



Refusjonsrapport – Strattera (atomoksetin) til behandling av ADHD

1 OPPSUMMERING

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

Medisinsk indikasjon: Strattera er indisert til behandling av Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) hos barn, 6 år og eldre og ungdom som del av et omfattende behandlingsprogram. Behandlingen skal startes av lege med relevant kompetanse og erfaring i behandling av ADHD. Diagnosen bør stilles i henhold til DSM-IV kriterier eller ICD-10 retningslinjer.

Refusjon er søkt med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk: Hyperkinetisk forstyrrelse hos barn og eldre ungdom (6-17 år) som del av et omfattende behandlingsprogram. Behandlingen skal startes av lege med relevant kompetanse og erfaring i behandling av ADHD. Diagnosen bør stilles i henhold til DSM-IV kriterier eller ICD-10 retningslinjer.

Refusjonskoder

P 81 Hyperkinetisk forstyrrelse

F 90 Hyperkinetisk forstyrrelse

Vilkår:

- Strattera (atomoksetin) kan forskrives når pasienter ikke oppnår tilstrekkelig effekt eller opplever uakseptable bivirkninger med metylfenidat.
- Strattera (atomoksetin) kan forskrives som 1. valg til barn og ungdom dersom tungtveiende medisinske grunner tilsier at metylfenidat ikke kan benyttes

Bakgrunn:

Attention Deficit/hyperactivity-disorder (ADHD) regnes som en nevrobiologisk utviklingsforstyrrelse der symptomene gir seg til kjenne tidlig i barneårene og ofte vedvarer inn i ungdomsalderen og voksenlivet. De vanligste symptomene er konsentrasjonsproblemer, hyperaktivitet og impulsivitet. I tillegg er det hos mange observert småuro, rastløshet, liten utholdenhet og hyppig skifte mellom aktiviteter. Komorbide tilstander som ofte beskrives hos barn og ungdom med ADHD er

adferdsforstyrrelser, depresjon, angsttilstander, lærevansker, motoriske problemer, autistiske symptomer, tics (nervøse treknninger), søvnevansker, nevrologiske forstyrrelser, bipolar lidelse, tilpasningsforstyrrelser og posttraumatisk stress.

Behandling av ADHD

Behandlingens mål er å redusere symptomene, bedre funksjonen i hverdagen og forhindre/begrense utvikling av tilleggsproblemer. Behandlingen vil som regel være omfattende og innebære at spesialpedagogiske, psykologiske/psykiatriske, medisinske og psykososiale tiltak iverksettes samtidig. Følgelig er legemiddelbehandling kun en 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.

Atomoksetin er klassifisert som et sentralt virkende sympatikomimetikum, men virker ikke sentralstimulerende som amfetamin og metylfenidat.

Resultat:

Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Det er utarbeidet en kostnadseffektivitetsanalyse der inkrementelle

kostnadseffektivitetsrater i form av kostnad per QALY beregnes. Det benyttes en Markov-modell med Monte Carlo-simulering. Modellen har et tidsperspektiv på 12 måneder, og er delt inn i sykler av én måneds varighet. Det antas implisitt at det ikke er forskjeller i helseeffekter utover perioden på ett år. Analysen er utarbeidet med bakgrunn i en modell og en legemiddeløkonomisk analyse utarbeidet for Storbritannia (1). Utgangspunktet for analysen er at behandling med atomoksetin gir en økning i antall kvalitetsjusterte leveår, men også høyere kostnader sammenlignet med ingen behandling. Atomoksetin synes kostnadseffektivt i søkers hovedscenarier, og i de fleste av scenariene med konservative anslag på sentrale parametere i den helseøkonomiske modellen.

Refusjonssøknaden omfatter to pasientpopulasjoner. Populasjon 1 omfatter pasienter som på grunn av manglende effekt eller bivirkninger ikke kan behandles med metylfenidat, mens populasjon 2 omfatter pasienter som av tungtveiende årsaker ikke kan benytte metylfenidat. Vurdering av refusjonsverdighet for pasientgruppe 1 er hovedsakelig basert på placebokontrollerte studier av barn med ADHD og komorbide tilstander som tics, Tourettes, depresjon, angst, og ODD (se tabell 1 og tabell 4 for referanser). Generelt er studiene av kort varighet, og det er relativt få pasienter som er inkludert. Studiene viser at atomoksetin har en signifikant forbedring av ADHD kjernesymptomer sammenlignet med placebo.

For pasienter i populasjon 2, er kunnskapsgrunnlaget mangelfullt. Refusjonssøker omtaler to mindre studier for å illustrere at atomoksetin kan ha effekt hos pasienter som tidligere var rusmisbrukere, og at preparatet tilsynelatende ikke har misbrukspotensiale

Vedtak:

Legemiddelverket finner at sammenliknet med ingen behandling er atomoksetin sannsynligvis kostnadseffektivt i behandling av barn/ungdom med ADHD som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan benytte metylfenidat.

Trass i enkelt mangler i datagrunnlaget i refusjonssøknaden, mener Legemiddelverket at det i praksis, med klinisk monitorering av effekt og bivirkninger, vil kunne være kostnadseffektivt med atomoksetin til pasienter i de nevnte pasientgruppene. For å stimulere til den mest rasjonelle behandling med atomoksetin vil Legemiddelverket knytte vilkår til refusjonsberettiget bruk.

Statens legemiddelverk vedtar at Strattera (atomoksetin) innvilges refusjon etter § 2. Med følgende refusjonsberettiget bruk og vilkår:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Hyperkinetisk forstyrrelse hos barn og eldre ungdom (6-17 år) som del av et omfattende behandlingsprogram. Behandlingen skal startes av lege med relevant kompetanse og erfaring i behandling av ADHD. Diagnosen bør stilles i henhold til DSM-IV kriterier eller ICD-10 retningslinjer						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
P 81	Hyperkinetisk forstyrrelse			F90	Hyperkinetisk forstyrrelse	
<u>Vilkår:</u>						
<ul style="list-style-type: none"> • Refusjon ytes kun til barn og ungdom i aldersgruppen 6-17 år der tungtveiende medisinske grunner tilsier at metylfenidat ikke kan benyttes. Dette skal dokumenteres i journal. • Forskrivning kan kun foretas i samråd med spesialist i barnesykdommer, barne- og ungdomspsykiatri, psykiatri, nevrologi, eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet. Navn på spesialist/sykehusavdeling skal dokumenteres i journal • Effekten av behandlingen skal kontrolleres og dokumenteres i journal minst en gang per år så lenge behandlingen pågår. Ved mistanke om manglende effekt skal prøveseponering gjennomføres 						

INNHOLDSFORTEGNELSE

1 OPPSUMMERING	1
2 SØKNADSLOGG	6
3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN	7
3.1 HISTORIKK	7
3.1.1 Første søknad – 2005.....	7
3.1.2 Foreliggende søknad – 2007.....	7
3.2 BRUK AV BLÅRESEPTNEMDNA.....	8
3.3 GENERELT OM ADHD.....	8
3.4 BEHANDLING AV ADHD.....	9
3.5 MEDIKAMENTELL BEHANDLING.....	9
4 BEHANDLING MED ATOMOKSETIN (STRATTERA)	10
4.1 BAKGRUNN	10
4.2 KLINISK EFFEKT AV ATOMOKSETIN.....	10
4.3 EFFEKTDOKUMENTASJON AV POPULASJONEN DET SØKES REFUSJON FOR.....	11
4.4 PASIENTGRUNNLAG.....	13
4.5 FORBRUKSMØNSTER AV ATOMOKSETIN.....	13
4.6 DOSERING.....	13
4.7 BIVIRKNINGER.....	14
4.8 PRISER PÅ LEGEMIDLER TIL BEHANDLING AV ADHD	14
5 LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYS E AV ATOMOKSETIN (STRATTERA)	15
5.1 REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT	15
5.1.1 <i>Pasientpopulasjoner</i>	15
5.1.2 <i>Referansealternativ</i>	15
5.1.3 <i>Elementer som inngår i analysen</i>	16
5.1.4 <i>Helsetilstander og beskrivelse av disse</i>	17
5.1.5 <i>Nytteverdier</i>	17
5.1.6 <i>Overgangssannsynligheter</i>	19
5.2 HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED ULIKE BEHANDLINGSSALTERNATIV	20
5.2.1 <i>Hovedanalyse</i>	20
5.2.2 <i>Supplerende analyse</i>	21
5.3 KOSTNADER.....	21
5.3.1 <i>Analysens kostnadsperspektiv</i>	21
5.3.2 <i>Direkte kostnader</i>	21
5.3.3 <i>Indirekte og ubestemte kostnader</i>	22
5.3.4 <i>Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingssalternativer</i>	22
5.3.5 <i>Legemiddelets kostnadseffektivitet</i>	23
5.3.6 <i>Diskontering</i>	23
5.4 SENSITIVITETSANALYSER.....	24
5.4.1 <i>Opprinnelige sensitivitetsanalyser</i>	24

5.4.2 <i>Supplerende sensitivitetsanalyser</i>	25
6 DISKUSJON	27
6.1 EFFEKTDATA.....	27
6.1.1 Generelt – klinisk effekt	27
6.1.2 Effektdataene som inngår i analysene	27
6.2 NYTTE.....	28
6.3 DOSERING FORUTSETNING FOR SENSITIVITESBEREGNINGER.....	30
6.4 TOTALVURDERING AV DOKUMENTASJONSGRUNNLAGET	30
6.5 OPPFØLGING AV KRITERIER FOR FORHÅNSGODKJENT REFUSJON	31
7 VEDTAK	32
8 REFERANSER	33

2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Eli Lilly Norge AS
Grenseveien 99
PB 6090 Etterstad
0601 Oslo

Preparat: Strattera

Virkestoff: Atomoksetin

Indikasjon: Strattera er indisert til behandling av Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) hos barn, 6 år og eldre og ungdom som del av et omfattende behandlingsprogram. Behandlingen skal startes av lege med relevant kompetanse og erfaring i behandling av ADHD. Diagnosen bør stilles i henhold til DSM-IV kriterier eller ICD-10 retningslinjer.

