta (18 mg) hos 20 friske voksne. Man målte plasmakonsentrasjon etter inntak av de ulike legemidlene gjennom en periode på 24 timer. Resultatene viste at absorpsjonskurvene for de to legemidlene var omtrent like. Begge preparatene oppnådde to plasmakonsentrasjonstopper ca 2 og 5 timer etter inntak, men var for Ritalin kapsler noe høyere enn for Concerta. Studien viste også at Ritalin kapsler hadde en raskere innsettende effekt enn Concerta.

4.4 Bivirkninger

Bivirkningene knyttet til behandling med Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, samstemmer med bivirkningsprofilen knyttet til Ritalin korttidsvirkende tablett. Nervøsitet og søvnløshet er svært vanlige bivirkninger initialt, men kontrolleres vanligvis ved dosereduksjon. Nedsatt appetitt er også vanlig, men er vanligvis forbigående. Magesmerter, kvalme og brekninger forekommer vanligvis initialt og kan reduseres ved samtidig matinntak. Andre vanlige bivirkninger ($\geq 1/100$) er hodepine, døsighet, svimmelhet, dyskinesier (ufrivillig bevegelse/rykning), takykardi (hurtig hjerteaksjon), palpitasjoner (høy puls), arytmier (endring i hjerterytme), puls- og blodtrykksforandringer, munntørrehet, utslett, kløe, urticaria (elveblest), feber, håravfall og artralgi (smerter i ledd).

5 En legemiddeløkonomisk analyse av metylfenidat (Ritalin, kapsel med modifisert frisetting)

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Den legemiddeløkonomiske analysen er en kostnadsminimeringsanalyse der Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, sammenlignes med Concerta. Concerta og Ritalin kapsel inneholder samme virkestoff (metylfenidat). Concerta har ikke generell refusjon, men refunderes uten vilkår for barn under 18 år under § 10 a). Utgangspunktet for analysen er at prisen på Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, er satt lavere enn prisen på Concerta, og er kostnadseffektivt for barn under 18 år som må ta medisiner i løpet av skoledagen. Medisinering i skoletiden medfører problemer knyttet til redusert etterlevelse, bruk av skolens ressurser ved administrering av legemidlene, sikkerhet ved oppbevaring av legemidler på skolen og stigmatisering av elever som må ta medisiner på skolen.

5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ

Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, er designet for å gi pasientene en rask og optimal effekt i en skoledag (arbeidsdag), i tillegg til at effekten opprettholdes utover ettermiddagen. Effekten avtar gradvis etter skoledagen. Dette kan ha positive effekter på appetitt ved middagstider og søvnkvalitet. Dette fordi bivirkninger knyttet til bruk av metylfenidat kan være nedsatt appetitt og søvnproblemer. Lavere konsentrasjoner ved tider der disse bivirkningene er mest problematiske kan gi gunstige virkninger.

Når det gjelder dosering, påpeker refusjonssøker at en direkte sammenligning per mg metylfenidat ikke vil være relevant i sammenligningen av Concerta og Ritalin kapsel. Dette forklares med forskjellene i plasmakonsentrasjon og effektprofil. Refusjonssøker forventer at Ritalin kapsler vil benyttes i noe lavere doser enn Concerta. Dette skyldes at Ritalin kapsel gir en større effekt i løpet av skole- eller arbeidsdagen. Mer av virkestoffet blir frigitt tidligere på dagen og man vil få en lavere plasmakonsentrasjon om kvelden og natten.

I søknaden forventes det at Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, vil erstatte Concerta og ikke bidra til å utvide markedet. Refusjonssøker legger til grunn et forventet salg av Ritalin kapsel gjengitt i tabellen nedenfor.

Tabell 2 Forventet salg Ritalin kapsler perioden 2006-2010

	2006	2007	2008	2009	2010
Salg antall Ritalin kapsler	298 300	716 000	1 074 000	1 193 300	1 312 600
Salg AUP (n · 16,76*)	5 000 000	12 000 000	18 000 000	20 000 000	22 000 000
Antall pasienter	830	1 990	2 980	3 310	3 650

*Vektet pris for Ritalin, kapsler med modifisert frisetting, se Tabell 5

5.3 Studiens kostnadsperspektiv

Den legemiddeløkonomiske analysen tar et samfunnsmessig perspektiv. Refusjonssøker fokuserer på kostnader som er ulike for de to alternativene. En enkel

kostnadsminimeringsanalyse sammenligner kostnadene knyttet til bruk av legemidler ved behandling med Concerta og Ritalin, kapsel med modifisert frisetting.

