

NOVARTIS NORGE AS
Postboks 4284 Nydalen
0401 Oslo

Deres ref.: Petter Foss
Dato: 30.04.2014
Vår ref.: 13/13693-3
Seksjon/saksbehandler: Seksjon for legemiddelrefusjon/
Kirsti Hjelme

REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 11-09-2013 om forhåndsgodkjent refusjon av Ritalin kapsler (metylphenidat) til voksne etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

Vedtak

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

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Hyperkinetisk forstyrrelse (ADHD) hos barn fra og med 6 år som del av et behandlingsopplegg når støttetiltak alene ikke er tilstrekkelig. Behandling av ADHD hos voksne som del av et omfattende behandlingsprogram.						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
P81	Hyperkinetisk forstyrrelse		-	F90	Hyperkinetiske forstyrrelser	-
<u>Vilkår:</u> -						

Vedtaket gjelder følgende varenummer:

Varenummer	Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Antall
154929	Ritalin	Kapsel med modifisert frisetting, hard	10 mg	30
019304	Ritalin	Kapsel med modifisert frisetting, hard	20 mg	30
019363	Ritalin	Kapsel med modifisert frisetting, hard	30 mg	30
019385	Ritalin	Kapsel med modifisert frisetting, hard	40 mg	30

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmaterieill.

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

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk
Postboks 63, Kalbakken, 0901 Oslo
Besøksadresse: Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo

Tlf.: 22 89 77 00
Fax: 22 89 77 99

www.legemiddelverket.no
post@legemiddelverket.no

Kto. 7694 05 00903
Org.nr. 974 761 122

Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf legemiddelforskriften § 14-22. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.

Vedtaket trer i kraft 15-05-2014. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.

Begrunnelse

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

Refusjonssøknaden gjelder ny indikasjon for behandling av voksne med ADHD. Ritalin kapsler med modifisert frisetting har fra før forhåndsgodkjent refusjon til behandling av ADHD hos barn og ungdom fra 6 til og med 17 år.

Bakgrunn

Ritalin har tidligere hatt indikasjon og forhåndsgodkjent refusjon for behandling av residual ADHD hos voksne. Europeiske legemiddelmyndigheter ønsket i 2007 en gjennomgang av nytte- risikoforholdet ved bruk av metylfenidat ved ADHD. Dette var særlig med tanke på kardiovaskulære og cerebrovaskulære bivirkninger, samt langtidseffekter. På bakgrunn av dette fattet EU- kommisjonen 27-05-2009 et vedtak der indikasjonen "residual ADHD hos voksne" ble fjernet. Dette ledet til felles anbefalinger og advarsler ved bruk av metylfenidat i hele EU/EØS- området. I Norge fikk dette konsekvenser for Ritalin som hadde godkjent indikasjon til voksne på bakgrunn av klinisk erfaring og ekspertuttalelser. Statens legemiddelverk vedtok den 23-10-2009 at denne indikasjonen skulle bli fjernet fra Ritalin etter EU- kommisjonens vedtak.

Ifølge Legemiddelforskriften § 14-9, må legemiddelet ha markedsføringstillatelse for den indikasjonen det søkes refusjon for. Legemiddelverket fjernet forhåndsgodkjent refusjon til voksne med ADHD fra 01-10-2010 med en overgangsperiode frem til 01-10-2011.

Etter dette har Novartis utført et fase III studieprogram av Ritalin kapsler til behandling av voksne. Norsk markedsføringstillatelse for indikasjonen «Ritalin kapsler er indisert til behandling av ADHD hos voksne som del av et omfattende behandlingsprogram» ble godkjent 11-04-2014.

Klinisk effekt og sikkerhet

Til søknad om markedsføringstillatelse for behandling av voksne med ADHD, har Novartis utført en ny fase 3 studie:

	«Core»-studien																																																					
Design	Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenter. <u>Periode 1:</u> 9 uker (3 uker opptitrering + 6 uker fast dose) Antall pasienter: 725 (584 fullførte) <u>Periode 2:</u> 5 uker, åpen retitrering til optimal dose Antall pasienter: 584 (489 fullførte) <u>Periode 3:</u> 6 måneder seponeringsfase Antall pasienter: 489 (235 fullførte)																																																					
Pasientpopulasjon	Menn og kvinner 18-60 år ADHD etter DSM-IV diagnostiske kriterier DSM-IV ADHD RS totalskår ≥ 30																																																					
Intervensjon	Ritalin kapsler med modifisert frisetting, 40 mg, 60 mg eller 80 mg																																																					
Komparator	Placebo																																																					
Utfallsmål	Tre primære endepunkt: – Endring i DSM-IV ADHD RS totalskår etter periode 1 (ved uke 9) fra baseline. – Endring i SDS totalskår (Sheehan Disability Score) etter periode 1 (ved uke 9) fra baseline. – Prosentandel med behandlingssvikt etter periode 3.																																																					
Resultater	<p>Endring i DSM-IV ADHD RS totalskår etter periode 1:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>40 mg</th> <th>60 mg</th> <th>80 mg</th> <th>placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LS mean</td> <td>15.45</td> <td>14.71</td> <td>16.36</td> <td>9.35</td> </tr> <tr> <td>LS mean difference from placebo (95% CI)</td> <td>6.10 (3.68, 8.53)</td> <td>5.36 (2.92, 7.79)</td> <td>7.01 (4.59, 9.42)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Endring i SDS totalskår etter periode 1:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>40 mg</th> <th>60 mg</th> <th>80 mg</th> <th>placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LS mean</td> <td>5.89</td> <td>4.90</td> <td>6.47</td> <td>3.03</td> </tr> <tr> <td>LS mean difference from placebo (95 % CI)</td> <td>6.10 (3.68, 8.53)</td> <td>5.36 (2.92, 7.79)</td> <td>7.01 (4.59, 9.42)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td>0.0003</td> <td>0.0176</td> <td><0.0001</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Prosentandel med behandlingssvikt etter periode 3:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ritalin N=352 n (%)</th> <th>Placebo N=115 n (%)</th> <th>Odds ratio (95% CI)</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandlingssvikt</td> <td>75 (21.3)</td> <td>57 (49.6)</td> <td>0.3 (0.2, 0.4)</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table>					40 mg	60 mg	80 mg	placebo	LS mean	15.45	14.71	16.36	9.35	LS mean difference from placebo (95% CI)	6.10 (3.68, 8.53)	5.36 (2.92, 7.79)	7.01 (4.59, 9.42)		p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001			40 mg	60 mg	80 mg	placebo	LS mean	5.89	4.90	6.47	3.03	LS mean difference from placebo (95 % CI)	6.10 (3.68, 8.53)	5.36 (2.92, 7.79)	7.01 (4.59, 9.42)		p-value	0.0003	0.0176	<0.0001			Ritalin N=352 n (%)	Placebo N=115 n (%)	Odds ratio (95% CI)	P-value	Behandlingssvikt	75 (21.3)	57 (49.6)	0.3 (0.2, 0.4)	<0.0001
	40 mg	60 mg	80 mg	placebo																																																		
LS mean	15.45	14.71	16.36	9.35																																																		
LS mean difference from placebo (95% CI)	6.10 (3.68, 8.53)	5.36 (2.92, 7.79)	7.01 (4.59, 9.42)																																																			
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001																																																			
	40 mg	60 mg	80 mg	placebo																																																		
LS mean	5.89	4.90	6.47	3.03																																																		
LS mean difference from placebo (95 % CI)	6.10 (3.68, 8.53)	5.36 (2.92, 7.79)	7.01 (4.59, 9.42)																																																			
p-value	0.0003	0.0176	<0.0001																																																			
	Ritalin N=352 n (%)	Placebo N=115 n (%)	Odds ratio (95% CI)	P-value																																																		
Behandlingssvikt	75 (21.3)	57 (49.6)	0.3 (0.2, 0.4)	<0.0001																																																		

Alle dosenivåer for Ritalin kapsler viste signifikant større symptomkontroll og signifikant høyere funksjonell forbedring sammenlignet med placebo. Videre viste denne studien at effekten av Ritalin kapsler opprettholdes hos ca. 79 % av pasientene i en periode på minst 6 måneder og at pasienter behandlet med placebo hadde 3 ganger høyere sjanse for behandlingssvikt sammenlignet med Ritalin kapsler.

Bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger er nedsatt appetitt, hodepine, nervøsitet, søvnvansker, sykdomsfølelse og munntørrehet. Andre vanlige bivirkninger er angst, humørsvingninger, irritabilitet, hjertebank og lett økning av puls og blodtrykk.

Noen bivirkninger ble rapportert med en høyere frekvens i kliniske studier hos voksne pasienter enn hos barn og ungdom, eksempelvis redusert appetitt, rastløshet, søvnforstyrrelse, skjjelving, kalde hender og føtter, pustevansker, kvalme, munntørrehet, overdreven svetting og uvanlig tretthet eller slapphet. Videre var det noen bivirkninger hos voksne pasienter som ikke er rapportert hos barn og ungdom, eksempelvis nedsatt sexlyst, angstanfall, stress, dyspepsi, tannverk, følelse av nervøsitet og tørste.