ATC-nr: N06BA09

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 22-11-2007
Saksbehandling startet: 29-11-2007
Opphold i saksbehandlingen 1: 11-03-2008 - 01-04-2008
Opphold i saksbehandlingen 2: 10-04-2008 - 29-05-2008
Opphold i saksbehandlingen 3: 04-07-2008 - 22-08-2008
Opphold i saksbehandlingen, totalt 117 dager
Saken behandlet i Blåreseptnemnda: 02-04-2008
Vedtak fattet: 20-10-2008
Saksbehandlingstid: 209 dager

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1 Historikk

3.1.1 Første søknad – 2005

Det ble søkt om generell refusjon for Strattera (atomoksetin) vinteren 2005 for indikasjonen:

”Strattera er indisert til behandling av Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) hos barn, 6 år og eldre og ungdom som del av et omfattende behandlingsprogram. Behandlingen skal startes av lege med relevant kompetanse og erfaring i behandling av ADHD. Diagnosen bør stilles i henhold til DSM-IV-kriterier eller ICD-10-retningslinjene.”

Deler av dokumentasjonsgrunnlaget ble diskutert i Blåreseptnemnda 13.september 2005.

Våren 2006 fattet Legemiddelverket følgende vedtak:

”Den legemiddeløkonomiske analysen fremstår generelt som uklar og uoversiktlig, og refusjonssøker har ikke kunnet oppklare alle uklarhetene i sine svar på spørsmål fra Legemiddelverket. Legemiddelverket finner at det fortsatt er stor usikkerhet knyttet til hvorvidt Strattera (atomoksetin) er et kostnadseffektivt alternativ til eksisterende AD/HD-behandling. Refusjonssøker har ikke sannsynliggjort at den høye prisen for legemiddelet gir bedre effekt eller økt sikkerhet. Legemiddelverket finner derfor på nåværende tidspunkt at Strattera (atomoksetin) ikke oppfyller kravene for å bli opptatt på listen over pliktmessig refusjon etter blåreseptforskriften § 9, og at individuell refusjon etter § 10a best vil ivareta formålet med refusjonsordningen.”

3.1.2 Foreliggende søknad – 2007

Eli Lilly søkte på nytt om forhåndsgodkjent refusjon for Strattera (atomoksetin) i november 2007. Preparatet har i dag samme indikasjon som da det ble søkt refusjon i 2005, men denne gangen har firmaet søkt om refusjon kun for to avgrensede pasientpopulasjoner. I tillegg foreslår refusjonssøker at det skal knyttes særskilte refusjonsvilkår til en eventuell forskrivning på blå resept.

Refusjonssøknaden er avgrenset til å gjelde følgende to pasientgrupper

1. Pasienter som ikke får effekt på metylfenidatpreparater eller som opplever uakseptable bivirkninger – såkalte ”stimulant failure”.
2. Pasienter som av tungtveiende medisinske årsaker ikke kan benytte metylfenidatpreparater – pasienter med uhåndterlige eller kontraindiserte komorbide tilstander.

Refusjonssøker har foreslått følgende refusjonsvilkår for forskrivning av Strattera (atomoksetin):

- Når pasienter ikke oppnår tilstrekkelig effekt eller opplever uakseptable bivirkninger med metylfenidat.
- Som 1. valg til barn og ungdom dersom tungtveiende medisinske grunner tilsier at metylfenidat ikke kan benyttes.

3.2 Bruk av Blåreseptnemnda

Legemiddelverket oppfatter refusjonssøknaden for Strattera som en kompleks og komplisert søknad der flere grunnleggende problemstillinger belyses. Det syntes derfor som svært nyttig å la Blåreseptnemnda vurdere deler av kunnskapsgrunnlaget søknaden bygget på, slik Legemiddelforskriften §14-17 gir anledning til. Blåreseptnemnda behandlet refusjonssøknaden i sitt møte 02-04-2008. I forkant av møtet fikk medlemmene tilsendt kunnskapsgrunnlaget for søknaden, relevant bakgrunnsinformasjon samt spørsmål Legemiddelverket ønsket at nemnda skulle ta stilling til. Refusjonssøker fikk anledning til å komme med merknader, utdypinger og presiseringer til nemndas medlemmer i forkant av møtet.

3.3 Generelt om ADHD

Attention Deficit/hyperactivity-disorder (ADHD) regnes som en nevrobiologisk utviklingsforstyrrelse der symptomene gir seg til kjenne tidlig i barneårene og ofte vedvarer inn i ungdomsalderen og voksenlivet. De vanligste symptomene er konsentrasjonsproblemer, hyperaktivitet og impulsivitet. I tillegg er det hos mange observert småuro, rastløshet, liten utholdenhet og hyppig skifte mellom aktiviteter. Komorbide tilstander som ofte beskrives hos barn og ungdom med ADHD er adferdsforstyrrelser, depresjon, angsttilstander, lærevansker, motoriske problemer, autistiske symptomer, tics (nervøse trekninger), søvnevansker, nevrologiske forstyrrelser, bipolar lidelse, tilpasningsforstyrrelser og posttraumatisk stress.

Konsekvensene av ADHD kan være mange og alvorlige både for barnet med diagnosen, familien og samfunnet. Barna får ofte dårlig selvbylde, emosjonelle og sosiale problemer, svekkede utdanningsprestasjoner og adferdsforstyrrelser (eksempelvis asosialitet, alkoholmisbruk og kriminalitet). Risikoen for trafikkulykker er også høyere blant personer med ADHD. Statistikk viser en relativt høy andel skilsmisser og depresjoner hos foreldre med barn med ADHD. 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.

3.4 Behandling av ADHD

Behandlingens mål er å redusere symptomene, bedre funksjonen i hverdagen og forhindre/begrense utvikling av tilleggsproblemer. Behandlingen vil som regel være omfattende og innebære at spesialpedagogiske, psykologiske/psykiatriske, medisinske og psykososiale tiltak iverksettes samtidig. Følgelig er legemiddelbehandling kun en 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.

3.5 Medikamentell behandling

Sentralstimulerende midler er de vanligste legemidlene i behandlingen av ADHD i Norge i dag.¹ Metylfenidat (Ritalin, Equasym, Concerta) - og amfetaminpreparater er sentralstimulerende midler og svært like når det gjelder effekter og bivirkninger. Legemidlene virker direkte på de vanligste symptomene ved ADHD og bidrar til å dempe overaktivitet og konsentrasjonsproblemer. Vanlige bivirkninger er nedsatt appetitt, magesmerter, hodepine, mild hypertensjon, senket stemningsleie, forverring av angst, økte tics (nervøse trekninger), søvnevansker og irritabilitet. Andre korttidsvirkende sentralstimulerende midler som Dexedrin (deksamfetamin), Metamina (deksamfetamin) og Rasemisk amfetamin har ikke markedsføringstillatelse i Norge. Disse preparatene kan fås på godkjenningfritak, men benyttes i mindre grad. Sentralstimulerende utleveres kun etter resept fra lege med generell eller spesiell rekvireringsrett fra fylkesmannen.

For pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig effekt eller ikke kan benytte sentralstimulerende legemidler, kan behandling med ikke sentralstimulerende legemidler som eksempelvis atomoksetin være et alternativ. En nærmere redegjørelse for atomoksetin, se kapittel 4. Andre legemidler som kan benyttes i særskilte tilfeller i behandling av ADHD kan være klonidin, selektive seretonin reopptakshemmere (SSRI) og tricykliske antidepressiva.

¹ Forbruket av sentralstimulerende midler benyttet til behandling av ADHD har økt vesentlig i de senere år. Fra 1996 til 2005 økte forbruket fra 0,3 til 3,7 definerte døgndoser (DDD) per 1000 innbyggere per døgn. Både fagmiljø og behandlingsretningslinjer indikerer at det i hovedsak er antall pasienter som har økt, og ikke dosene.

4 BEHANDLING MED ATOMOKSETIN (STRATTERA)

4.1 Bakgrunn

Atomoksetin ble markedsført i Norge i 2004 som et sentraltvirkende sympatomimetikum som antas å selektivt hemme den presynaptiske noradrenalintransportøren. Dette medfører at noradrenerg aktivitet økes uten direkte påvirkning på serotonin eller dopamin. Hovedmetabolitten (hydroksyatomoksetin) er ekvipotent til atomoksetin på noradrenalinreseptorer og hemmer 5HT- transporter sterkere enn atomoksetin. Atomoksetin er ikke sentralstimulerende og er ikke et amfetaminderivat. I en randomisert, dobbel-blind, placebokontrollert studie av misbrukspotensiale hos voksne, som sammenlignet atomoksetin og placebo, var atomoksetin ikke forbundet med responsmønster som kunne tyde på stimulerende eller euforiske egenskaper (2).

4.2 Klinisk effekt av atomoksetin

Atomoksetin er utprøvd i studier med over 5000 barn og ungdommer med ADHD. Initiell effekt av atomoksetin i behandling av ADHD ble vist i seks randomiserte, dobbel-blind, placebokontrollerte studier av seks til ni ukers varighet. Tegn og symptomer på ADHD ble vurdert ved sammenligning av gjennomsnittlig endring, fra baseline to endpoint, for atomoksetin- og placebobehandlede pasienter. I hver av de seks studiene var atomoksetin statistisk signifikant bedre enn placebo mht. reduksjon i ADHD- tegn og symptomer (2).

I tillegg ble det vist i en placebokontrollert klinisk studie med over 400 pasienter i 1 år, at atomoksetin var effektivt i å opprettholde symptomrespons. Studien ble hovedsakelig gjennomført i Europa (omtrent 3 måneder åpen initiell behandling, fulgt av 9 måneder dobbel-blind, placebokontrollert vedlikeholdsbehandling). Andel av pasienter som fikk tilbakefall etter 1 år var 18,7 % og 31,4 % (hhv. atomoksetin og placebo). Etter 1 år med atomoksetinbehandling, hadde pasientene som fortsatte atomoksetinbehandling i ytterligere 6 måneder, mindre risiko for tilbakefall eller for delvis å få symptomer tilbake, sammenlignet med pasienter som avbrøt aktiv behandling eller gikk over på placebo (hhv. 2% og 12%). For barn og ungdom skal nytte av langtidsbehandling vurderes jevnlig (2).

Atomoksetin var effektiv som daglig enkeltdose og som delt dose administrert morgen og sen ettermiddag/tidlig kveld. Lærer- og foreldrevurdering: Atomoksetin administrert en gang daglig viste statistisk signifikant større reduksjon i alvorlighetsgrad av ADHD-symptomer sammenlignet med placebo (2).

