

Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod ADHD

Medicintilskudsnævnet har modtaget bidrag fra følgende:

- ADHD-foreningen
- Dansk Psykiatrisk Selskab
- Eli Lilly Danmark A/S
- Novartis Healthcare A/S
- Shire Sweden AB
- Sygeplejerske Mette Gyldsø

Medicintilskudsnævnet, 8. januar 2016

Att.: Medicintilskudsnet

ADHD-foreningens synspunkter vedrørende revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod ADHD

Børn, unge og voksne med ADHD kæmper med mange udfordringer i hverdagslivet, og en del af dem har en gavnlig effekt af medicin. Mange videnskabelige undersøgelser har vist en positiv effekt af medikamentel behandling på kernesymptomerne ved ADHD, men også på bl.a. antallet af ulykker, misbrug og kriminalitet.

Det er derfor vigtigt, at de, der har behov for medikamentel behandling, har økonomisk mulighed for at købe medicinen. Desværre er det sådan, at voksne med konstateret ADHD tjener mindre, er mere ledige og i højere grad ramt af sygdom end den øvrige del af befolkningen. Det konkluderer en analyse fra Rockwool Fondens Forskningsenhed af den voksne del af Danmarks befolkning, som lider af ADHD. ⁽¹⁾

Analysen viser, at voksne med konstateret ADHD har knap 4.000 kr. mindre om måneden efter skat og overførsler i forhold til, hvad sammenlignelige personer uden lidelsen har.

Rockwool Fondens analyse viser endvidere, at har man ADHD, har man tit også andre psykiske diagnoser. I gennemsnit har voksne med konstateret ADHD 2,5 psykiske diagnoser – foruden diagnosen ADHD. I den øvrige del af befolkningen har hver person i gennemsnit 0,3 psykiske diagnoser. Også når det gælder somatiske lidelser, er personer med konstateret ADHD mere syge, og de har fem gange så store udgifter til medicin som andre (10.000 kr. mod 2.000 kr. årligt), konkluderer rapporten.

Dertil kommer, at der på grund af den store arvelighed, også ofte er flere med ADHD i samme familie, så flere kan have behov for medikamentel behandling for ADHD.

De mange ekstra udgifter familier med ADHD således har, sammenholdt med den meget lavere indkomst, gør tilskuddet til den dyre medicin fuldstændig afgørende for, om de har mulighed for behandling.

¹ Private and Social Costs of ADHD: COST ANALYSIS, David Daley, Rasmus Højbjerg Jacobsen, Anne-Mette Lange, Anders Sørensen, Jeanette Waldorff, Rockwool Fondens Forskningsenhed, 2014

Att.: Medicintilskudsnet

En del af kerneproblematikken for mennesker med ADHD er, at de er impulsive og utålmodige og har svært ved at vente – også på at opnå tilskud – hvorfor de let opgiver behandling, inden det optimale præparat og en passende dosis er fundet.

Det er derfor vigtigt, at ansøgningsproceduren er kort og fleksibel, også når det gælder skift fra et præparat til et andet, da mange må prøve flere præparater, inden de når frem til det, der har den bedste virkning og de færreste bivirkninger.

Det er ADHD-foreningens håb, at der ved revurdering af tilskudsstatus må tages højde for disse forhold, og at det fremover vil afspejle sig i tilskuddet størrelse og ansøgningsprocedurens smidighed.

ADHD-foreningen
Nov. 2015

ADHD-foreningen

Rugårdsvej 101 | 5000 Odense C
Tlf. 70 21 50 55 | Fax: 63 13 42 60
e: info@adhd.dk | www.adhd.dk
CVR: 12771975 |

Fra: Torsten Bjørn Jacobsen <tbj@dadlnet.dk>
Sendt: 9. oktober 2015 16:06
Til: MITRA SALOUT - 9386
Cc: 'Helen Gerdrup Nielsen'
Emne: Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod ADHD og lægemidler mod migræne

Tak for muligheden for at fremsende kommentarer i forbindelse med revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod ADHD.

De aktuelle vejledende kriterier fungerer overordnet godt. Der er dog et problem vedr. tilskud til atomoxetin, hvor de aktuelle krav for at få tilskud ikke afspejler den kliniske virkelighed.

Det fremgår af box til afkrydsning på FMK, at lægen skal tilkendegive at pt. har effekt af atomoxetin i monoterapi.

Mange patienter tåler imidlertid ikke

atomoxetin i de højere doser, bl.a. er det ikke ualmindeligt at mænd får urogenitale gener.

Der er derfor brug for at kunne supplere atomoxetinbehandling med centralstimulantia, som ikke har disse bivirkninger.

Behandling med selv en mindre dosis atomoxetin er vigtig, fordi den er døgndækkende og mange kan mærke en klar stabilisering også på mindre doser.

Det ville derfor være godt, hvis det blev muligt at enkelttilskud tildeles uden krav om monoterapi?

Med venlig hilsen

Torsten Bjørn Jacobsen
Formand for Dansk Psykiatrisk Selskab
Overlæge phd.
Psykiatrisk center København, afd O, (Rigshospitalet)
Edel Saantes alle 10, 2100 Kbh Ø
Mob 23424827
Email: tbj@dadlnet.dk





Eli Lilly Danmark A/S

Lyskær 3E, 2. Tv.
2730 Herlev
Danmark
+45 4526 6000
www.eli-lilly.dk

Lægemiddelstyrelsen
Apoteker og Medicintilskud

medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

26. november 2015

Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod ADHD

Lægemiddelstyrelsen (Sundhedsstyrelsen) har på sin hjemmeside anmodet om inden 27. november 2015 at modtage eventuelle synspunkter, som kan være relevante for Medicintilskudsnævnets arbejde med revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod ADHD.

Som indehaveren af markedsføringstilladelsen til Stratterra® (atomoxetin) indiceret til behandling af ADHD hos børn på 6 år og ældre, hos unge og hos voksne ønsker Eli Lilly Danmark A/S (Lilly) at bidrage til revurderingen.

I vedlagte dokument redegøres for en række egenskaber og differentierende karakteristika ved atomoxetin i forhold til anden medikamentel ADHD behandling. Særligt fokuseres på følgende:

1. Atomoxetin er et ADHD lægemiddel med en unik virkningsmekanisme
2. Atomoxetin er det eneste ADHD lægemiddel, der er tilgængelig som oral opløsning
3. Patienter responderer forskelligt, hvorfor der er behov for både atomoxetin og methylphenidat
4. Atomoxetin har stigende effekt over tid, uden noget klart plateau
5. Effekten af atomoxetin og methylphenidat er sammenlignelig
6. Effekten af atomoxetin hos patienter med ADHD og komorbiditet
7. Vedligeholdelsesbehandling med atomoxetin – langtidsdata
8. Bivirkningsprofil for atomoxetin
9. Virkningen af atomoxetin på funktionsevne

Foruden de produkt-relaterede bemærkninger, som fremgår af bilaget, har Lilly nedenstående bemærkninger i forhold til atomoxetins tilskudsstatus og til anvendelsen af enkelttilskud generelt.

Atomoxetin er i dag ikke tildelt generelt, herunder generelt klausuleret, tilskud. Begrundelsen for, at Lægemiddelstyrelsen i oktober 2010 ikke tildelte atomoxetin generelt klausuleret tilskud var, at Lægemiddelstyrelsen – med henvisning til Medicintilskudsnævnets indstilling af 1. marts 2010 –

ikke fandt det muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, atomoxetin opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Lægemiddelstyrelsen udstedte dog allerede på et tidligt tidspunkt vejledende kriterier for enkelttilskud til atomoxetin. Siden er der imødekommet et betydeligt antal ansøgninger om enkelttilskud til atomoxetin. Ifølge den seneste opgørelse, som Lilly har til rådighed, er der således alene i 2012 imødekommet 2.856 ansøgninger om enkelttilskud mod 125 afslag, mens der i de første syv måneder af 2013 blev tildelt 1.875 enkelttilskud mod 20 afslag.

Siden Lilly's ansøgning om generelt tilskud af 17. december 2009 har psykiaterne opbygget en betydelig erfaring med ordination af atomoxetin. Med den bevillingsprocent som ovenstående er udtryk for, kan man konstatere, at atomoxetin har 'fundet sin plads' i behandlingen. Atomoxetins markedsandel af adhd-medicin har således siden 2009 ligget stabilt på 6-8 procent. Risikoen for anvendelse af atomoxetin som førstevalg, uanset at dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet, er dermed bortfaldet.

Grundlaget for ikke at tildele klausuleret tilskud til atomoxetin – men alene at tildele tilskud på basis af ansøgninger om enkelttilskud - er således ikke længere til stede.