«Core»-studien ble etterfulgt av en 26-ukers åpen forlengelsesstudie som bekreftet langtidssikkerhet av Ritalin kapsler til voksne pasienter med ADHD. Sikkerhetsprofilen ble ikke endret med lengre behandlingsvarighet. Ingen uventede alvorlige bivirkninger ble observert i denne forlengelsesstudien og de fleste av de observerte bivirkningene var forventet. Den totale frekvensen av bivirkninger og noen spesielle bivirkninger økte med eksponeringstiden, eksempelvis vektreduksjon, søvnvansker, nedstemthet, hjertebank og økning av puls og blodtrykk.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderte i 2006 at de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon var oppfylt for Ritalin kapsler til behandling av voksne med ADHD. Forhåndsgodkjent refusjon til voksne ble fjernet i 2010 fordi indikasjonen ble fjernet, og ikke fordi kravet til kostnadseffektivitet ikke lenger var oppfylt. Legemiddelverket kjenner ikke til at det har skjedd endringer siden 2006 som taler for at Ritalin kapsler ikke lenger er kostnadseffektiv.

Oppsummert:

Etter Legemiddelverkets vurdering er legemiddelforskriftens faglige kriterier for forhåndsgodkjent refusjon oppfylt for Ritalin kapsler til behandling av ADHD hos voksne:

- 1. ADHD hos voksne er en alvorlig sykdom. Plager med konsentrasjonsvansker, hyperaktivitet og impulsivitet kan føre til stor grad av nedsatt fungering slik at de har problemer med å møte dagliglivets krav, både i arbeid og privat.*
- 2. Voksne pasienter med ADHD kan ha behov for langvarig behandling.*
- 3. Det er dokumentert at Ritalin kapsler gir en klinisk relevant symptomkontroll og funksjonell forbedring hos voksne pasienter med ADHD.*
- 4. Legemiddelverket viser til refusjonsvurderingen fra 2006 og mener at Ritalin kapsler er kostnadseffektiv behandling til voksne pasienter med ADHD.*

Budsjettkonsekvenser

Tall fra Reseptregisteret viser at ca. 15 000 voksne pasienter hentet ut minst en pakning metylfenidat i 2012. En analyse av reseptregisterdata bestilt av refusjonssøker viser at antall voksne som får fast behandling med metylfenidat er en del lavere.

Tall fra Reseptregisteret viser også at antall pasienter over 18 år som får metylfenidat øker. Antallet har fortsatt å øke også etter at indikasjonen til voksne ble fjernet. Det forventes derfor ikke at antallet voksne med ADHD som behandles med metylfenidat vil bli vesentlig påvirket av at Ritalin kapsler nå har fått godkjent indikasjon.

Ritalin kapsler med modifisert frisetting er nå det eneste metylfenidat-preparatet med godkjent indikasjon til behandling av ADHD hos voksne. Legemidler med godkjent indikasjon skal velges framfor legemidler som ikke er godkjent for det aktuelle bruksområdet. Til voksne vil dette medføre at Ritalin kapsler blir førstevalget av metylfenidat-preparatene.

I dag kan voksne med ADHD få metylfenidat på individuell refusjon.

Det antas at forhåndsgodkjent refusjon for Ritalin kapsler ved ADHD hos voksne ikke vil gi budsjettvirkninger av betydning.

Konklusjon

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

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

Klage

Vedtaket kan påklages innen 3 uker etter at Dere er blitt underrettet om det, jf kapittel 6 i forvaltningsloven § 29. Eventuell klage sendes til Statens legemiddelverk, jf forvaltningsloven § 32.

Vedlagt følger skjema med opplysninger vedrørende rett til å klage over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Norsk markedsføringstillatelse for ny indikasjon til behandling av ADHD hos voksne ble godkjent 11-04-2014. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 19 dager.

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider:

www.legemiddelverket.no

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om Deres tilbakemelding med hensyn til om refusjonsvedtaket anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at Deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter at Dere er blitt underrettet om det.

Dette dokumentet er godkjent og sendt elektronisk

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

Kristin Svanqvist
seksjonssjef

Vedlegg:
Klageskjema

Kopi:
Helse- og omsorgsdepartementet
Helsedirektoratet - Divisjon for finansiering og helseøkonomi, avd ref
Helseøkonomiforvaltningen (HELFO)