4.3 Effektdokumentasjon av populasjonen det søkes refusjon for

Refusjonssøknaden omfatter to pasientpopulasjoner. Populasjon 1 omfatter pasienter som på grunn av manglende effekt eller bivirkninger ikke kan behandles med metylfenidat som førstevalgsbehandling jfr Helsedirektoratiets veileder (3), mens populasjon 2 omfatter pasienter som av tungtveiende årsaker ikke kan benytte metylfenidat.. Vurdering av refusjonsverdighet for pasientgruppe 1 er hovedsakelig basert på placebokontrollerte studier av barn med ADHD og komorbide tilstander som tics, Tourettes, depresjon, angst, og ODD (se tabell 1 og tabell 4 for referanser). Generelt er studiene av kort varighet, og det er relativt få pasienter som er inkludert. Studiene viser at atomoksetin har en signifikant forbedring av ADHD kjernesymptomer sammenlignet med placebo.

For øvrige pasienter som søknaden omfatter, er kunnskapsgrunnlaget mangelfullt. Refusjonssøker omtaler to mindre studier for å illustrere at atomoksetin kan ha effekt hos pasienter som tidligere var rusmisbrukere (4) og at preparatet tilsynelatende ikke har misbrukspotensiale (5).

Tabell 1 Oversikt over Strattera (atomoksetin) i kliniske studier. Oversikten er hentet fra refusjonssøknaden

Studie	Beskrivelse	Referanse
Dobbeltblinde placebokontrollerte registreringsstudier		
LYAC	Dose-respons studie	Michelson 2001 (6)
LYAT	QD Inkludert bruk av foreldredagbok for særskilt å måle effekt av behandling på morgenen og kveld	Michelson 2002 (7)
HFBD & HFBK	QD – En gang daglig	Spencer 2002 (8)
LYBG	QD – En gang daglig	Kelsey 2004 (9)
LYAW	BID – To ganger daglig	Weiss 2003 (10)
Øvrige studier		
LYCC	Effekt gjennom hele døgnet	Kelsey 2002, Poster(11)
LYAD	Misbrukspotensial	Heil 2002(4)
LYAS	Komorbide Tics	Allen 2005(12)
LYBO	Misbrukspotensial	Jasinski 2003(5)
LYAQ	Komorbid angst og depresjon	Kratochvil 2005(13)
LYBP	Komorbid angst og depresjon	Geller 2007(14)
LYAX	Komorbid angst og depresjon	Bangs 2007(15)
LY-15	Effekt og ressursbruk	Myren et al in press(16)
LYDM	Effekt gjennom døgnet	Eli Lilly Data on file
Direkte sammenlignende studier		
LYBS	Atomoksetin vs standard behandling	Prasad 2007(17)
HFBE	Atomoksetin vs metylfenidat-IR (korttidsvirkende)	Kratochvil 2002(18)
LYAV	Søvn, morgen og kveldssymptomer Atomoksetin vs metylfenidate-IR (korttidsvirkende)	Sangal 2006(19)
LYBI	Atomoksetin vs metylfenidat OROS (langtidsvirkende)	Michelson 2004(20)

4.4 Pasientgrunnlag

ADHD er den hyppigste nevrologiske adferdsforstyrrelsen hos barn. Det foreligger usikre og varierende estimater på hvor stor andel av befolkningen som har ADHD. Norge er det vanlig å regne med at 3 – 5 prosent av barn i skolealder har forstyrrelser i tråd med kriteriene for AD/HD(3). Det er rimelig å anta at det er mellom 22 000 og 37 000 barn i aldersgruppen 6 til 18 år med ADHD i Norge i dag. Flere gutter får diagnosen AD/HD enn jenter. Her er det stor variasjon mellom studier når det gjelder forekomst. Internasjonalt er det vanlig å operere med et forholdstall gutt:jente på 4:1 i epidemiologiske utvalg, og 9:1 i utvalg henvist til barne- og ungdomspsykiatriske poliklinikker (21). Dagens førstehandsbehandling med metylfenidat eller amfetamin kan gi utilstrekkelig effekt, eller uakseptable bivirkninger hos 10-30 prosent av pasientene (22, 23). Dette forekommer særlig hos pasienter med komorbide tilstander som Tics og/eller Tourettes syndrom der behandling med stimulantia kan være assosiert med forverring av tics.

Refusjonssøker anslår at i Norge vil om lag 3 600 pasienter vil være aktuelle for behandling med atomoksetin per år om fem år. I beregningen av dette tallet tas det utgangspunkt i at 2 200 pasienter i dag får atomoksetin etter individuell refusjon, men at antallet vil øke med om lag 280 pasienter per år. Refusjonssøker antar at hoveddelen av denne økningen vil komme uavhengig av refusjonsordning.

4.5 Forbruksmønster av atomoksetin

Totalt henter om lag 3100 pasienter minst en resept på atomoksetin hvert år, viser data fra Reseptregisteret. Den foreliggende refusjonssøknaden for Strattera omfatter kun barn i alderen 6-17 år. Følgelig vil aldersgruppen 0-19 år i Reseptregisterets søkebase best tilsvare gruppen det søkes refusjon for. Søk i Reseptregisteret viser at denne aldersgruppen utgjør 70 % tilsvarende 2100 brukere. Av disse utgjør gutter 75 %. Tall fra perioden 2004-2007 indikerer at antall brukere til nå er stabilt.

NAV opplyser at om lag 95 % av alle søknader om individuell refusjon for behandling med atomoksetin i perioden 2004-2007 er innvilget. I 2008 har NAV per 1.oktober innvilget rundt 700 søknader om individuell refusjon av atomoksetin for barn i alderen 6-17 år.

4.6 Dosering

Atomoksetin er i kapselform og kan gis som engangsdose om morgenen. Pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig klinisk respons (toleranse eller effekt) med engangsdosering, kan ha nytte av å dele dosen i to like doser som tas om morgen og sen ettermiddag /tidlig kveld. For pasienter med en kroppsvekt under 70 kg er vedlikeholdsdosen 1,2 mg/kg per døgn. Ved kroppsvekt over 70 kg bør det startes med 40 mg/døgn, og anbefalt vedlikeholdsdose er da 80 mg/døgn. Doser utover nevnte vedlikeholdsdoser gir ikke bedre effekt. Kapslene finnes per i dag i seks forskjellige styrker (2). For å oppnå optimal dose kan dette innebære at enkelte pasienter har behov for mer enn en kapsel per dag.

I søknaden har refusjonssøker beregnet at gjennomsnittlig daglig dosering med atomoksetin er 1,13 tabletter per dag. Effekten av et gjennomsnittlig høyere daglig kapselforbruk med hensyn på kostnadseffektivitetsratioen, er vurdert i en enveissensitivitetsanalyse.

4.7 Bivirkninger

Vanlige bivirkninger av atomoksetin hos barn og unge er nedsatt appetitt, kvalme og tretthet. Hjerterefrekvensøkning (i gjennomsnitt 6 slag i minuttet både hos barn og voksne) og lett blodtrykksstigninger vanlig. Ved kvalme anbefales å ta legemidlet sammen med mat. I tilfelle vedvarende tretthet, kan en forsøke å dele døgndosen i én morgen- og én kveldsdose. Atomoksetin kan i svært sjeldne tilfeller (hos færre enn 1 av 10 000 pasienter) gi bivirkninger i form av unormale leverfunksjonsprøver, gulsott og hepatitt. I kliniske studier er det sett økt risiko for emosjonell labilitet og fiendtlig atferd i forhold til placebo(2, 3).

4.8 Priser på legemidler til behandling av ADHD

Tabellen nedenfor viser prisene på de ulike legemidlene som benyttes til behandling av ADHD. De vektete prisene er beregnet med bakgrunn i tall for antall solgte tabletter for de ulike styrkene i 2007. Det er antatt en daglig dosering på 2-4 tabletter for de korttidsvirkende preparatene, og ut fra dette beregnet et intervall for kostnader per år. De beregnede kostnadene per år for de langtidsvirkende preparatene (Concerta, Ritalin kapsel, Equasym depot og Strattera) kan være noe misvisende, da en andel pasienter har behov for å ta to doser daglig. I så tilfelle vil kostnaden øke.

Tabell 2 Priser på legemidler til behandling av ADHD

Virkestoff	Dose	Kostnad (AUP)/dose	Kostnad (AUP)/år
Concerta	18 mg	16,07	5865
	36 mg	20,93	7639
	54 mg	26,05	9508
<i>Vektet pris</i>	<i>39,35 mg</i>	<i>21,93</i>	8004
Ritalin kapsel	20 mg	13,78	5029
	30 mg	17,15	6259
	40 mg	24,36	8891
<i>Vektet pris</i>	<i>28,86 mg</i>	<i>17,79</i>	6493
Equasym depot	10 mg	9,85	3595
	20 mg	13,78	5029
	30 mg	17,15	6259
<i>Vektet pris</i>	<i>20,80 mg</i>	<i>13,90</i>	5073
Ritalin tablett	10 mg	1,88	686
	<i>(2-4) tab</i>	<i>3,76 – 7,52</i>	1372 – 2744
Equasym	5 mg	2,69	981
	10 mg	3,01	1098
	20 mg	3,39	1237
<i>Vektet pris</i>	<i>6,10 mg</i>	<i>2,76</i>	1007
	<i>(2-4) tab</i>	<i>5,52 – 11,04</i>	2014 - 4029

5 LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV ATOMOKSETIN (STRATTERA)

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Det er utarbeidet en kostnadseffektivitetsanalyse der inkrementelle kostnadseffektivitetsrater i form av kostnad per QALY beregnes. Det benyttes en Markov-modell med Monte Carlo-simulering. Modellen har et tidsperspektiv på 12 måneder, og er delt inn i syklener av én måneds varighet. Det korrigeres med halvsykeljustering. Det antas implisitt at det ikke er forskjeller i helseeffekter utover perioden på ett år. Analysen er utarbeidet med bakgrunn i en modell og en legemiddeløkonomisk analyse utarbeidet for Storbritannia (1). Modellens endepunkt er helserelatert livskvalitet målt i QALY. Utgangspunktet for analysen er at behandling med atomoksetin gir en økning i antall kvalitetsjusterte leveår, men også høyere kostnader sammenlignet med ingen behandling.