En omlægning af tilskudssituationen for atomoxetin fra at være baseret på tildeling af enkelttilskud til klausuleret tilskud vil desuden øge ligheden i patienternes adgang til behandling.

Såfremt tilskud til et lægemiddel betinges af tildeling af enkelttilskud, er der en risiko for, at geografiske tilfældigheder og socioøkonomiske forhold får en øget indflydelse på den behandlingskvalitet, som den enkelte patient tilbydes.

Lægemiddelstyrelsens egne opgørelser indikerer, at der er store geografiske forskelle i omfanget af tildelinger af enkelttilskud, ligesom opgørelserne indikerer, at patienter fra lavere socioøkonomiske grupper i mindre omfang end forventeligt tildeles enkelttilskud. Årsagerne hertil er ikke grundigt belyst og kan være mangeartede. Men fra de undersøgelser, der er gennemført på området, vides, at mange læger anser enkelttilskudsordningen for en bureaukratisk proces.

Med Lov om ændring af sundhedsloven, lægemiddelloven og vævsloven (Automatisk kronikertilskud, lægemiddellovovervågning m.v.), blev reglerne om kronikertilskud ændret med virkning fra 1. januar 2016. Baggrunden for ændringen var, at i 2014 fik cirka 54.000 borgere bevilget kronikertilskud, mens det skønnes, at cirka 86.000 borgere var berettiget til tilskuddet. Med andre ord søgte lægen ikke om kronikertilskud til 37 pct. af de patienter, som ellers opfyldte betingelserne for at modtage tilskuddet.

Med lovændringen indføres et automatisk kronikertilskud, som sikrer, at borgere med et stort medicinforbrug ikke skal være opmærksomme på, at få en læge til at ansøge Sundhedsstyrelsen om kronikertilskuddet. Lovændringen er således en anerkendelse af, at den hidtidige kronikerordning medførte en ulighed i adgangen til medicinsk behandling.

Analogt til ovenstående medfører atomoxetins nuværende tilskudsstatus en øget risiko for, at patienter, som ville have kunnet opnå enkelttilskud til atomoxetin, ikke får det, fordi patientens



læge ikke søger om tilskud. Problemet er endog muligvis mere udtalt end det var tilfældet for den hidtidige kroniker-ordning, som generelt ansås for mindre administrativt tung end reglerne for ansøgning om enkelttilskud. Med tildeling af klausuleret tilskud til atomoxetin vil der således kunne opnås en større lighed i adgangen til behandlingen.

Foruden at sikre mere lige adgang til behandling vil en ændring fra enkelttilskud til klausuleret tilskud desuden reducere de administrative byrder – og dermed omkostninger – der er forbundet med behandlingen af et betydeligt antal ansøgninger om enkelttilskud til atomoxetin, ansøgninger som for en stor dels vedkommende imødekommes, jf. ovenstående bevillingsandel.

Samlet set finder Lilly, at de i bilaget beskrevne egenskaber ved atomoxetin samt de u hensigtsmæssigheder, der er forbundet med atomoxetins nuværende tilskudsstatus – både i forhold til lige adgang til behandling, unødigt administration og hermed forbundne merudgifter – samt det forhold, at atomoxetin synes at have 'fundet sin plads' i behandlingen af ADHD, bør føre til, at atomoxetin tildeles klausuleret tilskud.

Lilly skal derfor foreslå, at de gældende vejledende kriterier for enkelttilskud ændres til en klausul for tildeling af tilskud til atomoxetin.

Siden udarbejdelsen af de vejledende kriterier for enkelttilskud til atomoxetin er der markedsført en oral opløsning af atomoxetin. Udviklingen af den orale opløsning er sket som svar på en efterspørgsel fra behandlere i forhold til at kunne tilbyde patienter med vanskeligheder med at synke kapsler/tabletter, såsom patienter med autisme eller angst, en bedre behandling.

Siden 8. juni 2015, hvor den orale opløsning blev markedsført første gang, er der solgt 248 pakker svarende til 1.240 DDD.

Ud over at klausulere tilskuddet til atomoxetin som beskrevet ovenfor foreslås desuden, at det i klausulen tilføjes, at patienter, der ikke er i stand til at synke kapsler/tabletter, kan få tilskud til atomoxetin i oral opløsning.

Nedenfor er anført vores forslag til tilskudsklausul for atomoxetin:

N06BA09

ATOMOXETIN

Strattera	kapsler, hårde	ADHD
Strattera	oral opløsning	ADHD

Ovenstående lægemidler har følgende tilskudsklausul

ADHD Patienten har hyperkinetiske forstyrrelser og opmærksomhedsforstyrrelser (ADHD) **og** diagnosen er stillet af en speciallæge i relevant speciale, som også har indledt behandlingen **og** patienten kan ikke behandles tilstrækkeligt med methylphenidat, eller methylphenidat er kontraindiceret **eller** patienten har uacceptable bivirkninger af methylphenidat **eller** patienten har et begrundet behov for bedre døgntbehandling, end det er muligt med methylphenidat **eller**

Patienten er ikke i stand til at synke kapsler/tabletter (gælder kun oral opløsning).



For henvendelse vedrørende ovenstående venligst kontakt Hans Lynggaard Jørgensen, mobil: 2080 5854 eller e-mail: hlj@lilly.com

Venlig Hilsen

Hans Lynggaard Jørgensen
Corporate Affairs Director

Document for the Reimbursement Committee on ADHD and atomoxetine

Contents

ADHD is a long-term and debilitating disorder	1
2. Atomoxetine: an ADHD medication with a unique mode of action as a nonstimulant	2
3. Atomoxetine the only ADHD treatment available as an oral solution	2
4. Differential responses to atomoxetine and methylphenidate	2
5. Incremental efficacy of atomoxetine over time, with no clear plateau of response	3
6. Comparative efficacy of atomoxetine versus methylphenidate	5
7. The efficacy of atomoxetine in the treatment of patients with ADHD and comorbidities	6
8. Long-term maintenance of response to atomoxetine.....	8
9. Adverse events profiles for atomoxetine	9
10. The effects of atomoxetine on functional outcomes	11
Atomoxetine Summary	12

Document for RADS on atomoxetine

In this document we will address the characteristics of the drug Strattera (atomoxetine) in order to document before the Reimbursement Committee why we believe atomoxetine fulfils the criteria for reimbursement as stated in Government Order no. 180 of 17 March 2005 on reimbursement.

Before emphasizing the differentiating specifics of atomoxetine we will however initially very briefly highlight the long-term and debilitating consequences for patients suffering from ADHD.

ADHD is a long-term and debilitating disorder

ADHD is a childhood-onset neurodevelopmental disorder that often persists into adulthood (Biederman et al. 2010, Biederman et al. 2011, Faraone et al. 2006), and has an average estimated prevalence of 3.4% (range 1.2-7.3%) in adult populations (Fayyad et al. 2007).

A new pharmacoeconomic study conducted in Denmark (Daley et al. 2014) demonstrates that patients with untreated ADHD in childhood are more likely than the general population to suffer from a range of adverse outcomes across the lifespan (Table 1). Another recently published study of Danish national registers demonstrates that patients with ADHD have a higher risk of death, mainly due to accidents, relative to individuals without a diagnosis of ADHD (Dalsgaard et al. 2015). The mortality rate ratio is 4.25-fold higher for adults with ADHD (Dalsgaard et al. 2015). These data indicate that ADHD has clinically significant and profound effects on the functioning and socio-economic outcomes of the patients and society every day.

Table 1. The Outcomes of Patients with ADHD, and the Impact on Society

Patient Outcome	ADHD Cohort	General Population
Basic minimum education	50%	38%
Employment	33%	67%
Placed away from home	22%	3%
Mean number of psychiatric diagnoses per patient (not including ADHD)	2.5	0.3
Convictions for crime or fine	51%	20%
Traffic accidents	7%	2%
Societal Outcome		
Total extra societal cost per patient	190,000 DK/year	0

2. Atomoxetine: an ADHD medication with a unique mode of action as a nonstimulant

Atomoxetine is indicated for the treatment of ADHD in patients of 6 years and older, including adults not treated before adulthood, as part of a comprehensive treatment programme, and has been licenced since 2002 in some countries. Over 12 million patients have been treated with atomoxetine.

Atomoxetine has a unique mode of action. It is a potent and selective noradrenaline reuptake inhibitor, and also inhibits dopamine reuptake in the prefrontal cortex (Heal et al. 2009).

Unlike stimulants, atomoxetine has no discernible abuse potential, which is compatible with the lack of an effect of atomoxetine on dopamine in the mesolimbic system (Upadhyaya et al. 2013a).