5.4 Kostnader

5.4.1 Direkte kostnader

De direkte kostnadene inkludert i analysen er prisene på Concerta og Ritalin kapsel. Disse er gjengitt i Tabell 3.

Tabell 3 Godkjente maksimalpriser

Legemiddel	Styrke	AUP per enhet
Ritalin kapsel	20 mg	13,45
	30 mg	16,79
	40 mg	24,04
Concerta	18 mg	15,61
	36 mg	20,51
	54 mg	25,96

Kostnadene knyttet til administrering av legemidler på skolen nevnes også. Refusjonssøker opererer med en kostnad på 21 kroner per dag som inkluderer tid brukt til utlevering, innlevering, avtaleinngåelse og oppbevaring (Man har her lagt til grunn en årslønn for en lærer på NOK 320 000, 28 prosent andre kostnader og 1650 timer per årsverk). Disse kostnadene er imidlertid ikke inkludert i kostnadsminimeringen, da man antar at disse heller ikke vil være til stede ved behandling med Concerta.

5.4.2 Indirekte og ubestemte kostnader

Indirekte og ubestemte kostnader er ikke inkludert i analysen.

5.4.3 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingalternativer

Det er benyttet en vektet gjennomsnittspris for de to legemidlene. For Concerta er denne prisen basert på salg av, og pris på, de ulike pakningene mellom desember 2005 og februar 2006. Det estimeres en vektet gjennomsnittspris på Concerta på NOK 20,86.

Tabell 4 Vektet pris på Concerta

Styrke	Salg i pakninger des 05 - feb 06	% av total	AUP per enhet	Vektet pris
Concerta 18 mg	6 336	21,5%	15,6	3,36
Concerta 36 mg	15 509	52,7%	20,5	10,81
Concerta 54 mg	7 578	25,8%	25,9	6,70
	29 423	100,0%		20,86

For Ritalin kapsler, tar man utgangspunkt i en sannsynlig vektet gjennomsnittspris per kapsel der man benytter salgstall fra Sverige og i tillegg beregner en worst case der høye styrker får

en relativt høy andel. De estimerte vektete prisene man benytter i søknaden for Ritalin kapsel er NOK 16,76 (AUP) og NOK 18,86 (AUP) ved worst case. Tabell 5 viser beregningene av de vektete prisene.

Tabell 5 Vektet pris på Ritalin

Styrke	AUP per enhet	Estimert fordeling av salg	Vektet pris	Worst case fordeling av salg	Vektet pris
Ritalin 20 mg	13,5	45%	6,08	25%	3,38
Ritalin 30 mg	16,8	35%	5,88	35%	5,88
Ritalin 40 mg	24,0	20%	4,80	40%	9,60
		100%	16,76	100%	18,86

5.4.4 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Med bakgrunn i de beregnede vektete prisene på Concerta og Ritalin kapsel, kommer refusjonssøker frem til at behandling med Ritalin kapsel er omtrent 20 prosent billigere enn behandling med Concerta. I tilfellet worst case, vil Ritalin kapsel være omtrent 10 prosent billigere enn Concerta.

5.5 Sensitivitetsanalyse

Det er ikke utført en sensitivitetsanalyse. Refusjonssøker beregner et worst case scenario der man tar utgangspunkt i fordelingen mellom de ulike styrkene.

6 Diskusjon

6.1 Generelt

Forekomsten av AD/HD er anslått til om lag 3 – 5 % av barn i skolealder. Det estimeres at forstyrrelsen vil vedvare inn i voksen alder hos omtrent 2/3 av barn som har fått diagnosen. Tallene er usikre og man antar at det finnes mange barn og voksne som ikke får/har fått diagnosen. Behandling med legemidler har økt kraftig de seneste årene, og anslagene på fremtidig bruk av legemidler er usikre.

6.2 Aktuelle kandidater for behandling med Ritalin kapsel

Ritalin kapsel er indisert ved behandling av hyperkinetisk forstyrrelse/Attention deficit hyperactivity disorder hos barn og ungdom (6-17 år). Residual AD/HD hos voksne. Det søkes ikke om refusjon for behandling av voksne. Det er rimelig å anta at de mest aktuelle kandidatene for behandling med Ritalin kapsel er barn og ungdom som har behov for virkning av legemiddelet gjennom hele skoledagen. Ritalin kapsel vil konkurrere med andre legemidler mot AD/HD. Concerta, Ritalin tablett og Strattera har de største andelene av dette markedet med markedsandeler på henholdsvis 62 %, 26 % og 7 % (mellom april 2005 og april 2006, målt i DDD).²²