5.1.1 Pasientpopulasjoner

Analysen omfatter to ulike pasientpopulasjoner. Populasjonene tilsvarer pasientgruppene det søkes refusjon for:

1. **Pasienter som har feilet på metylfenidatpreparater:** Pasienter som ikke får effekt av metylfenidatpreparater, eller som opplever uakseptable bivirkninger – såkalte ”stimulant failure”, der alternativet i dag er ingen behandling.
2. **Pasienter kontraindisert for metylfenidatpreparater:** Pasienter som av tungtveiende medisinske årsaker ikke kan benytte metylfenidatpreparater – Pasienter med uhåndterlige eller kontraindiserte komorbide tilstander², der alternativet i dag er synes å være ingen behandling.

5.1.2 Referansealternativ

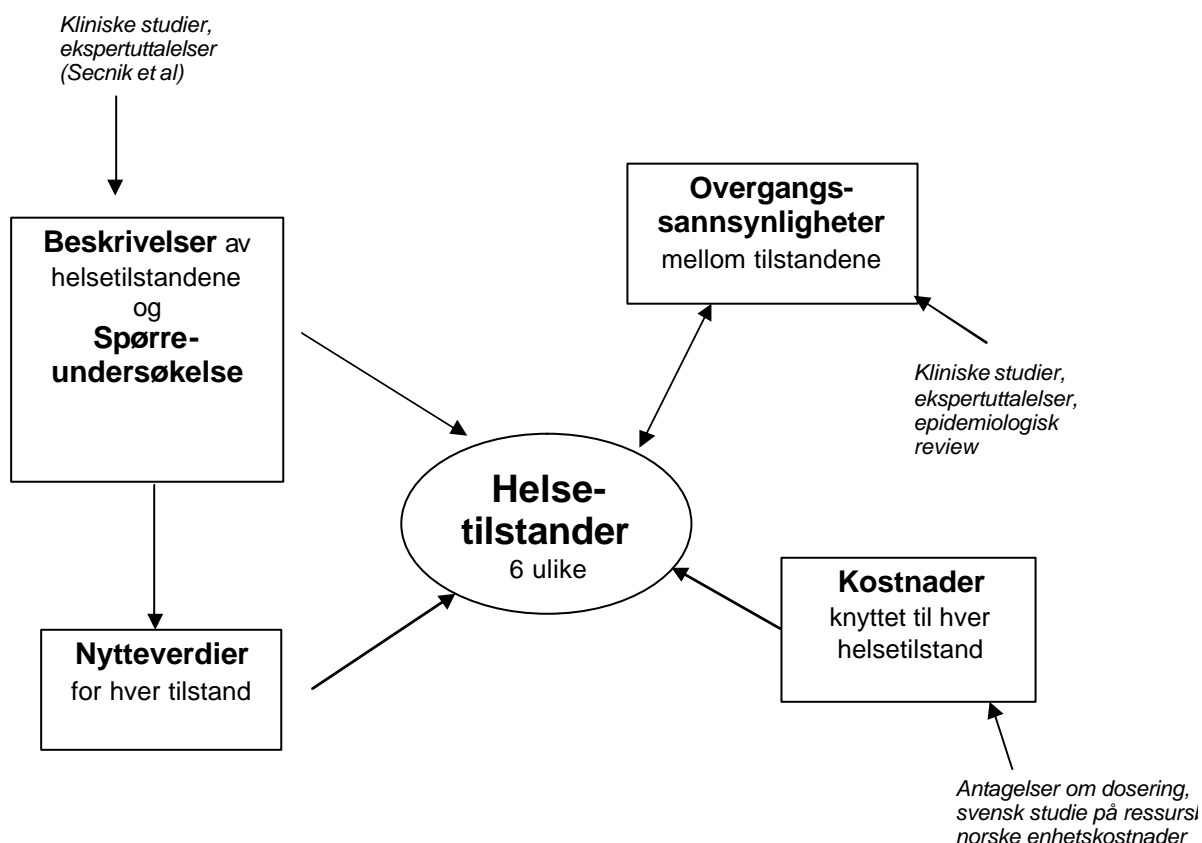
Sammenligningsalternativet benyttet i analysen er ingen behandling. Refusjonssøker tar utgangspunkt i at pasientene følger følgende behandlingsforløp:

Atomoksetin ? ingen behandling	vs.	Ingen behandling
---------------------------------------	------------	-------------------------

² Søker definerer kontraindiserte komorbide tilstander som angst, alvorlig depresjon, tics, Tourettes syndrom, stoffmisbruk.

5.1.3 Elementer som inngår i analysen

Figuren nedenfor viser de ulike elementene som inngår i modellen. Pasientene kan befinne seg i 6 ulike *helsetilstander*. Disse er fremkommet ved *beskrivelser* av helsetilstandene. I beskrivelsene har man tatt utgangspunkt i data fra kliniske studier og ekspertuttalelser. Det er beregnet en *nytteverdi* for hver tilstand. Disse nytteverdiene er hentet fra en studie av Secnic og medarbeidere, der foreldre har satt nytteverdier på de ulike helsetilstandene med utgangspunkt i de gitte beskrivelsene (24). Pasientene kan bevege seg mellom de ulike helsetilstandene. *Overgangssannsynlighetene* sier noe om sannsynligheten ved å bevege seg fra en tilstand til en annen. Disse sannsynlighetene er beregnet med bakgrunn i data fra kliniske studier, ekspertuttalelser og epidemiologisk review (se tabell 4 for oversikt). Det er også en *kostnad* knyttet til hver helsetilstand. Disse er beregnet med bakgrunn i antagelser om dosering, data fra en svensk studie på ressursbruk (16) og med norske enhetskostnader.



5.1.4 Helsetilstander og beskrivelse av disse

Helsetilstandene er hentet fra Secnik et al (24)³. Pasientene kan befinne seg i 6 ulike helsetilstander:

1. Behandling med atomoksetin: Responder uten bivirkninger
2. Behandling med atomoksetin: Responder med bivirkninger
3. Behandling med atomoksetin: Ikke-responder uten bivirkninger
4. Behandling med atomoksetin: Ikke-responder med bivirkninger
5. Ingen medikamentell behandling: Responder
6. Ingen medikamentell behandling: Ikke-responder

I beskrivelsene av helsetilstandene har man tatt utgangspunkt i data fra kliniske studier og ekspertuttalelser. I utarbeidelsen av disse har man sett på fire dimensjoner av tilstanden:

1. Opptreden ved fire tidspunkt i løpet av døgnet: Morgen, skoledag, sen ettermiddag/kveld og natt
2. Pasientens sosiale tilpasning og velvære
3. Hvor ofte behandlingen ble dosert
4. Legemiddelrelaterte bivirkninger

5.1.5 Nytteverdier

I Secnik og medarbeiderel (24) beregnes også en *nytteverdi* for hver tilstand. Disse nytteverdiene er fremkommet ved at 83 foreldre til barn med ADHD i Storbritannia har satt nytteverdier på de ulike helsetilstandene nevnt ovenfor ved å bli presentert beskrivelsene/vignettene av disse⁴. Dette kan kalles "teoretiske" eller vignettbaserte nytteverdier. Foreldrene besvarte et spørreskjema ved bruk av Standard Gamble. Nytteverdiene for tilstandene der pasientene behandles med atomoksetin henter verdier fremkommet fra alle 83 foreldre. For pasienter i kategorien "Ingen behandling" hentes nytteverdiene fra en subgruppe som besto av 23 foreldre til barn som ikke mottok medikamentell behandling. Disse foreldrene ble bedt om å verdsette nytten til sitt eget barns tilstand⁵. Dette kan kalles "faktiske" nytteverdier. Foreldrene til denne subgruppen pasienter hadde rapportert en gjennomsnittlig nytteverdi på sine barn på 0,880. Dette er nytteverdien som benyttes som verdi for Ingen behandling i modellen.

³ I artikkelen finner man eksempler på disse beskrivelsene.

⁴ Studien inkluderte også nytteverdier knyttet til behandling med metylfenidat, og det fremkommer også nytteverdier knyttet til tilstander der pasientene behandles med metylfenidat. Disse er imidlertid ekskludert fra den foreliggende analysen, da dette behandlingsalternativet ikke inngår i den legemiddeløkonomiske analysen.

⁵ I spørreskjemaet for nytte ble foreldrene bedt om å estimere en verdi for sitt eget barns nytte.

Tabell 3 Nytteverdier for de ulike tilstandene benyttet i modellen

Helsetilstand	Nytteverdi
1. Atomoksetin, responder uten bivirkninger	0,959
2. Atomoksetin, responder med bivirkninger	0,937
3. Atomoksetin, ikke-responder uten bivirkninger	0,902
4. Atomoksetin, ikke-responder med bivirkninger	0,886
5. Ingen behandling, responder	0,880
6. Ingen behandling, ikke-responder	0,880

Etter innspill fra Blåreseptnemnda ba Legemiddelverket refusjonssøker gi

- a) en nærmere begrunnelse for valg av nytteverdier i for pasienter som ikke får behandling, tilstand 5 og 6, samt
- b) en forklaring på hvorfor tilstand 4 "Behandling med atomoksetin: Ikke-responder med bivirkninger" er tilordnet høyere nytteverdi enn tilstand 5 "Ikke-behandling: Responder" (som ikke har bivirkninger).

Refusjonssøker argumenterte i sitt svar for at de teoretiske "Ikke-behandling"-nytteverdiene (0,95 og 0,899) ikke er realistiske representasjoner av situasjonen for ikke-behandlede. Derfor brukte en i modellanalysen i stedet de "faktiske" nytteverdiene (0,88) for subpopulasjonen av foreldre med barn med ADHD som ikke mottok medikamentell behandling.