In Europe, the recommended maximum daily maintenance dose of atomoxetine is 1.2 mg/kg for children with ADHD up to 70 kg in body weight, and the maximum daily dose for adults is 100 mg. The safety and effectiveness of single doses higher than recommended in the Summary of Product Characteristics (SPC) has not been systematically evaluated, and doses of atomoxetine in combination with other ADHD medications have also not been systematically evaluated.

Several studies demonstrate that clinical responses to atomoxetine are maintained throughout the day, thus allowing once-daily dosing (Michelson et al. 2002, Kelsey et al. 2004, Wehmeier et al. 2009), which may be beneficial in this group of patients with poor compliance and functional challenges throughout the day.

3. Atomoxetine the only ADHD treatment available as an oral solution

Since 8 June 2015, atomoxetine has been available as an oral solution, in response to requests from healthcare providers relating to patients with difficulties swallowing capsules, such as patients with autism or anxiety. Atomoxetine is the only ADHD treatment available as an oral solution.

Since the oral solution was first marketed 248 packets have been sold corresponding to 1,240 DDD.

4. Differential responses to atomoxetine and methylphenidate

A large double-blind crossover randomized controlled trial (RCT) demonstrates the need for different ADHD medications with different modes of action, due to differential responses to ADHD medications. In this study, paediatric patients (6-16 years old) with ADHD were assigned to atomoxetine or long-acting methylphenidate (Newcorn et al. 2008). After 6 weeks of treatment, the patients in the methylphenidate group received atomoxetine for an additional 6 weeks. "Response" to treatment was defined as a decrease from baseline of $\geq 40\%$ in the ADHD Rating Scale total score at Week 6.

As shown in Table 2, 44% of patients responded to both treatments, 17% responded to atomoxetine only, and another 17% responded to methylphenidate only. Of the patients who did not respond to the initial 6 weeks of

methylphenidate, 43% responded to atomoxetine, and of the patients who did not respond to the last 6 weeks of atomoxetine, 42% had responded to methylphenidate during the initial 6 weeks.

Table 2. Responses to atomoxetine and methylphenidate in a crossover study

Response Type	Outcome (%)
Response to ATX and MPH	44
Response to neither	22
Response to ATX only	17
Response to MPH only	17
Non-responders to MPH responding to ATX	43
Non-responders to ATX responding to MPH	42

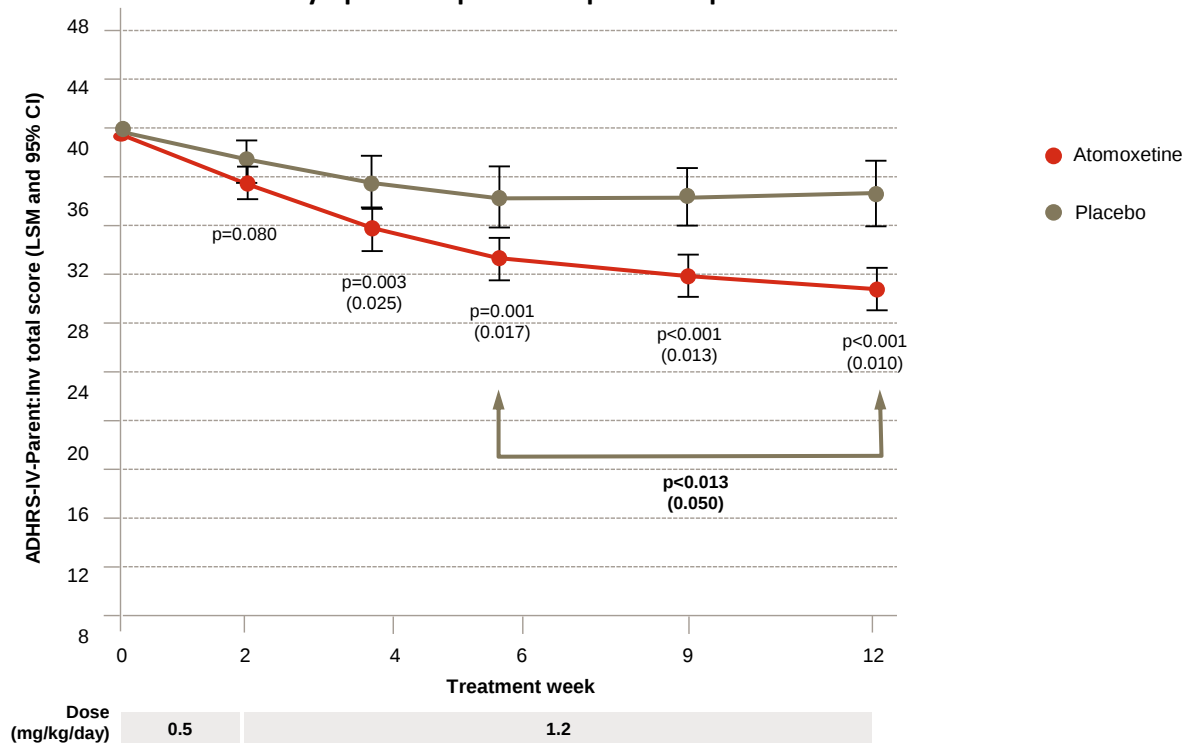
Abbreviations: ATX = atomoxetine; MPH = methylphenidate.

5. Incremental efficacy of atomoxetine over time, with no clear plateau of response

Several RCTs demonstrate that patients (children, adolescents and adults) experience incremental reductions in ADHD symptoms during treatment with atomoxetine, relative to placebo, with no clear plateau of response at Week 12 (Durell et al. 2013, Goto et al. 2013, Young et al. 2011, Montoya et al. 2009). The incremental reductions in ADHD symptoms may continue up to and beyond 24 weeks of atomoxetine treatment (Young et al. 2011, Hirata et al. 2014, Marchant et al. 2011, Wilens et al. 2006).

Figure 1 shows reductions in ADHD symptoms (based on ADHD Rating Scale IV Parent reported and Investigator rated [ADHDRS-IV-Parent:Inv] total scores) with atomoxetine versus placebo up to Week 12, in an RCT that included 113 children and 38 adolescents (Montoya et al. 2009).

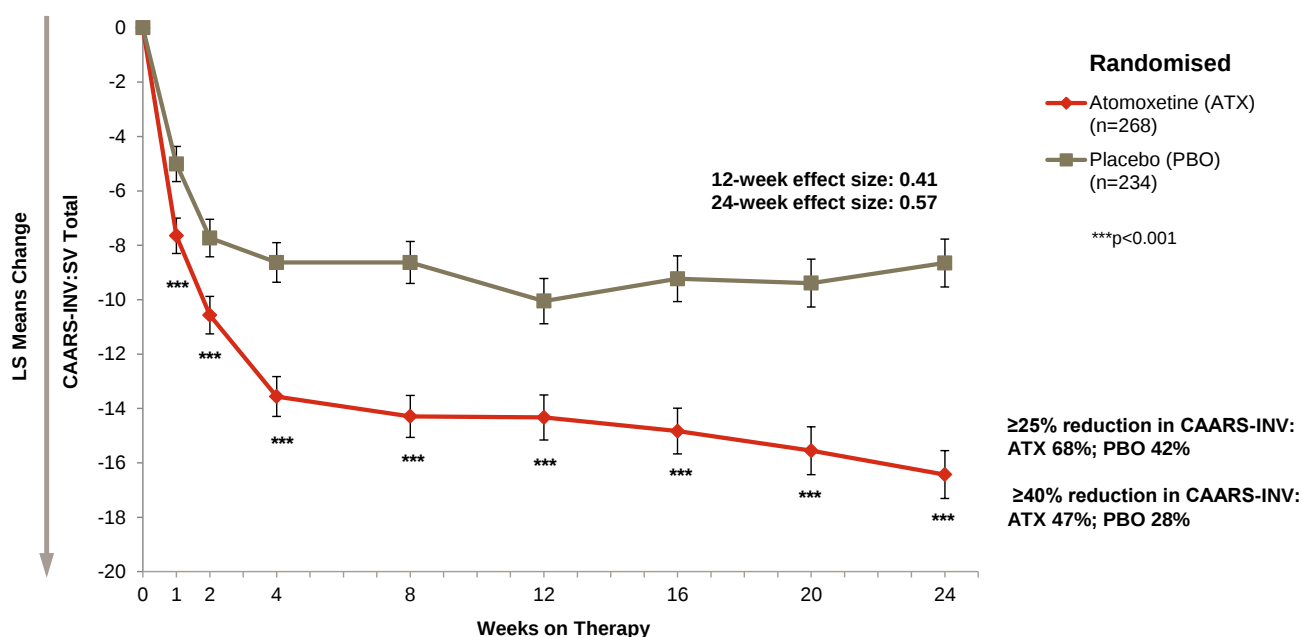
Figure 1. Reductions in ADHD symptoms in paediatric patients up to Week 12



As shown in Figure 2, in a large 24-week RCT of adults with ADHD, incremental responses to atomoxetine resulted in an effect size over placebo of 0.57 at Week 24, which had increased from 0.41 at Week 12 (Young et al. 2011). Similarly, in an analysis of data pooled from 3 open-label studies involving 338 children (6-11 years old) with ADHD, the probabilities of “robust improvement” in ADHD symptoms (defined as $\geq 40\%$ decrease in ADHDRS-IV-Parent:Inv total scores) increased from 47% at 4 weeks, to 76% at 12 weeks, 85% at 26 weeks, and 96% at 52 weeks (Dickson et al. 2011).