²² Tall fra Farmastat

6.3 Klinisk dokumentasjon av Ritalin, kapsel med modifisert frisetting

Effekter og bivirkninger knyttet til bruk av korttidsvirkende metylfenidatpreparater er godt dokumentert og velutprøvd gjennom flere årtier, og virkestoffet har vært i bruk i ordinær praksis i mange år. Søknaden baserer seg på et begrenset antall studier der effekten av Ritalin kapsel sammenlignes med placebo og Concerta. Studiene har alle relativt kort varighet og et relativt lavt antall pasienter. Studiene er ulike med hensyn på design og lar seg vanskelig sammenligne. Det hadde vært ønskelig med en større og mer langvarig studie der effekten, bivirkningsprofilen og plasmakonsentrasjonen av Ritalin kapsel sammenlignes med placebo og flere legemidler, som eksempelvis Ritalin tablett, Concerta og Strattera. Legemiddelverket bekjent, er det ikke utført noen slike større studier på Ritalin kapsel.

6.4 Legemiddelverkets vurdering av den helseøkonomiske analysen

Generelt oppfatter Legemiddelverket den helseøkonomiske analysen som fullstendig og oversiktlig. Det er foretatt en enkel kostnadsminimeringsanalyse der det tydelig fremgår hvilke priser som inngår i beregningene. Bruk av en slik minimeringsanalyse forutsetter at effekter og bivirkninger er like, herunder også doseringsintervall.

6.4.1 Sammenligningsgrunnlag

Refusjonssøker sammenlikner preparatet med Concerta. Dette er også et langtidsvirkende metylfenidatpreparat, og vurderes dermed som klinisk relevant. Concerta er ikke innvilget generell refusjon, men kan innvilges individuell refusjon etter § 10 a). I så måte hadde det kanskje vært ønskelig med en mer omfattende diskusjon rundt sammenligning med Ritalin korttidsvirkende tablett som gis generell refusjon etter § 9. For barn under 18 år er det ingen vilkår for å få innvilget individuell refusjon for Concerta. Concerta er det legemiddelet som brukes av flest AD/HD-pasienter i Norge i dag, og derfor et relevant sammenlikningsalternativ. Tall fra Rikstrygdeverket viser at Concerta hadde 10 556 brukere i 2005. Concerta hadde det siste året en andel på 70 % av forbruket av metylfenidat og 62 % av forbruket av ADHD-medisiner (mellom april 2005 og april 2006, målt i DDD).²³ Legemiddelverket har derfor akseptert Concerta som et relevant sammenligningsgrunnlag i møte med refusjonssøker 2006.03.06.

6.4.2 Langtidsvirkende versus korttidsvirkende metylfenidatpreparater

På bakgrunn av den foreliggende refusjonssøknad, med tilhørende legemiddeløkonomisk analyse, har Legemiddelverket ikke grunnlag for å vurdere om Ritalin, kapsel med modifisert frigjøring er et kostnadseffektivt alternativ til Ritalin korttidsvirkende tablett. Ritalin tablett har en betydelig lavere pris enn både Concerta og Ritalin, kapsel med modifisert frisetting. Med en pris på NOK 1,86 per tablett (10 mg), vil den daglige kostnaden av behandling med Ritalin korttidsvirkende tablett være mellom NOK 3,72 og NOK 7,44 ved dosering 2-4 ganger daglig. Det er vanskelig å estimere kostnadene ved et fler-doseregime versus behandling med dosering én gang daglig. Som nevnt i 4.2, er det flere problemer og ekstra kostnader knyttet til dosering flere ganger daglig. Dosering én gang daglig er hensiktsmessig

²³ Tall fra Farmastat

for pasient, pårørende og skole, hindrer unødig stigmatisering og reduserer problemet med manglende etterlevelse. I refusjonsvurderinger av Ritalin foretatt av svenske Läkemedelsförmånsnämnden argumenterer man for at det er tenkelig at eksisterende langtidsvirkende metylfenidatpreparater er kostnadseffektive sammenliknet med Ritalin korttidsvirkende tablett.²⁴ Det er ønskelig med flere valgmuligheter for pasienter som har behov for medikamentell behandling for AD/HD.

6.4.3 Kostnader

Refusjonssøker foretar en enkel kostnadsminimeringsanalyse og inkluderer kun direkte kostnader, dvs. prisene på de ulike preparatene, i analysen. Legemiddelverket finner det rimelig å utelukke indirekte og ubestemte kostnader, da man kan anta at disse kostnadene er noenlunde like ved de to alternativene.