De teoretiske vignettbaserte verdiene for "Ikke-behandling: Responder" (0,95) og "Ikke-behandling: Ikke-responder" (0,899) fra Secnik medarbeidere var i følge refusjonssøker kontra-intuitive, bl.a. fordi

- "Ikke-behandling"-verdiene var høyere enn verdiene ved "Behandling med kortidsvirkende metylfenidat"
- De teoretiske verdiene for "Ikke-behandling" var signifikant høyere enn faktiske verdier gitt av foreldre til ikke-behandlede barn (0,88)
- Dette i kontrast til de teoretiske verdiene for "Behandling med metylfenidat", som var i samsvar med hva foreldrene til barn med ADHD behandlet med metylfenidat verdsatte deres barns faktiske helse tilstand/nytte til.
- Det er ikke rimelig å forvente nyttegevinst av placebobehandling, så lenge ikke pasienten får psykoterapi. Psykoterapi er ikke inkludert i modellen.
- Det er ikke rimelig å forvente nyttegevinst av placebobehandling for pasienter som ikke har effekt av stimulant-terapi og/eller har store bivirkninger / er kontraindikert mht stimulanter.

5.1.6 Overgangssannsynligheter

Pasientene kan bevege seg mellom de ulike helsetilstandene i modellen.

Overgangssannsynlighetene sier noe om sannsynligheten ved å bevege seg fra en tilstand til en annen. Pasientene forblir i tilstanden til en/flere av følgende **hendelser** inntreffer:

1. Pasienten avslutter aktiv behandling pga. manglende respons.
2. Pasienten avslutter aktiv behandling med atomoksetin fordi bivirkninger inntreffer og fortsetter uten aktiv behandling.
3. En bivirkning opphører.
4. Pasienten avslutter aktiv behandling pga. andre årsaker.
5. Pasienten mister responsen (relapse). (For pasienter som er respondere er det en risiko for å miste responsen og bli en ikke-responder i neste syklus.)
6. Pasienten opplever en forsinket respons på atomoksetin. (Pasienter som er ikke-respondere kan også i senere sykler respondere.)

Sannsynlighetene for overgangene mellom de ulike helsetilstandene/for at en hendelse inntreffer er hentet fra en kombinasjon av kliniske data, epidemiologisk review og validering fra eksperter. Tabellen nedenfor viser hvor de ulike sannsynlighetene er hentet fra.

Sannsynlighetene for "Begge populasjonene" er hentet direkte fra Cottrell og medarbeidere (25), mens sannsynlighetene som er oppgitt for de ulike populasjonene er i den norske analysen justert i forhold til de som er oppgitt i denne artikkelen.

Tabell 4 Overgangssannsynligheter benyttet i analysen

Populasjon	Overgangssannsynlighet per syklus for	Atomoksetin	Ingen behandling	Kilde
Begge	En eller flere medikamentrelaterte bivirkninger opptrer	0,129	0	Post hoc analyse på sikkerhetsdata fra 6 placebokontrollerte studier (8),(26), (7), (6), (10), (27)
	En medikamentrelatert bivirkning fortsetter i neste syklus	0,473 for de fire første syklene, deretter 1,0	NA	Tar utgangspunkt i studier (som følger atomoksetin-pasienter over 52 uker) som viser at de fleste bivirkningene inntreer tidlig i behandlingen.
	En ikke-responder avslutter behandling pga manglende effekt	0,0989	NA	Diskontinueringsdata fra 7 placebokontrollerte studier (8),(26), (7), (6), (10), (27), (12), justert for forskjeller i varighet mellom studiene.
	Pasienter avslutter behandling pga medikamentrelatert bivirkning	0,1209	NA	Diskontinueringsdata fra 6 placebokontrollerte studier (8),(26), (7), (6), (10), (27), justert for forskjeller i varighet mellom studiene.
	Pasienter avslutter behandling pga andre årsaker	0,0384 for de første to syklene, deretter 0,0	NA	Diskontinueringsdata fra 7 placebokontrollerte studier (8),(26), (7), (6), (10), (27), (12), justert for forskjeller i varighet mellom studiene.
Populasjon 1	Respons på behandling	0,4710	0,2480	LYBI-studien (ikke publisert)
	Relaps	0,0257	0,0447	LYAF-studien, stimulant-utsatt sub-populasjon (28), (29)
Populasjon 2	Respons på behandling	0,5658	0,0375	LYAS-studien, pasienter med komorbide tics/Tourettes (12), (30)
	Relaps	0,023	0,0416	LYAF-studien, hele populasjonen (28), (29)

5. 2 Helseeffekter, helsegevinst ved ulike behandlingsalternativ

5.2.1 Hovedanalyse

Det beregnes vunne kvalitetsjusterte leveår for begge populasjonene og for begge behandlingsalternativene. Disse er gjengitt i tabellen nedenfor. Beregning av QALYs i modellen er avhengig av hvor lenge pasientene oppholder seg i de ulike helsetilstandene. Refusjonssøker beregner en høyere QALY for behandling med atomoksetin sammenlignet med ingen behandling. Vi ser at inkrementell QALY er hhv 0,0292 og 0,0346 for populasjon 1 og 2. Det vil si at pasientpopulasjon 2 hadde noe bedre effekt enn pasientpopulasjon 1 ved

behandling med atomoksetin sammenlignet med ingen behandling. Forskjellene i QALY mellom behandlingsoalternativene og populasjonene er relativt små.

Tabell 5 Vunne QALY

Populasjon	QALY per pasient atomoksetin	QALY per pasient Ingen behandling	Inkrementell QALY
1: Stimulant failure	0,9092	0,8800	0,0292
2: Stimulant kontraindiserte	0,9146	0,8800	0,0346

5.2.2 Supplerende analyse

Refusjonssøker supplerte hovedanalysens nytteverdier presentert over, med nytteverdier basert på randomiserte kontrollerte studier av atomoksetin vs placebo. Dette for å vise at anslagene på inkrementell nytte (0,0292 og 0,0346) i hovedanalysen var konservative. Perwien og medarbeidere inkluderer i sin metaanalyse 3 randomiserte kontrollerte studier der helse-relatert livskvalitet ble målt ved Child Health Questionnaire (31). Gjennomsnittlig forskjell i Psychosocial summary score i Perwien var 5,8 poeng i favør av atomoksetin. Refusjonssøker transformerte så endring i CHQ-skår til endring i EQ-5D-skår ved hjelp av en regresjonsanalyse, såkalt mapping. Den resulterende endring i EQ-5D-skår var 0,44 hvilket er høyere enn anslagene som refusjonssøker har brukt i sin hovedanalyse. Regresjonsanalysen var basert på CHQ-data og (proxy) EQ-5D-data for 43 amerikanske foreldre til barn med ADHD, som deltok i en studie for vurdering av helse-relatert livskvalitet hos barn med ADHD (32).

5.3 Kostnader

5.3.1 Analysens kostnadsperspektiv

Analysen tar et norsk helsetjenesteperspektiv. Refusjonssøker argumenterer for at alle relevante direkte kostnader er inkludert. Indirekte kostnader inkluderes i sensitivitetsanalysen.

5.3.2 Direkte kostnader

Direkte kostnader som er inkludert i analysen er legemiddelkostnader, og ikke-medikamentelle kostnader (som konsultasjoner hos helsepersonell (for eksempel allmennlege, spesialist, sykepleier og kurator), sykehusinnleggelser og polikliniske besøk samt blodprøver).

Legemiddelkostnader

Det antas at pasienter mottar legemiddelbehandling i 30 dager per månedlige syklus. Daglige legemiddelkostnader er basert på gjennomsnittlig daglig forbruk av atomoksetin. Atomoksetin har flat pris. Det vil si at prisen er den samme per kapsel, uavhengig av styrke. Noen har behov for dosering flere ganger per dag, eller for å benytte en dose som krever inntak av mer

enn én tablett per dag. Refusjonssøker argumenterer, med bakgrunn i data fra Reseptregisteret, for at gjennomsnittlig dosering med atomoksetin er 1,13 kapsler per dag. Refusjonssøker beregner et vektet gjennomsnitt i AUP-mva per dag på NOK 30,72.

Legemiddelkostnadene avhenger av hvor lenge pasienten mottar behandling.

Årlige legemiddelkostnader er høyere for populasjon 2 (kontraindiserte) enn for populasjon 1 (stimulant failure). Dette forklares med at populasjon 2 har vist høyere responsrater for behandling med atomoksetin enn pasientene som tidligere er eksponert for behandling med metylfenidat. Pasientene i populasjon 2 mottar derfor behandling med atomoksetin over en lengre periode enn pasientene i populasjon 1.

Ikke-medikamentelle kostnader:

Oppfølgingskostnader og kostnader relatert til behandling av bivirkninger inkluderes i de ikke-medikamentelle kostnadene. Direkte ikke-medikamentelle kostnader som inkluderes i analysen er:

- Besøk hos helsepersonell (allmennlege, spesialist, sykepleier, kurator, andre)
- Sykehusinnleggelser og polikliniske besøk.
- Telefonkonsultasjon med allmennlege og spesialist
- Blodprøver

(de to siste er kun inkludert i beregning av bivirkningskostnader.)

I modellen er det gjort en antagelse om at ressursbruken er den samme for begge sammenligningsalternativene (atomoksetin og ingen behandling). De ikke-medikamentelle kostnadene varierer avhengig av om en pasient responderer på behandling eller ikke og om en pasient opplever bivirkninger. I henhold til Myrén og medarbeidere (16), vil pasienter som ikke responderer på behandling i større grad ha behov for oppfølging hos helsepersonell enn pasienter som responderer på behandling.

5.3.3 Indirekte og ubestemte kostnader

Ubestemte kostnader inkluderes ikke i analysen. Indirekte kostnader inkluderes ikke i base-case-analysen, men inngår i sensitivitetsanalysene. Indirekte kostnader som inngår i denne analysen er kostnader forbundet med ulykker, oppfølging fra skole- og sosialtjenesten, tapt arbeidstid og ødelagte gjenstander. De indirekte kostnadene beregnes til å være NOK 2 314 for respondere og NOK 2 744 for ikke-respondere. Ved beregning av nytteverdier for helsetilstandene i modellen tas det også indirekte hensyn til behandlingens innvirkning på pasienters og pårørendes fritid.

5.3.4 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer

I modellen beregnes totale kostnader per pasient for begge populasjonene og behandlingsalternativene. Tabell 6 viser estimerte kostnader for legemidler, ressursbruk og de samlede totale kostnader. Legemiddelkostnadene utgjør 43 prosent og 48 prosent av totale kostnader for hhv populasjon 1 og populasjon 2 for atomoksetingruppen. For Ingen behandling er legemiddelkostnadene 0, men kostnader knyttet til ressursbruk beregnes å være

høyere for dette behandlingsalternativet enn for atomoksetin-alternativet. Totale kostnader er imidlertid allikevel høyere for atomoksetinalternativet. Vi ser at de inkrementelle kostnadene ved behandling med atomoksetin sammenlignet med Ingen behandling er NOK 4 115 for populasjon 1 og NOK 4 937 for populasjon 2.