The incremental responses to atomoxetine, without a plateau until after Week 12, clearly differ from responses associated with stimulants, where maximal efficacy is found after about 5 weeks and subsequently plateaus (Biederman et al. 2005; Brams et al. 2012; Rösler et al. 2009). Thus, when comparing the efficacy of atomoxetine versus stimulant medications, the time-point of the comparison is very important.

Figure 2. Reductions in ADHD symptoms in adult patients up to Week 24



6. Comparative efficacy of atomoxetine versus methylphenidate

Comparative data supports the clinical efficacy equivalence of atomoxetine with other ADHD medications, including methylphenidate (Hazell et al. 2011, Weisler et al. 2012, Bastiaens 2007, Whalen et al. 2010, www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1361). However, considering the different response trajectories for atomoxetine and stimulants, it is notable that comparisons are often at <10 weeks of treatment.

Head-to-head comparison of atomoxetine and methylphenidate in children

The non-inferiority of atomoxetine, relative to methylphenidate, has been demonstrated in a meta-analysis of 7 head-to-head RCTs of atomoxetine versus methylphenidate, in children and adolescents (n=1368) (Hazell et al. 2011). In the source studies, the treatment periods were 6-10 weeks in duration.

Response rates (a decrease from baseline of ≥40% in the total ADHD Rating Scale score) at Week 6 were 53.6% (95% CI 48.6%-58.4%) with atomoxetine versus 54.4% (95% CI 47.6%-61.1%) with methylphenidate. At Week 10, response rates had increased to 67.0% (95% CI 61.2%-72.3%) with atomoxetine and 60.5% (95% CI 51.8%-68.6%) with methylphenidate. Atomoxetine demonstrated non-inferiority to methylphenidate with an absolute difference of -0.9% (-9.2%-7.5%).

The efficacy of atomoxetine versus methylphenidate, as active controls, in adults

In a double-blind RCT with a 6-week treatment period, the investigational medication (a histamine receptor antagonist called bavisant) was not statistically superior to placebo for the treatment of ADHD in adults (Weisler

et al. 2012). In this RCT, atomoxetine (80 mg/day; n=73) and long-acting methylphenidate (54 mg/day; n=73) were used as active controls, and both were statistically superior to placebo, with LS mean differences between active treatment and placebo (95% CI) of -6.5 (-10.64 to -2.26) for atomoxetine and -6.2 (-10.38 to -2.01) for methylphenidate.

A network meta-analysis of the efficacy of atomoxetine versus methylphenidate in adults

A new indirect analysis (model-based meta-analysis) was conducted to evaluate the efficacy and safety of atomoxetine versus long-acting (osmotic release oral system) methylphenidate in adults with moderate to severe ADHD (www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1361). In the systematic literature search, 225 studies were identified. In total, 14 eligible randomised, placebo-controlled trials were included in the indirect analysis. No comparable studies were identified of long-acting methylphenidate over 12 weeks, thus only studies up to 12 weeks in duration for both atomoxetine and methylphenidate were included. A network meta-analysis model was used to allow for both direct and indirect evidence. As shown in Table 3, the standard mean difference and 95% CI of atomoxetine versus placebo, and methylphenidate versus placebo, were similar in the fixed effects and random effects models. Hence the conclusion that atomoxetine had similar efficacy to methylphenidate.

Table 3. Results of a network meta-analysis of atomoxetine and methylphenidate

Treatment	Standardised mean difference (95% CI)	
	Fixed effects	Random effects
ATX vs. placebo	0.46 (0.37, 0.55)	0.46 (0.36, 0.56)
MPH vs. placebo	0.51 (0.41, 0.62)	0.51 (0.40, 0.63)
ATX vs. MPH	-0.05 (-0.17, 0.07)	-0.05 (-0.18, 0.08)

Abbreviations: ATX = atomoxetine; MPH = methylphenidate.

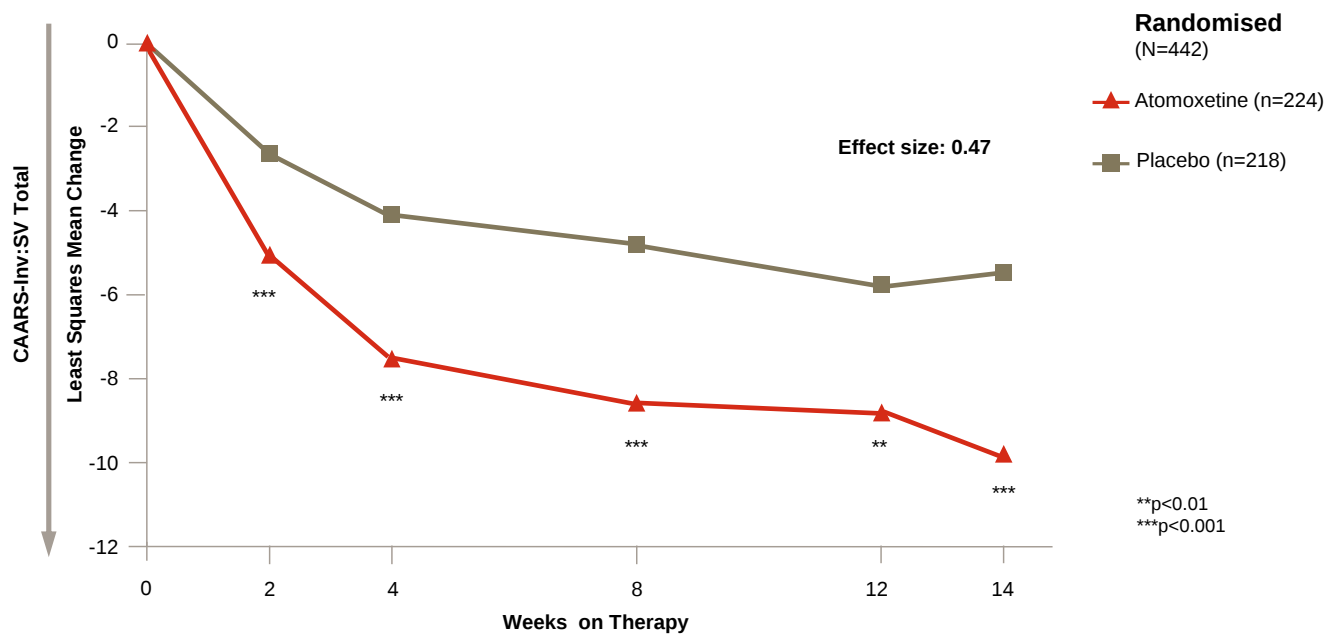
7. The efficacy of atomoxetine in the treatment of patients with ADHD and comorbidities

Patients with ADHD are at increased risk of other psychiatric conditions, as shown in large clinical populations, including a Swedish study of adult twins (n=17,899) (Friedrichs et al. 2012) and a paediatric study (n=579) (Jensen et al. 2001). For instance, 68.2% of 579 children with ADHD also had a comorbid disorder, including anxiety disorder (38.7% of all 579 children), oppositional defiant disorder (39.9%), and tic disorder (10.9%) (Jensen et al. 2001).

Atomoxetine is an effective treatment for ADHD in patients with various comorbidities, including ADHD with comorbid social anxiety disorder (Adler et al. 2009) and ADHD with comorbid alcohol abuse (Wilens et al. 2008). In adults with ADHD and comorbid social anxiety disorder, a double-blind RCT was conducted to assess the effects of 40-100 mg atomoxetine (n=224) versus placebo (n=218) (Adler et al. 2009). During the 14-week treatment period, statistically significant reductions were detected in ADHD symptoms (Figure 3), with an effect

size of 0.47 for CAARS-Inv:SV total score, and in anxiety (mean change $[-22.9 \pm 25.3]$ from baseline $[85.3 \pm 23.6]$ in Liebowitz Social Anxiety Scale [LSAS] total score).