Refusjonssøker tar utgangspunkt i en vektet gjennomsnittspris på Concerta på NOK 20,86. Tall fra Farmastat, presentert i de to kolonnene lengst til høyre i Tabell 6, viser at den vektete gjennomsnittsprisen er om lag den samme dersom man tar utgangspunkt i perioden april 2005 til april 2006.

Tabell 6 Vektet pris på Concerta, inkludert salgstall fra Farmastat

Styrke	Salg i pakninger des 05 - feb 06	% av total	AUP per enhet	Vektet pris	Salg Norge (pkn) april 2005-april 2006	Vektet pris
Concerta 18 mg	6 336	21,53%	15,61	3,36	23,10%	3,61
Concerta 36 mg	15 509	52,71%	20,51	10,81	55,80%	11,44
Concerta 54 mg	7 578	25,76%	25,96	6,69	21,10%	5,48
	29 423	100,00%		20,86	100,00%	20,53

Refusjonssøker estimerer en tilsvarende vektet pris på Ritalin på NOK 16,74. I tillegg estimeres en vektet pris på bakgrunn av worst case fordeling av salg på NOK 18,86. Oppdaterte tall fra Sverige²⁵ tyder på at man ser en enda større dreining mot styrken 20 mg enn refusjonssøker har lagt til grunn. Salgstallene viser at Ritalin kapsel 20 mg hadde 56 % av salget av Ritalin kapsel (i pakninger), 30 mg hadde 24 %, mens 40 mg hadde 20 % av salget. Tilsvarende tall for de tre første månedene i 2006 var henholdsvis 59 %, 28 % og 13 %. Tall fra Farmastat gir salget av Ritalin kapsel i Norge i 2006 etter styrke, og viser omtrent den samme trenden (selv om salget til nå har vært relativt lavt), med en noe høyere andel på 20 mg og en noe lavere andel på 30 mg. Fordelingen er her 63 %, 17 % og 20 % på henholdsvis 20, 30 og 40 mg. De fire kolonnene lengst til høyre i Tabell 7 viser de vektete prisene dersom man tar utgangspunkt i pakningssalg fra Sverige 2005 og fra Norge 2006.

²⁴ Läkemedelsförmånsnämnden (2005), beslut om subvention för Ritalin,

²⁵ Tall mottatt fra Läkemedelsförmånsnämnden etter forespørsel.

Tabell 7 Vektet pris på Ritalin, inkludert slagstall fra Sverige og Norge

Styrke	AUP per enhet	Estimert fordeling av salg	Vektet pris	Worst case fordeling av salg	Vektet pris	Sverige 2005	Vektet pris	Norge 2006	Vektet pris
Ritalin 20 mg	13,45	45%	6,05	25%	3,36	56%	7,53	63%	8,49
Ritalin 30 mg	16,79	35%	5,88	35%	5,88	24%	4,03	17%	2,87
Ritalin 40 mg	24,04	20%	4,81	40%	9,62	20%	4,81	20%	4,76
		100%	16,74	100%	18,86	100%	16,37	100%	16,12

6.4.4 Sensitivitetsanalyse

Det er ikke utført en sensitivitetsanalyse. I Legemiddelverkets retningslinjer til refusjonssøknad stilles det krav om at en sensitivitetsanalyse av alle sentrale parametre i analysen skal gjøres for å teste holdbarheten av konklusjonen. Refusjonssøker kunne med fordel gjort en mer omfattende sensitivitetsanalyse som kunne inkludert usikkerhet knyttet til fremtidige priser, antall pasienter og markedsandeler for produkter og styrker

6.5 Valg av refusjonsordning

På bakgrunn av ovenstående diskusjon, vil Legemiddelverket anbefale generell refusjon for Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, etter § 9 pkt 7 epilepsia og andre organiske hjernesykdommer.

6.6 Oppsummering

Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, er et nytt langtidsvirkende metylfenidatpreparat til behandling av AD/HD. Legemiddelverket ser nødvendigheten av et bredere tilbud til pasienter som har behov for medikamentell behandling for AD/HD. Dosering én gang daglig er hensiktsmessig for pasient, pårørende og skole, hindrer unødige stigmatisering og reduserer problemet med manglende etterlevelse. Det er ønskelig med en depotformulering av metylfenidat til lavest mulig pris. Det er en sannsynlighetsovervekt for at Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, er et kostnadseffektivt alternativ til Concerta (metylfenidat)

7 Konklusjon

Etter en samlet vurdering mener Statens legemiddelverk at det er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med Ritalin, kapsel med modifisert frisetting (metylfenidat) er kostnadseffektiv behandling av barn og ungdom med AD/HD.