Tabell 6 Kostnader

Populasjon	Type kostnad	Kostnad per pasient atomoksetin	Kostnad per pasient Ingen behandling	Inkrementelle kostnader
1: Stimulant failure	Kostnader legemidler	5 316	-	5 316
	Kostnader ressursbruk	6 960	8 161	-1 201
	Totale kostnader	12 276	8 161	4 115
2: Stimulant kontraindiserte	Kostnader legemidler	5 981	-	5 981
	Kostnader ressursbruk	6 391	7 436	-1 044
	Totale kostnader	12 372	7 436	4 937

5.3.5 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Tabellen nedenfor presenterer resultatene fra analysene i form av inkrementelle kostnadseffektivitetsrater (ICER). Refusjonssøker beregner en økt kostnad ved behandling med atomoksetin sammenlignet med Ingen behandling. Samtidig beregnes en økning i QALY. Den inkrementelle kostnadseffektivitetsraten er på om lag NOK 140 000 per QALY.

Tabell 7 Inkrementelle kostnadseffektivitetsrater (kostnad per QALY) i NOK

Populasjon	Inkrementell QALY	Inkrementell kostnad	ICER
1: Stimulant failure	0,0292	4 114,81	140 918
2: Stimulant kontraindiserte	0,0346	4 936,79	142 681

5.3.6 Diskontering

Analysens base case har et tidsperspektiv på ett år, og refusjonssøker mener derfor at diskontering ikke er relevant.

5.4 Sensitivitetsanalyser

5.4.1 Opprinnelige sensitivitetsanalyser

Refusjonssøker foretar enveis- og scenariobaserte sensitivitetsanalyser og endrer variabler som pris/dosering på atomoksetin, ikke-medikamentelle kostnader, indirekte kostnader, nytteverdier, responsrate, insidens av bivirkninger, samt antar at ingen avslutter behandling. Endringer i nytte ser ut til å ha størst innvirkning på resultatene. Nedenfor vises en skjematisk oversikt over sensitivitetsanalysene som er utført, og ICER-intervallene (for begge populasjonene) som fremkommer.

Tabell 8 Skjematisk oversikt over sensitivitetsanalysene

Variabler som endres i sensitivitetsanalysen	ICER-intervall:
<i>Kostnadsparametere:</i>	92 000 - 183 000
Legemiddelkostnader økes/reduseres med 25 prosent	
Ikke-medikamentelle kostnader fjernes, doubles	
Indirekte kostnader inkluderes	
<i>Nytteverdier:</i>	92 000 - 415 000
Forskjellene i nytte mellom de to behandlingalternativene reduseres med 50 prosent	
Nytteverdier for de ulike helsetilstandene endres til nedre og øvre verdi i 95 % konfidensintervallene	
Nytteverdier for Ingen behandling-alternativet settes som det fremkommer i nyttestudien	331 584 – 414 875
Nytten for begge behandlingalternativene settes lik nytten for atomoksetin-gruppen for alle de ulike tilstandene	
<i>Responsrater:</i>	- - 122777
Benytter verdier fra en metaregresjon	
<i>Bivirkninger:</i>	133 036 - 144 546
Insidens av bivirkninger settes lik null	
Insidens av bivirkninger fjernes	
<i>Diskontineringsrater:</i>	138 260 - 139 709
Antar at ingen avslutter behandling	
<i>Ekstrapolering til fem år:</i>	95 486 - 107 800
Kostnader og effekt diskonteres med 2,5 %	
Kostnader diskonteres med 2,5 %. Effekt med 0 %	
Kostnader og effekt diskonteres med 5 %	

Refusjonssøker har ikke gjort probabilistiske sensitivitetsanalyser. Legemiddelverket påpekte i et brev til refusjonssøker at den foreliggende sensitivitetsanalysen er en enkel analyse som ikke i tilstrekkelig grad belyser usikkerheten i resultatene og at flere endringer burde vært inkludert, samt at flerveisanalyser og probabilistisk sensitivitetsanalyse burde vært utført.

5.4.2 Supplerende sensitivitetsanalyser

Enveissensitivitetsanalyser/Tornadodiagram

Basert blant annet på innspill fra Blåreseptnemnda anmodet Legemiddelverket refusjonssøker om ytterligere sensitivitetsanalyser. Idet modellen er såpass kompleks og til dels uoversiktlig, ba Legemiddelverket refusjonssøker gjøre systematiske enveissensitivitetsanalyser med tilhørende Tornadodiagram for å gi et bilde av betydningen av de enkelte parametrene på resultatene.

Det er tre sett med parametre som ser ut til å bety mest for resultatene (målt i ICER):

- Nytteverdiene, særlig verdiene ved Ingen behandling – for hhv. Responders og No responders, dvs. for helsetilstandene 5 og 6 i modellen.
- Antall kapsler med atomoksetin som gis per dag ,
- Kostnader til annet enn legemidler

Ut ifra enveissensitivitetsanalysene til refusjonssøker, ser ikke variasjon i responsrater og overgangssannsynligheter ut til å bety så mye for resultatene.

Flerveissensitivitetsanalyser/Scenarioanalyser

Refusjonssøker leverte også sensitivitetsanalyser/scenarioanalyser der parametrene a), b) og c) ble suksessivt variert samtidig

Tabell 9 Inkrementelle kostnadseffektivitetsrater (kostnad per QALY) i NOK. Flerveis-sensitivitetsanalyser. Stimulant failure

Scenario	Antall kapsler per dag	Ikke-legemiddelkostn inkludert	Nyttetall fra	Inkrementell QALY	Inkrementell kostnad	ICER
A. Base case	1,13	Ja	Secnik og subgruppe	0,0292	4 114	140 918
B. 1,4 kapsler per dag	1,4	Ja	Secnik og subgruppe	0,0292	5 384	184 409
C. 1,4 kapsler per dag og kun legemiddelkostnader inkl.	1,4	Nei	Secnik og subgruppe	0,0292	6 586	225 554
D. 1,4 kapsler, kun Imkostn og Nytte for No medication fra Secnik	1,4	Nei	Secnik	0,0124	6 586	530 769
E. 1,4 kapsler, kun Imkostn og Nytte basert på Perwien	1,4	Nei	Perwien og mapping	0,044	6 586	149 686

Tabell 10 Inkrementelle kostnadseffektivitetsrater (kostnad per QALY) i NOK. Flerveis-sensitivitetsanalyser. Contraindicated

Scenario	Antall kapsler per dag	Ikke-legemiddelkostn inkludert	Nyttetall fra	Inkrementell QALY	Inkrementell kostnad	ICER
A. Base case	1,13	Ja	Secnik og subgruppe	0,0346	4 936	142682
B. 1,4 kapsler per dag	1,4	Ja	Secnik og subgruppe	0,0346	6 365	183980
C. 1,4 kapsler per dag og kun legemiddelkostnader inkl.	1,4	Nei	Secnik og subgruppe	0,0346	7 410	214182
D. 1,4 kapsler, kun Imkostn og Nytte for No medication fra Secnik	1,4	Nei	Secnik	0,0119	7 410	622814
E. 1,4 kapsler, kun Imkostn og Nytte basert på Perwien	1,4	Nei	Perwien og mapping	0,044	7 410	168425

I scenariene A-D over er forutsetningene gradvis gjort mer konservative det vil si mer ugunstige for atomoksetin. Dette er gjort for å belyse hvor robuste resultatene er med hensyn til mer konservative anslag på sentrale parametre.

- Scenario A: Base case
- Scenario B: Som A, bortsett fra at antall kapsler per dager økt fra 1,13 til 1,4. Blåreseptnemnda vurderte refusjonssøkers anslag for antall kapsler per dag (1,13) som lavt og at antallet i praksis antakelig heller var i størrelsesorden 1,4.
- Scenario C: Som B, bortsett fra at kostnader til annet enn legemidler ikke er inkludert. Dette fordi refusjonssøkers anslag på kostnader til annet enn legemidler er basert på relativt usikre kilder/metoder. Legemiddelverket ba derfor om scenarier der slike kostnader ikke er inkludert.
- Scenario D: Som C, bortsett fra at nytteverdiene for "Ikke-behandling" (0,95 og 0,899), og "Behandling" er fra *alle* respondentene i Secnik. I scenario C (og A og B) er nytteverdien for "Ikke-behandling" (0,88), fra en subgruppe av Secnik-respondentene, mens nytteverdiene for de behandlede er fra alle respondentene i Secnik.
- Scenario E: Som D bortsett fra at nyttegevinsten av atomoksetin vs placebo hentet fra Perwiens oppsummering av 3 RCT'er og en mapping av denne gevinsten fra CHQ til EQ-5D.

Atomoksetin er kostnadseffektivt i alle scenariene, bortsett fra scenariet med konservative anslag på alle de sentrale parametrene, scenario D. Selv dette "Worse Case"-scenariet gir en ICER for "stimulant failure" som ikke er mye høyere enn hva som ofte betraktes som grensen for hva som er kostnadseffektivt i Norge.

6 DISKUSJON

Legemiddelverket har i dette kapittelet valgt å fokusere på de momentene som har hatt størst betydning for utfallet av vår behandling av søknaden. Legemiddelverkets konklusjon er basert på refusjonssøkers samlede dokumentasjon, her under alt materiale som er fremlagt på arbeidsmøter og etterspurt i forbindelse med stans i saksbehandlingen (klokkestopp).

I diskusjonen vil vi skille mellom Blåreseptnemndas og Legemiddelverkets vurderinger. Blåreseptnemndas vurderinger er basert på dokumentasjon fra refusjonssøker for Legemiddelverket ba om mer utfyllende dokumentasjon (klokkestopp). Blåreseptnemnda har således ikke vurdert totalmaterialet. Blåreseptnemndas vurderinger er uthevet i *kursiv*.