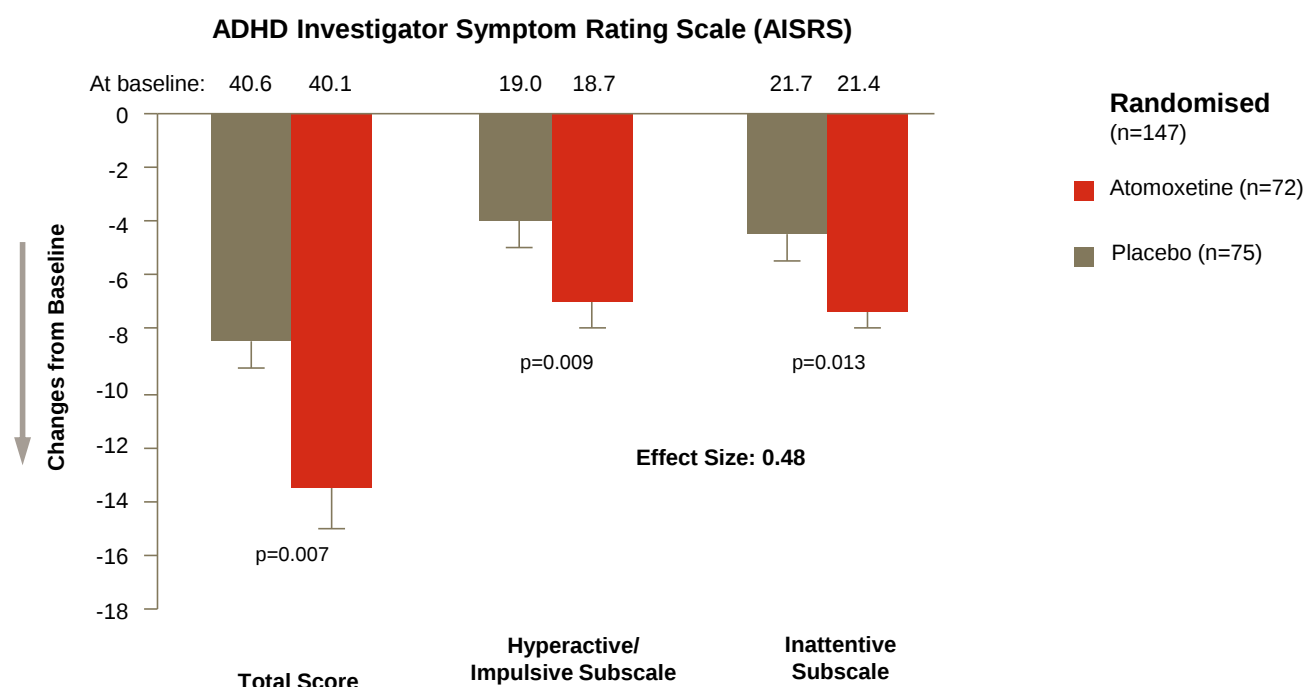
Figure 3. Reductions in ADHD symptoms in adults with comorbid social anxiety disorder



In an analysis of another double-blind RCT, adults with ADHD and comorbid alcohol use disorder received either 25-100 mg atomoxetine (n=72) or placebo (n=75) for up to 12 weeks (Wilens et al. 2008). As shown in Figure 4, at Week 12, atomoxetine treatment led to statistically significant reductions in ADHD symptoms, based on the ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS), with an effect size of 0.48 for the total score. Atomoxetine was also associated with a statistically significant reduction of 26% in the cumulative rate of heavy drinking days versus placebo (event ratio=0.737, p=0.0230).

Significant reductions in ADHD symptoms have also been observed in placebo-controlled and open-label extension studies of children and adolescents with ADHD and various comorbidities (e.g. autism, tics, anxiety, depression) (Allen et al. 2005, Bangs et al. 2007, Geller et al. 2007, Harfterkamp et al. 2012, Harfterkamp et al. 2013).

Figure 4. Reductions in ADHD symptoms in adults with comorbid alcohol use disorder



8. Long-term maintenance of response to atomoxetine

Large maintenance of response studies demonstrate that atomoxetine is superior to placebo at preventing relapse of ADHD symptoms, and also that responses often persist for several months after withdrawal of atomoxetine treatment from adults (Upadhyaya et al. 2013b) and paediatric patients (Michelson et al. (2004). This maintenance of response is an advantage when patients are non-adherent to treatment.

In the adult study, patients with ADHD (n=2017) received 12 weeks of open-label atomoxetine (40-100 mg/day), followed by 12 weeks of double-blind maintenance atomoxetine (80 or 100 mg/day) (Upadhyaya et al. 2013b). Responders were then randomized to atomoxetine (n=266) or placebo (n=258) for 25-weeks of double-blind treatment. The primary efficacy measure (maintenance of a $\geq 30\%$ improvement in CAARS-Inv:SV, and ≤ 3 in Clinical Global Impression-Severity [CGI-S]) was met by a statistically significantly higher proportion of atomoxetine-treated patients than placebo-treated patients (Table 4). Time-to-relapse was also longer for atomoxetine-treated patients versus placebo (p=0.004).

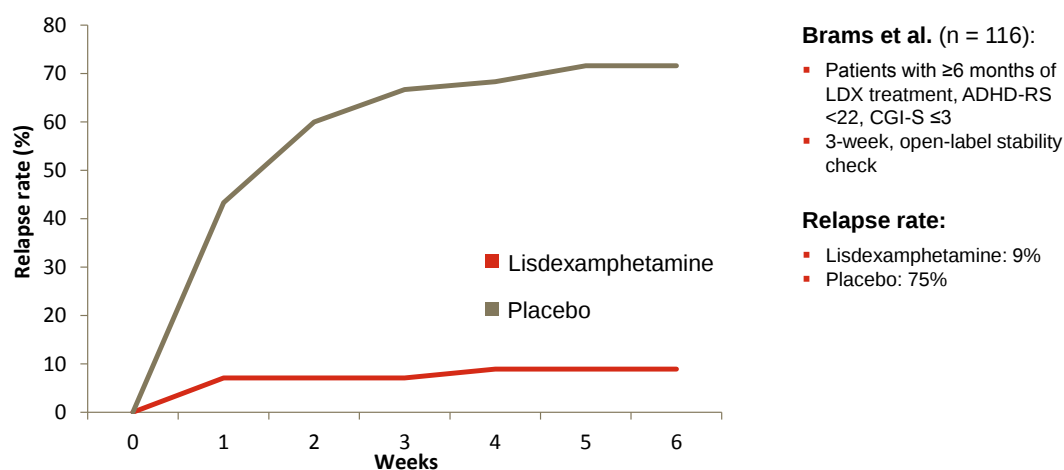
Table 4. Maintenance of response with atomoxetine versus placebo in adults with ADHD

Parameter	ATX n=266	Placebo n=258	Difference, % (95% CI)	p-value
Number of patients maintaining response (%) ^a	171 (64.3)	129 (50.0)	14.3 (5.9, 22.7)	<0.001

Abbreviations: ATX = atomoxetine. ^a $\geq 30\%$ improvement in CAARS-Inv:SV, and ≤ 3 in CGI-S

For adults who received placebo, Upadhyaya et al. (2013b) reported a maintenance of response rate of 50% at 25 weeks (Table 4), and similar data were also reported in children and adolescents by Michelson et al. (2004). In contrast, in a maintenance of response study by Brams et al. (2012), for adults with ADHD pretreated with lisdexamphetamine for 6 months plus a maintenance period of 3 weeks, the relapse rate with placebo was 75% at 6 weeks (Figure 5) (Upadhyaya et al. 2014). Brams et al. (2012) concluded that clinicians and patients should be aware of the importance of adhering to lisdexamphetamine treatment to maintain the response, whereas the atomoxetine SPC states that treatment with atomoxetine “need not be indefinite”, in agreement with the results of Upadhyaya et al. (2013b) and Michelson et al. (2004).

Figure 5. Relapse of ADHD symptoms ($\geq 50\%$ increase in ADHD-RS-IV total score and ≥ 2 -point increase in CGI-ADHD-S) with lisdexamphetamine versus placebo



9. Adverse events profiles for atomoxetine

Atomoxetine has acceptable adverse event profiles. In the aforementioned large maintenance of response study (Upadhyaya et al. 2013b; Camporeale et al. 2013), while a small but statistically significantly higher proportion of adults with ADHD experienced ≥ 1 treatment-emergent adverse event (TEAE) with atomoxetine versus placebo during the 25-week double-blind treatment phase, no statistically significant differences were detected between atomoxetine and placebo for individual TEAEs (Table 5).