Statens legemiddelverk vedtar at Ritalin, kapsel med modifisert frisetting (metylfenidat) innvilges refusjon etter § 9 pkt 7, bokstav g) for indikasjonen behandling av:

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

Med følgende refusjonsvilkår:

- Refusjon omfatter kun behandling av:
 - Hyperkinetisk forstyrrelse/Attention deficit hyperactivity disorder (AD/HD) hos barn og ungdom som del av et behandlingsprogram når støttetiltak alene ikke er tilstrekkelig.

Og forbehold:

- Innen 2009-07-01 skal refusjonssøker sende inn oppdatert dokumentasjon på Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, i klinisk praksis. Dokumentasjonen bør inneholde:
 - Gjennomsnittlig dosering for Ritalin kapsel i klinisk praksis.
 - Antall pasienter som behandles med preparatet
 - Hvor stor andel av pasientene som har behov for mer enn én dose daglig og/eller tilleggsmedikamenter i tillegg til Ritalin, kapsel med modifisert frisetting (eksempelvis Ritalin korttidsvirkende tablett).

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

Statens legemiddelverk, 2006-06-09

Erik Hviding
seksjonssjef

Lea Gjønnnes
forsker

Kristin Svanqvist
forsker

REFERANSER

Andersson HW, Ådnes M, Hatling T: Nasjonal kartlegging av nasjonalt tilbud om diagnostisering og helhetlig behandling av barn og ungdom med hyperkinetiske forstyrrelser/AD/HD, SINTEF-rapport, STF78 A045012, 2004, http://www.sintef.no/upload/Helse/Psykisk%20helse/Pdf-filer/STF78_A045012%20-%20Nasjonal%20kartlegging%20AD/HD.pdf

Biederman J, Quinn D, Weiss M, Markabi S et al: Efficacy and Safety of Ritalin LA, a New Once Daily, Extended-Release Dosage Form of Methylphenidate, in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, *Pediatric Drugs* 2003; 5 (12): 833-841

Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/symptom.htm>

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

Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Work Group on Quality Issues: Practice Parameter for the Use of Stimulant Medications in the Treatment of Children, Adolescents, and Adults, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2002, 41 (2 Supplement): 26S-49S

Helse- og omsorgsdepartementet (2005): St.meld. nr. 18 (2004-2005) Rett kurs mot riktigere legemiddelbruk.

Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, Greenhill LL et al: Findings from the NIHM Multimodal Treatment Study of AD/HD (MTA): Implications and Applications for Primary Care Providers, *Developmental and Behavioral Pediatrics*, Vol 22, No. 1, February 2001: 60-73

Kadesjø B.: AD/HD hos barn och vuxna. En kunskapsöversikt, Socialstyrelsen, Sverige, 2002, <http://www.sos.se/fulltext/110/2002-110-16/2002-110-16.pdf?valURL=http://www.sos.se/fulltext/110/2002-110-16/2002-110-16.pdf>

Läkemedelsförmånsnämnden (2005), beslut om subvention för Ritalin, http://www.lfn.se/upload/beslut_2005/BES_050620_ritalin.pdf

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

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

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

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

Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell, www.legemiddelhandboka.no

Novartis: Refusjonssøknad Ritalin, kapsel med modifisert frisetting (2006)

Pearson Assessment, Conners' Rating Scale-Revised,
<http://www.pearsonassessments.com/tests/crs-r.htm>

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

Preparatomtale (SPC) Ritalin, kapsel med modifisert frisetting, www.legemiddelverket.no/spc

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

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

Surman CBH, Biederman J: Managing ADHD With Long-Acting Stimulant Agents, *Medscape Psychiatry & Mental Health*, 2006; 11(1)

Swanson J, Gupta S, Guinta D, Flynn D et al: Acute tolerance to methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Volume 66, Number 3, September 1999: 295-305

Vik T, Grov B, Garåsen H: Medikamentell behandling av skolebarn med oppmerksomhetssvikt og hyperaktivitet, *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening* nr 19, 2001; 121: 2261-4

WHO, classification of diseases: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>

Åsheim H, Nilsen KB, Stordahl H: Forskrivning av sentralstimulerende medikamenter, Tidsskrift for Den Norske Lægeforening nr 8, 2001; 121: 908-10