6.1 Effektdata

6.1.1 Generelt – klinisk effekt

Effekten av behandling med atomoksetin for aldersgruppen 6-17 år er vist i en rekke kliniske studier. Generelt er studiene av kort varighet og det er oftest relativt få pasienter med i den enkelte studie. Langtidseffekter synes til nå å være mangelfullt dokumentert selv om atomoksetin har vært på verdensmarkedet i flere år. På tross av at mange pasienter med ADHD har en økt forekomst av samsykkelighet (komorbide tilstander), er det få studier som ser på effekten av atomoksetin i disse gruppene. Strenge inklusjonskriterier kan medføre at studiene er mindre representative på gruppenivå. Særlig synes dette å være gjeldende for pasientpopulasjonen det søkes refusjon for. Videre kan det oppfattes som et problem at mange av pasientene ikke fullfører studiene (drop-outs) og at responsraten i studiene oppfattes som lave. Likevel er oppfattes studiene samlet sett til å være av tilfredsstillende kvalitet for å kunne benyttes som grunnlag for analysene.

6.1.2 Effektdataene som inngår i analysene

Generelt er det tidvis svært vanskelig å gjenfinne effektdataene som inngår i den legemiddeløkonomiske modellen i studiene som er oppgitt. Legemiddelverket hadde sett at de kliniske effektdataene hadde vært mer spesifikke for pasientpopulasjonene det søkes refusjon for, men at det samlede dokumentasjonsgrunnlaget synes å være tilstrekkelig for å vurdere legemidlets antatte kostnadseffektivitet. Dataene analysen bygger på, synes i hovedsak å representere kunnskapsgrunnlaget som til nå er publisert. Betydningen av de mange case-reports på bivirkninger av atomoksetin som omhandler den aktuelle pasientpopulasjon med hensyn på kostnadseffektivitet er vanskelig å vurdere. Dersom det fremkommer ny dokumentasjon som vil kunne påvirke kostnadseffektiviteten til atomoksetin, vil Legemiddelverket vurdere å foreta en revurdering av refusjonsverdigheten.

Blåreseptnemnda mente at generelt sett burde effekten av atomoksetin vært dokumentert på subgruppenivå for de indikasjonene det søkes refusjon for. Per i dag er dette ikke mulig, da evidensgrunnlaget synes å mangle.. Slik nemnda oppfatter situasjonen, tilsier klinisk erfaring at man på gruppenivå kan forvente noe dårligere effekt av atomoksetin blant pasienter som

ikke har oppnådd tilfredsstillende virkning av sentralstimulerende midler enn blant ADHD-pasienter generelt, men at dette slår ulikt ut på individnivå. Samlet sett finner nemnda at denne spesielle pasientgruppen bør ha muligheten til å forsøke behandling med atomoksetin.

Legemiddelverket slutter seg til denne vurderingen. I tillegg vil Legemiddelverket påpeke: Det er en fare for at en viss andel av barn med ADHD som ikke har oppnådd tilfredsstillende virkning av sentralstimulerende midler og/eller har plagsomme bivirkninger av slike midler, vil få manglende virkning og/eller bivirkninger også av atomoksetin. I og med at det er manglende data for dette på gruppenivå, er det viktig at en i klinisk praksis monitorerer effekt og bivirkninger av hver enkelt pasient hvor atomoksetin prøves. Dette for å unngå at stimulant failure – pasienter blir værende på atomoksetin-behandling uten virkning og/eller plagsomme bivirkninger.

6.2 Nytte

Blåreseptnemndas vurdering av nytteberegningene i modellanalysene, basert på søkers hovedanalyse/rapport (dvs før søkers svar på klokkestoppbrev), var følgende: Nemnda fant analysens helsetilstander plausible. Derimot stilte den spørsmål ved beregningene av nytteverdier. Nemnda var kritisk til at det benyttes ulike kilder som grunnlag for beskrivelsen av helsetilstandene. Dokumentasjonen tilsier at data på nytte fra Secniks artikkel er benyttet som grunnlag for nytteverdiene tilhørende tilstand 1-4, mens for tilstand 5 og 6 er disse beregnet med data fra en subgruppe i denne studien. Selve beregningene fremstår også som uklare.

Generelt synes bruk av foreldreverdsetting å være relevant og gir sannsynligvis reliable svar. Andre omsorgspersoner som daglig har kontakt med barnet, burde imidlertid vært inkludert i utvalget, slik som barnas lærere, støttekontakter o.l.

Standard gamble som metode for verdsetting av helse er et anerkjent og godt dokumentert instrument, men det er samtidig kognitivt krevende.

Nemnda var kritisk til utvalget av foreldre. Både prosedyren for rekruttering av foreldrene, det betydelige frafallet og den krevende metoden for verdsetting kan enkeltvis og sammen påvirke validiteten av undersøkelsen. De inkluderte foreldrenes vurderinger kan skille seg fra et mer tilfeldig rekruttert utvalg. Det hadde vært ønskelig og fått presentert kvalifiserte antakelser av i hvilken retning og i hvilken grad en slik utvalgsmetode kan påvirke verdsettingen av helsetilstandene.

I tillegg var andelen barn som tidligere hadde blitt behandlet med sentralstimulerende midler høy, og utvalget av både foreldre og barn var kjønnsmessig svært skjevt sammensatt. Mødre og fedre kan ha ulik vurdering av barna. Videre er det kjent fra litteratur og klinisk praksis at gutter og jenter med ADHD på gruppenivå har ulike symptom og atferdsmønstre.

Hvordan tilstanden diagnostiseres med hensyn på bruk av instrumenter og kriterier synes fra klinisk hold å være på linje med norsk praksis. Nemnda ønsker likevel å påpeke at det er forskjeller mellom Norge og Storbritannia m.h.t. sosiale forhold, helse- og sosialtjenester og skolesystem som kan tenkes å påvirke overførbareheten.

Legemiddelverket slutter seg til Blåreseptnemndas ovenfor nevnte synspunkter.

Legemiddelverket har følgende vurderinger og konklusjoner utover dette:

Sensitivitetsberegningene indikerer at nytteverdiene på de ulike helsetilstandene i modellen er viktige for resultatene. Da er det også viktig at disse nytteverdiene er godt fundert. Vi har ikke tall på samlet usikkerhet knyttet til nytteverdiene, ei heller hvilke anslag på nyttegevinster (se sensitivitetsberegningene i tabell 9 og 10) som er mest sannsynlige.

Legemiddelverkets vurdering er at det mest konservative anslaget, hvor nytteverdiene for ”ikke-behandling” er tatt fra hele populasjon i Secnik (24), muligens er for lavt – for totalpopulasjon barn med ADHD. Dette særlig fordi anslagene for nytteverdier for ”ikke-behandling” ser for høye ut sammenliknet med anslagene for behandling med metylfenidat. Men, det er vanskelig å anslå hvor mye for konservative disse anslagene er.

Dette fordi refusjonsøkers to mindre konservative nytteanslag hver for seg lider av svakheter: Det ene anslaget er det som er brukt i hovedanalysen og innebærer svakhetene som påpekt av Blåreseptnemnda. I tillegg vil Legemiddelverket anføre at en svakhet ved bruk av vignetter er at vignettene og tilhørende effekt på nytte ikke er knyttet direkte til kliniske, kontrollerte studier. Det andre anslaget er hentet fra Perwien (31) med påfølgende transformasjon (mapping) fra CHQ-skår til EQ-5D-skår. Det er et pluss at CHQ-anslagene fra Perwien er hentet fra randomiserte, kontrollerte studier (3 stk) med direkte sammenlikning av atomoksetin og placebo. Også en nyere metaanalyse som inkluderer flere studier (9 stk), støtter opp under hovedkonklusjonen fra Perwien om at atomoksetin gir en bedring i helserelatert livskvalitet sammenliknet med placebo(33). Det er imidlertid problemer knyttet til en mappingen fra CHQ til EQ-5D i Perwien. Utvalget er lite (43 personer) og i en viss grad selektert. Valg av regresjonslikning er ikke diskutert. Mappingen er ikke validert, ei heller publisert.

Det er imidlertid vanskelig å vurdere om de nevnte svakhetene i de to gunstigste nytteanslagene vil overvurdere eller undervurdere nytteeffekten. Alt i alt vil vi konkludere med at atomoksetin ser ut til å ha en gunstig effekt på helserelatert livskvalitet sammenliknet med placebo, og at denne effekten antakelig er større enn effekten i det mest pessimistiske anslaget (dvs. nyttenivåene for ”Ingen behandling” er som for hovedutvalget i Secnik et al).

6.3 Dosering forutsetning for sensitivitesberegninger

Blåreseptnemnda påpekte at klinisk erfaring tilsier at andel pasienter som har behov for dosering morgen og kveld er betydelig høyere enn det som er lagt til grunn. Legemiddelverket har derfor oppfordret refusjonssøker til å la dette inngå i en sensitivitetsanalyse.

Sensitivitetsanalysene tilsier at økt dosering vil kunne påvirke kostnadseffektivitetsratioen, men i den samlede vurderingen er dette av mindre betydning.

6.4 Totalvurdering av dokumentasjonsgrunnlaget

Legemiddelverket vil kort oppsummere de viktigste styrkene og svakhetene med søknaden, og trekke en konklusjon om hvorvidt vi finner det sannsynlig at atomoksetin er kostnadseffektivt for pasientgruppen det er søkt refusjon for.

Styrker:

- Atomoksetin er et legemiddel som kan ha effekt for pasientgrupper med ADHD som per i dag trolig ikke dekkes tilstrekkelig av legemidler med forhåndsgodkjent refusjon.
- Effektdokumentasjonen for pasientpopulasjonene det søkes refusjon for er delvis mangelfull, men må sees i sammenheng med følgende forhold:
 - Legemiddelverket mener at pasientpopulasjonen det søkes refusjon for er en krevende gruppe som kan være vanskelig å studere. Dette fordi pasientenes bakgrunn, omsorgssituasjon og nettverk vil kunne være svært forskjellig. Videre vil dagens vurderingsinstrumenter trolig ikke kunne reflektere pasientens faktiske nytte av en behandling noe som til dels gjenspeiles i effektresultatene. Følgelig synes kunnskapsgrunnlaget som søknaden bygger på å være relevant og tilstrekkelig.
 - Refusjonssøknaden omhandler også pasientgrupper der det på etisk grunnlag ikke er rom for å gjennomføre effektstudier, men der aktuelle pasientpopulasjons mulig nytte av behandlingen er godt diskutert i refusjonssøknaden. Dette gjelder særlig barn med rusproblematikk, barn med foreldre med rusproblematikk og barn med alvorlig grad av samsykelighet.
- Refusjonssøknaden omfatter en definert populasjon som i kombinasjon med tydelige refusjonsvilkår i mindre grad gir grunnlag for forskrivning utenfor godkjent refusjonsberettiget bruk.
- Søknaden, med modellanalyser og ettersendt etterspurt dokumentasjon, er i overveiende grad utført grundig og systematisk.
- Det er redegjort for litteratursøket etter effektdata på en oversiktlig måte.
- Det legges fram ulike sett med helsenyttens anslag, basert på ulike metoder. Anslagene kan i en viss grad støtte hverandre.