Table 5. Adverse events during a study investigating maintenance of response to atomoxetine

MedDRA Preferred Term	24 Weeks ATX Treatment	25 Weeks Double-Blind Treatment		
	ATX n=2011	ATX n=266	Placebo n=258	p-value ^a
	Incidence, n (%)	Incidence, n (%)	Incidence, n (%)	
Patients with ≥1 TEAE ^b	1614 (80.3)	125 (47.0)	97 (37.6)	0.034
Nausea	552 (27.5)	6 (2.3)	3 (1.2)	0.504
Headache	348 (17.3)	13 (4.9)	11 (4.3)	0.835
Dry Mouth	342 (17.0)	3 (1.1)	2 (0.8)	1.00
Decreased appetite	294 (14.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	1.00
Fatigue	262 (13.0)	1 (0.4)	3 (1.2)	0.366
Hyperhidrosis	180 (9.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0.499
Insomnia	177 (8.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	0.624
Dizziness	170 (8.5)	1 (0.4)	2 (0.8)	0.619
Nasopharyngitis	137 (6.8)	18 (6.8)	13 (5.0)	0.461
Somnolence	112 (5.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	1.00

Abbreviations: ATX = atomoxetine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of patients in each treatment group; n = number of occurrences; TEAE = treatment-emergent adverse event. ^a P-value for incidence during double-blind treatment. ^b Persistence of TEAE does not include new occurrence of TEAE (incidence).

Similarly, as shown in the active comparator RCT by Weisler et al. (2012), the incidence of adverse events with atomoxetine was generally similar to the incidence with long-acting methylphenidate during a 6-week treatment period (Table 6).

Table 6. Summary of adverse events during 6 weeks of treatment with atomoxetine or methylphenidate

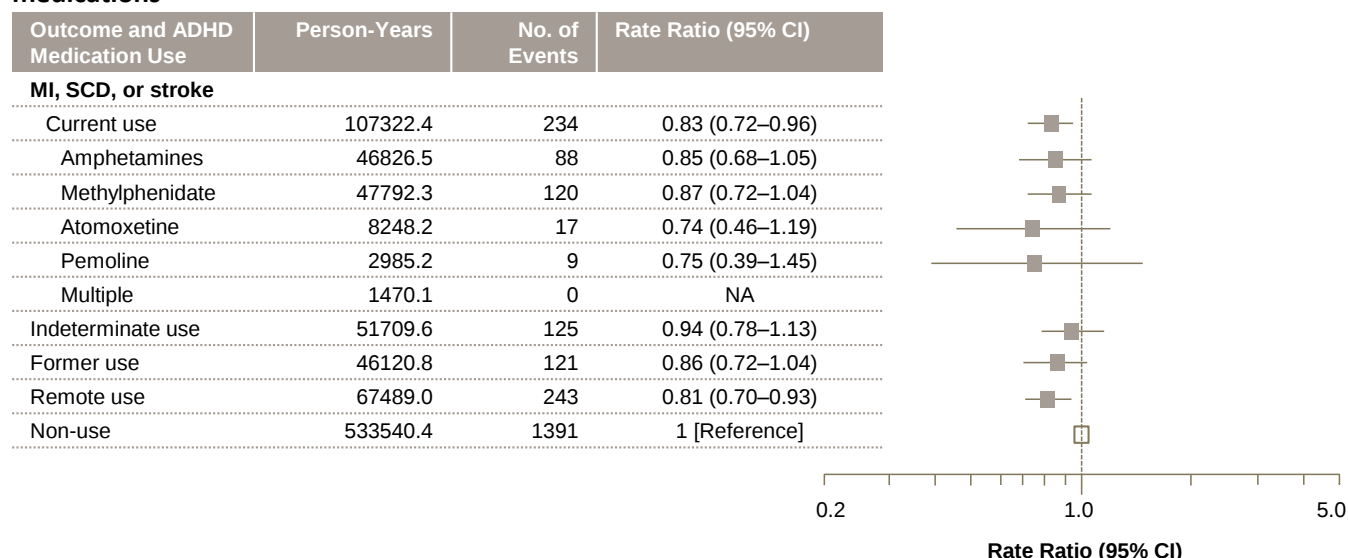
	MPH n=68	ATX n=74
TEAE, n (%)	56 (82.4)	62 (83.8)
Serious adverse events, n (%)	1 (1.5)	0
Frequency of TEAE leading to discontinuation, n (%)	6 (8.8)	8 (10.8)
Sleep-related TEAE, n (%)	25 (36.8)	16 (21.6)
Cardiovascular-related TEAE, n (%)	8 (11.8)	5 (6.8)
Mean weight change, kg	-1.47	-0.56
Suicidal ideation, n (%)	1 (1.5)	0
Erectile dysfunction, n (%)	2 (2.9)	6 (8.1)
Decreased libido, n (%)	4 (5.9)	2 (2.7)

Abbreviations: ATX = atomoxetine; MPH = methylphenidate; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Although atomoxetine can induce an increase in heart rate and blood pressure, and some patients have sustained increases (SPC), the potential long-term effects of this cannot be investigated in clinical trials. However, a retrospective cohort study of 443,198 adults (25-64 years old) demonstrated that current or new use of ADHD medications, compared with non-use/remote use, was not associated with an increased risk of serious cardiovascular events (Figure 6; Habel et al. 2011).¹

¹ The following definitions were used in the study:

Figure 6. Adjusted rate ratios for serious cardiovascular events associated with use vs non-use of ADHD medications



Abbreviations: MI = myocardial infarction; SCD = sudden cardiac death.

10. The effects of atomoxetine on functional outcomes

In addition to reducing the severity of ADHD symptoms, atomoxetine also improves adult and paediatric patients' everyday lives. Several RCTs indicate that atomoxetine treatment improves executive functioning and health-related quality of life (Adler et al. 2014, 2008, 2009, Durell et al, 2013, Goto et al, 2013, Wehmeier et al. 2012), including better driving performance for adults with ADHD (Barkley et al 2007; Sobanski et al, 2013). Furthermore, large cohort studies using Swedish national registers demonstrate that ADHD medications, including atomoxetine, may reduce the risks of criminality (Lichtenstein et al. 2012) and transport accidents that result in hospital visits or death (Chang et al. 2014).

Current use was the period between prescription start date and end of days supply (including up to a 7-day carryover from previous prescriptions).

Indeterminate use was the first 89 days after end of current use.

Former use began at 90 days after end of current use and ended at 364 days after last current use.

Remote use was greater than 364 days since end of last days supply.

Non-use referred to person-days with no current use and no past use (back to 365 days before cohort entry).

Atomoxetine Summary

Atomoxetine is an efficacious and tolerable treatment for children and adults with ADHD, with no discernible abuse potential, and a good profile in patients with comorbid disorders

Comparative data supports clinical efficacy equivalence with other ADHD medications

Atomoxetine is associated with incremental improvements in ADHD symptoms, without clear evidence of a plateau in clinical response. However, RCTs are of limited length

In maintenance of response studies, many patients retain benefit when atomoxetine is stopped, which is an advantage in this non-adherent patient group

Atomoxetine has a unique mode of action, some patients only respond to atomoxetine, and atomoxetine is the only non-stimulant ADHD medication licensed for use in Europe

Atomoxetine is the only ADHD treatment available as an oral solution

Adler LA, Liebowitz M, Kronenberger W, et al. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2009;26(3):212-21.

Adler LA, Spencer TJ, Levine LR, Ramsey JL, Tamura R, Kelsey D, Ball SG, Allen AJ, Biederman J. Functional outcomes in the treatment of adults with ADHD. *J Atten Disord*. 2008;11(6):720-7. Epub 2007 Oct 29.

Adler LA, Tanaka Y, Williams D, et al. Executive function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder during treatment with atomoxetine in a randomized, placebo-controlled, withdrawal study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(4):461-6.

Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology*. 2005;65(12):1941-9.

All Wales Medicines Strategy Group. www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1361. Accessed 21 April 2015.

Bangs ME, Emslie GJ, Spencer TJ, et al. Efficacy and safety of atomoxetine in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(4):407-20.

Barkley RA, Anderson DL, Kruesi M. A pilot study of the effects of atomoxetine on driving performance in adults with ADHD. *J Atten Disord*. 2007;10(3):306-16.

Biederman J, Petty CR, Clarke A, et al. Predictors of persistent ADHD: an 11-year follow-up study. *J Psychiatr Res*. 2011;45(2):150-5.

Biederman J, Petty CR, Evans M, et al. How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Res*. 2010;177(3):299-304.

Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE, et al. Long-term safety and effectiveness of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. *CNS Spectrum*. 2005;10(12 Suppl 20): 16-25.

Brams M, Weisler R, Findling RL, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized withdrawal design. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(7): 977-983.

Camporeale A et al. *Eur J Psychiat* 2013 vol 27; 3: 206-24

Chang Z, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, et al. Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(3):319-25.

Daley D, Højbjerg Jacobsen R, Lange A-M, et al. Private and social costs of ADHD: Cost analysis. University of Press of Southern Denmark. 2014.

Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, et al. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet*. 2015. S0140-6736(14)61684-6.

Dickson RA, Maki E, Gibbins C, et al. Time courses of improvement and symptom remission in children treated with atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder: analysis of Canadian open-label studies. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2011;5(14).

Durell TM, Adler LA, Williams DW, et al. Atomoxetine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults with assessment of functional outcomes: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(1): 45-54.

Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*. 2006;36(2):159-65.

Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*. 2007;190:402-9.

Friedrichs B, Igl W, Larsson H, Larsson JO. Coexisting psychiatric problems and stressful life events in adults with symptoms of ADHD--a large Swedish population-based study of twins. *J Atten Disord*. 2012 Jan;16(1):13-22.

Geller D, Donnelly C, Lopez F, et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(9):1119-27.

Goto T, Hirata Y, Takita Y, et al. Efficacy and safety of atomoxetine hydrochloride in Asian adults with ADHD: a multinational 10-week randomized double-blind placebo-controlled Asian study. *J Atten Disord*. Epub ahead of print 7 Nov 2013. PMID: 24203774.

Habel LA, Cooper WO, Sox CM, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA*. 2011;306(24):2673-83.

Harfterkamp M, Buitelaar JK, Minderaa RB, et al. Long-term treatment with atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder: an open-label extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(3):194-9.

Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, et al. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(7):733-41.

Hazell PL, Kohn MR, Dickson R, et al. Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis. *J Atten Disord*. 2011;15(8):674-83.

Heal DJ, Cheetham SC, Smith SL. The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: insights on efficacy and safety. *Neuropharmacology*. 2009;57(7-8):608-18.

Hirata Y, Goto T, Takita Y, et al. Long-term safety and tolerability of atomoxetine in Japanese adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Asia Pac Psychiatry*. 2014;6(3): 292-301.

Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, et al. Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr*. 2001;22(1):60-73.

Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, 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;114(1):e1-8.

Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med*. 2012;367(21):2006-14.

Marchant BK, Reimherr FW, Halls C, et al. Long-term open-label response to atomoxetine in adult ADHD: influence of sex, emotional dysregulation, and double-blind response to atomoxetine. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2011;3(3): 237-244.

Michelson D, Allen AJ, Busner J, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2002;159(11):1896-901.

Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(7):896-904.

Montoya A, Hervas A, Cardo E, et al. Evaluation of atomoxetine for first-line treatment of newly diagnosed, treatment-naïve children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2745-54.

Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: Acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry*. 2008;165(6):721-30.

Rösler M, Fischer R, Ammer R, et al. A randomized, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(2): 120-129.

Sobanski E, Sabljic D, Alm B, et al. Driving performance in adults with ADHD: results from a randomized, waiting list controlled trial with atomoxetine. *Eur Psychiatry*. 2013;28(6):379-85.

Upadhyaya H, Colla M, Adams DH, et al. Maintenance of effect in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): What do placebo-controlled randomized withdrawal studies of atomoxetine and stimulants tell us? Presented at the 3rd EUNETHYDIS International Conference on ADHD, Istanbul, Turkey, 21st to 24th May 2014.

Upadhyaya HP, Desai D, Schuh KJ, et al. A review of the abuse potential assessment of atomoxetine: a nonstimulant medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013a;226(2):189-200.

Upadhyaya H, Ramos-Quiroga JA, Adler LA, et al. Maintenance of response after open-label treatment with atomoxetine hydrochloride in international European and non-European adult outpatients with attention-deficit-hyperactivity disorder: A placebo-controlled, randomized withdrawal study. *Eur J Psychiatry* 2013b;27(3):185-205.

Wehmeier PM, Dittmann RW, Schacht A, et al. Morning and evening behavior in children and adolescents treated with atomoxetine once daily for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): findings from two 24-week, open-label studies. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2009;3(1):5.

Weisler et al. *CNS Drugs*. 2012;26(5):421-34. Bastiaens L. Improvement in global psychopathology increases quality of life during treatment of ADHD with atomoxetine or stimulants. *Psychiatr Q*. 2011;82(4):303-8.

Whalen CK, Henker B, Ishikawa SS, et al. Atomoxetine versus stimulants in the community treatment of children with ADHD: an electronic diary study. *J Atten Disord*. 2010;13(4):391-400.

Wilens TE, Adler LA, Weiss MD, et al. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2008;96(1-2):145-54.

Wilens TE, Newcorn JH, Kratochvil CJ, et al. Long-term atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 2006;149(1):112-9.

Young JL, Sarkis E, Qiao M, et al. Once-daily treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(2): 51-60.



Synspunkter vedrørende Ritalin (methylphenidat) og Ritalin Uno relevante for Medicintilskudsnævnet i forbindelse med revurderingen af tilskudsstatus for lægemidler mod ADHD

Novartis Healthcare A/S

18. november 2015

Kontakt: Pia Krogsgaard Villadsen
Head Market Access
pia.villadsen@novartis.com
Mobil: 21463196

Indholdsfortegnelse

Sygdomsbyrden ved ADHD i Danmark	3
Behandling af ADHD	4
Generel præsentation af Ritalin (methylphenidat)	5
Effekt af og sikkerhed ved Ritalin hos børn og unge	6
Effekt hos børn og unge	8
Sikkerhed hos børn og unge	9
Effekt af og sikkerhed ved Ritalin hos voksne	10
Effekt hos voksne	11
Sikkerhed hos voksne	12
Langsigtede sikkerhedsdata	13
Ekspeditionspriser på Ritalin og Ritalin Uno	15
Konklusion	15
Referencer	16

I forbindelse med revurderingen af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af ADHD annonceret af Sundhedsstyrelsen den 26. august 2015 fremsendes hermed Novartis Healthcare's synspunkter samt en beskrivelse af den tilgængelige kliniske evidens for Ritalin (methylphenidat) og Ritalin Uno. I det følgende forkortes methylphenidat MPH.

Sygdomsbyrden ved ADHD i Danmark

Ca. 1-3% af voksne i Danmark har ADHD (flere mænd end kvinder) og 2-3% af skolebørn i Danmark har ADHD (Thomsen og Damm, 2011). Ca. 80% af børn henvist til behandling for ADHD i Danmark er drenge, men befolkningsundersøgelser viser at drengene udgør ca. 60% af børn med ADHD, hvilket tyder på underdiagnosticering af piger (Damm og Thomsen, 2012).

Kun 69% af børn og unge med ADHD gennemfører grundskolen i Danmark, og 19% af unge med ADHD starter på en ungdomsuddannelse (Capacent, 2009).

Voksne danskere med ADHD klarer sig markant dårligere på arbejdsmarkedet end deres jævnaldrende. De har en betydelig lavere indkomst, er oftere arbejdsløse, hyppigere ramt af sygdom og har langt flere domme for kriminalitet end den øvrige voksne befolkning. Det er nogle af de konklusioner, som fremgår af en analyse og bog, "Costing adult attention deficit hyperactivity disorder", udgivet af Rockwool Fondens Forskningsenhed og omtalt i Dagens Medicin den 23. oktober 2015.

I det følgende forsøges sygdomsbyrden ved ADHD beskrevet ud fra denne analyse samt ved omtalen af analysen i Dagens Medicin. Baggrunden for analysen er bl. a., at den eksisterende litteratur om omkostningerne ved ADHD har mange begrænsninger. Dels forholder den sig til sammenhængen mellem ADHD og sundhedsøkonomi, dels er den i stor udstrækning baseret på amerikanske sundhedsforsikringsdatabaser. Den aktuelle undersøgelse er derimod baseret på danske registerdata. I analysen undersøges voksne, der har fået konstateret ADHD i perioden 1995-2010. Samtlige har først fået stillet diagnosen ADHD efter at være fyldt 18 år — næsten halvdelen har først fået stillet diagnosen, efter de blev 30 år, fremgår det også af analysen. Herefter er data for voksne med ADHD sammenlignet med den øvrige befolkning.