- Enveis sensitivitetsanalyser, med tilhørende Tornado-diagram, belyser hvilke variable som synes viktigst for resultatene
- Generelt benyttes det konservative anslag på viktige parametre som ved flerveis-sensitivitetsanalyserverdier gir kostnadseffektivitetsratioer som kan vurderes som kostnadseffektive.
- Legemiddelverket oppfatter at samarbeidet med refusjonssøker har vært svært tilfredsstillende med hensyn på ettersending av utfyllende opplysninger og dokumentasjon.

Svakheter:

- Effektdataene for pasientpopulasjonene det søkes refusjon for er til dels mangelfull.
- Søker bruker ikke i mindre grad effekt- og nytte data fra studier for subgruppene av pasienter det søkes om refusjon for.
- Det er vesentlig usikkerhet knyttet til nytteverdiene brukt i de ulike scenariene. Anslagene på nytteverdier er beheftet med flere metodeproblemer.
- Den legemiddeløkonomiske modellen er såpass kompleks at den kan synes mindre klar og gjennomsynlig enn ønskelig. Kompleksiteten bidrar også til probabilistiske sensitivitetsanalyser ikke er gjort, noe som kunne belyst (noe av) den samlede usikkerheten ved resultatene i søknaden.
- Helsetilstandene fremstår som lite transparente og det mangler kildehenvisninger.

6.5 Oppfølging av kriterier for forhåndsgodkjent refusjon

Legemiddelverket ønsker å påpeke at ordningen med forhåndsgodkjent refusjon er en dynamisk prosess som medfører at refusjonsstatus kan revurderes dersom nye, tungtveiende opplysninger tilkommer. Dette innebærer at Legemiddelverket i kommende år vil kunne følge opp refusjonsvedtaket med hensyn på markedsføring, etterlevelse av refusjonsordningen, dokumentasjon, pasientpopulasjon og budsjettmessige konsekvenser. Dersom kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon ikke lenger synes å være oppfylt, vil Legemiddelverket om nødvendig foreta en revurdering av refusjonsstatus for atomoksetin.

7 VEDTAK

Legemiddelverket finner at sammenliknet med ingen behandling er atomoksetin sannsynligvis kostnadseffektivt i behandling av barn/ungdom med ADHD som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan benytte metylfenidat.

Trass i enkelt mangler i datagrunnlaget i refusjonssøknaden, mener Legemiddelverket at det i praksis, med klinisk monitorering av effekt og bivirkninger, vil kunne være kostnadseffektivt med atomoksetin til pasienter i de nevnte pasientgruppene. For å stimulere til den mest rasjonelle behandling med atomoksetin vil Legemiddelverket knytte vilkår til refusjonsberettiget bruk.

Statens legemiddelverk vedtar at Stratterra (atomoksetin) innvilges refusjon etter § 2.

Med følgende refusjonsberettiget bruk og vilkår:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Hyperkinetisk forstyrrelse hos barn og eldre ungdom (6-17 år) som del av et omfattende behandlingsprogram. Behandlingen skal startes av lege med relevant kompetanse og erfaring i behandling av ADHD. Diagnosen bør stilles i henhold til DSM-IV kriterier eller ICD-10 retningslinjer						
<u>Refusjonskoder:</u>						
Kode	Tekst	ICPC	Vilkår	Kode	Tekst	ICD
P 81	Hyperkinetisk forstyrrelse			F90	Hyperkinetisk forstyrrelse	
<u>Vilkår:</u>						
<ul style="list-style-type: none"> • Refusjon ytes kun til barn og ungdom i aldersgruppen 6-17 år der tungtveiende medisinske grunner tilsier at metylfenidat ikke kan benyttes. Dette skal dokumenteres i journal. • Forskrivning kan kun foretas i samråd med spesialist i barnesykdommer, barne- og ungdomspsykiatri, psykiatri, nevrologi, eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet. Navn på spesialist/sykehusavdeling skal dokumenteres i journal • Effekten av behandlingen skal kontrolleres og dokumenteres i journal minst en gang per år så lenge behandlingen pågår. Ved mistanke om manglende effekt skal prøveseponering gjennomføres. 						

Statens legemiddelverk, 20-10-2008

Erik Hviding
seksjonssjef

Kristin Svanqvist
seniorrådgiver

Morten Aaserud
seniorrådgiver

8 REFERANSER

1. Cottrell S, Tilden D, Robinson P, Bae J, Arellano J, Edgell E, et al. A modeled economic evaluation comparing atomoxetine with stimulant therapy in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the United Kingdom. *Value Health*. 2008 May-Jun;11(3):376-88.
2. Preparatomtale for legemidler. Summary of Product Characteristic (SPC) for Strattera. www.legemiddelverket.no.
3. Sosial og helsedirektoratet. 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. Utgitt første gang 11/2005. Siste gang revidert 15.10.2007
4. Heil SH, Holmes HW, Bickel WK, Higgins ST, Badger GJ, Laws HF, et al. Comparison of the subjective, physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users. *Drug Alcohol Depend*. 2002 Jul 1;67(2):149-56.
5. Jasinski D, Faries D, Allen AJ. Abuse Liability Assessment of Atomoxetine in a Drug-Abusing Population. 2003.
6. 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 Nov;108(5):E83.
7. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2002 Nov;159(11):1896-901.
8. Spencer T, Heiligenstein JH, Biederman J, Faries DE, Kratochvil CJ, Conners CK, et al. Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002 Dec;63(12):1140-7.
9. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, Coury DL, Quintana H, Saylor KE, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2004 Jul;114(1):e1-8.
10. Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, Dunn D, Velez-Borras J, Thomason C, et al. A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Jul;44(7):647-55.
11. Kelsey D, Sutton V, Lewis DW, Schuh K, Quintana H. Morning-Dosed Versus Evening-Dosed Atomoxetine for Treating ADHD in Children (poster). 2002.
12. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL, Lewis DW, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology*. 2005 Dec 27;65(12):1941-9.
13. Kratochvil CJ, Newcorn JH, Arnold LE, Duesenberg D, Emslie GJ, Quintana H, et al. Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Sep;44(9):915-24.
14. Geller D, Donnelly C, Lopez F, Rubin R, Newcorn J, Sutton V, et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Sep;46(9):1119-27.
15. Bangs ME, Emslie GJ, Spencer TJ, Ramsey JL, Carlson C, Bartky EJ, et al. Efficacy and safety of atomoxetine in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007 Aug;17(4):407-20.

16. Myren.KJ, et.al. LY 15 Sweden, Kostnad og ressursstudie. ESCAP and data on file Manuscript under review. 2007.
17. Prasad S, Harpin V, Poole L, Zeitlin H, Jamdar S, Puvanendran K. A multi-centre, randomised, open-label study of atomoxetine compared with standard current therapy in UK children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Curr Med Res Opin.* 2007 Feb;23(2):379-94.
18. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002 Jul;41(7):776-84.
19. Sangal RB, Owens J, Allen AJ, Sutton V, Schuh K, Kekey D. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep.* 2006 Dec 1;29(12):1573-85.
20. Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ, Zuddas A, et al. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004 Jul;43(7):896-904.
21. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogen E. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry.* 2004 Apr 1;55(7):692-700.
22. Rappley MD. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med.* 2005 Jan 13;352(2):165-73.
23. Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW, Santosh PJ, Rothenberger A. Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2004;13 Suppl 1:I102-16.
24. Secnik K, Matza LS, Cottrell S, Edgell E, Tilden D, Mannix S. Health state utilities for childhood attention-deficit/hyperactivity disorder based on parent preferences in the United kingdom. *Med Decis Making.* 2005 Jan-Feb;25(1):56-70.
25. Cottrell S, Tilden, D., Robinson, P., Bae, J., Arellano J., Edgell, E., Aristides, M., Boye, K. . A Modelled Economic Evaluation Comparing Atomoxetine with Stimulant Therapy in the Treatment of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in the United Kingdom. *Value in Health.* 2008;Online early article.
26. Conners. Clinical Study Report: A randomized, Double-Blind Study of Tomoxetine Hydrochloride, Methylphenidate Hydrochloride, and Placebo in Pediatric Outpatients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Eli Lilly, Data on file. 2000.
27. Quintana H, Kelsey, DK. . Draft Clinical Study Report: Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Once Daily Atomoxetine Hydrochloride to Evaluate Efficacy in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children Ages 6-12 with an Assessment of Evening Behavior. Eli Lilly, Data on file. 2002.
28. Hazell P, Zhang S, Wolanczyk T, Barton J, Johnson M, Zuddas A, et al. Comorbid oppositional defiant disorder and the risk of relapse during 9 months of atomoxetine treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006 Mar;15(2):105-10.
29. Buitelaar JK, Michelson D, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ, Zuddas A, et al. A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year. *Biol Psychiatry.* 2007 Mar 1;61(5):694-9.
30. Spencer TJ, Sallee FR, Gilbert DL, Dunn DW, McCracken JT, Coffey BJ, et al. Atomoxetine treatment of ADHD in children with comorbid Tourette syndrome. *J Atten Disord.* 2008 Jan;11(4):470-81.
31. Perwien AR, Faries DE, Kratochvil CJ, Sumner CR, Kelsey DK, Allen AJ. Improvement in health-related quality of life in children with ADHD: an analysis of placebo controlled studies of atomoxetine. *J Dev Behav Pediatr.* 2004 Aug;25(4):264-71.

32. Matza LS, Secnik K, Mannix S, Sallee FR. Parent-proxy EQ-5D ratings of children with attention-deficit hyperactivity disorder in the US and the UK. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(8):777-90.
33. Cheng JY, Chen RY, Ko JS, Ng EM. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Oct;194(2):197-209.