Overordnet vurdering

Anders Sørensen, professor på Økonomisk Institut på Copenhagen Business School, har stået i spidsen for analysearbejdet. Han fortæller, at forskerholdets ønske var at komme med en overordnet vurdering af omkostningerne forbundet med ubehandlet ADHD: Hvilke målbare konsekvenser har ADHD for individet og for samfundet, hvad enten det drejer sig om uddannelse, beskæftigelsesgrad, indtægt, familieforhold, sundhed, kriminalitet eller andre forhold. Det, som især har gjort indtryk på Anders Sørensen, er, hvor svært voksne med ADHD har ved at begå sig på lige fod med andre på arbejdsmarkedet. »Disse personer klarer sig ualmindeligt dårligt, hvis de går ubehandlede gennem livet. Det har været slående at konstatere, at der ikke er et eneste område, hvor voksne med ADHD klarer sig lige så godt som andre. Og det er især slående, hvor dårligt de klarer sig på arbejdsmarkedet. Enten har de ingen personlig indtjening eller en betydeligt lavere indtjening end andre,« siger Anders Sørensen.

Voksne med ADHD har ifølge analysen en gennemsnitlig årlig lønindkomst på 195.000 kr., mens den er 309.000 kr. for andre. Omtrent samme forskel går igen på den samlede årlige indkomst, men forskellen er størst i forhold til ren lønindkomst. Årsagen er, at voksne med ADHD i større omfang end den samlede befolkning modtager overførselsindkomster, hvilket igen hænger sammen med en lavere beskæftigelse: Kun 33 pct. af voksne med en ADHD-diagnose er i beskæftigelse, i forhold til 67 pct. blandt andre i samme aldersgruppe.

Flere konkurrerende psykiske diagnoser

Foruden diagnosen har voksne med ADHD ofte også andre psykiske diagnoser. Ud over diagnosen ADHD har voksne med ADHD i gennemsnit 2,5 psykiske diagnoser, mens det for hver person i den øvrige befolkning i gennemsnit er 0,3. På det øvrige sundhedsområde er personer med ADHD også hårdt ramt: Medicinudgifterne er fem gange større, 10.000 kr. mod 2.000 kr. årligt, de modtager flere sundhedsydelser af kommunen, og de er indlagt på sygehus næsten dobbelt så længe, 4,5 dage mod 2,4 dage om året.

Endelig adskiller voksne med ADHD sig fra andre ved at være mere kriminelle. Næsten 51 pct. af voksne med ADHD er dømt for en straffelovsovertrædelse, mens det samme gælder for 20 pct. af den øvrige befolkning. Kun en fjerdedel af disse lovovertrædelser vedrører trafik. De øvrige tre fjerdedele af dommene er for alvorlige forbrydelser, som tyveri eller vold. I den samlede befolkning er kun halvdelen af lovovertrædelserne af samme alvorlighed. Omvendt har voksne med ADHD også en markant forhøjet sandsynlighed for at være offer for en forbrydelse, sammenlignet med den øvrige befolkning.

»Det har været slående at konstatere, at der ikke er et eneste område, hvor voksne med ADHD klarer sig lige så godt som andre«, udtaler Anders Sørensen, professor på Økonomisk Institut på Copenhagen Business School i Dagens Medicin. »Det er deres ADHD, som betyder noget for deres fremtidsudsigter, ikke opvæksten«.

Behandling af ADHD

Der forskes stadig i hvordan man bedst behandler ADHD, og indtil videre peger forskningen på, at det primært er den medicinske behandling der har en positiv effekt på kernesymptomerne. 90% af alle patienter kan hjælpes med behandling (psykoedukation, psykosocial rådgivning og medicin) (Thomsen og Damm, 2011). Behandling med medicin hjælper omkring 70 pct. af de voksne med ADHD, så opmærksomhedsforstyrrelsen og hyperaktiviteten mindskes mærkbart (Asherson, 2005). Der er hos op til 65-75 pct. af børn med ADHD i alderen 6-18 år er positiv effekt af medicinsk behandling (Christoffersen og Hammen, 2011). 15% har ikke effekt af centralstimulantia (Thomsen og Damm, 2011).

MPH præparater udgør i Danmark mere end 90% af den medicinske behandling (Houmann et al., 2014).

Generel præsentation af Ritalin (methylphenidat)

MPH er standardbehandlingen mod ADHD (attention deficit/hyperactivity disorder) hos børn og voksne. MPH som Ritalin® blev først registreret som 10 mg tabletter med øjeblikkelig frigivelse i Schweiz i 1954. Novartis har på nuværende tidspunkt markedsføringstilladelserne til Ritalin i mere end 70 lande på verdensplan, herunder Danmark, hvor det blev godkendt den 28. september 1956. Der er således mere end 50 års erfaring med Ritalin på det danske marked. Ritalin markedsføres i mere end 30 lande på verdensplan, herunder 13 i EU. Ritalin Uno (20 mg, 30 mg og 40 mg) blev godkendt i Danmark den 19. september 2003, efterfulgt af godkendelsen af Ritalin Uno 10 mg den 7. juli 2010 og Ritalin Uno 60 mg den 19. januar 2015.

Indikation

I Danmark er Ritalin (tabletter) indiceret til behandling af ADHD hos børn i alderen 6 år og ældre og til behandling af narkolepsi. Tabletten fås på nuværende tidspunkt som 10 mg tabletter.

Ritalin Uno er indiceret til behandling af ADHD hos børn i alderen 6 år og ældre samt til voksne. Ritalin Uno fås på nuværende tidspunkt som kapsler indeholdende 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg og 60 mg.

Formulering

Ritalin® Uno er en formulering af MPH i en hård gelatinekapsel med modificeret frigivelse. Ritalin Uno skal efterligne doseringen to gange dagligt af Ritalin-tabletter gennem øjeblikkelig frigivelse af en dosis på 50% (svarende til Ritalin) og de resterende 50% cirka fire timer efter dosering ved hjælp af SODAS™-teknologien (Spheroidal Oral Drug Absorption System) (Ritalin Uno SmPC 2015, Markowitz et al 2003). Det erkendes, at virkningsstarten for både Ritalin og Ritalin Uno er blandt de hurtigste af de ADHD-behandlinger, der er tilgængelige på nuværende tidspunkt (Ritalin og Ritalin Uno SmPC 2015, Markowitz et al 2003, Lopez et al 2003, Silva et al 2005).

Kosteffektforsøg [CRIT124DDE02, CRIT124D0009 og CRIT124D0004] har vist, at kost ikke har nogen signifikant effekt på C_{max} og AUC ved methylphenidat givet som Ritalin Uno i forhold til fastende tilstand. Denne egenskab adskiller Ritalin Uno fra Medikinet® Retard (modificeret frigivelse af dl-MPH, der markedsføres af Medice Arzneimittel GmbH) for hvilket, der er påvist en kosteffekt (Haessler et al 2008).

Effekt af og sikkerhed ved Ritalin hos børn og unge

Dette afsnit fokuserer på de centrale forsøg med Ritalin Uno (se tabel 3-1), der er de kilder til data, som bidrager til vurderingen af effekten og sikkerheden hos børn og unge, og som omfatter

- Fire dobbeltblinde, placebokontrollerede forsøg: Forsøg D0002, D0007, DUS02, DDE01
- To enkeltblinde, placebokontrollerede forsøg: Forsøg DUS05 og DUS07
- Et randomiseret, åbent forsøg: Forsøg D2201
- To åbne forsøgsforlængelser: Forsøg D0007E1 og D2201E1

Tabel 0-1 Forsøg med Ritalin Uno hos børn og unge patienter

Forsøg og formål	Randomiserede patienter	Oplysninger om forsøgsdesignet
Forsøg D0007^[1]: Sikkerhed og effekt ved Ritalin Uno indgivet dagligt til børn (6-12 år) med ADHD (angivet i oprindelig indsendelse med henblik på markedsføringsgodkendelse af Ritalin Uno)	Ritalin Uno (n=66) ; Placebo (n=71).	7-ugers (parallel/2-4 ugers titrering, 1 uges udvaskning og 2 ugers DB) dobbeltblindt, placebokontrolleret, parallelgruppforsøg med henblik på at evaluere Ritalin Uno (10, 20, 30, og 40 mg/dag) vs placebo
Forsøg D0007E1^[2]: Sikkerhed ved og effekt af Ritalin Uno hos børn med ADHD (angivet i oprindelig indsendelse med henblik på markedsføringsgodkendelse af Ritalin Uno)	125	12-ugers, åbent forsøg med Ritalin Uno 10, 20, 30 og 40 mg/dag
Forsøg D0002^[3]: Farmakodynamisk profil, bioækvivalens, sikkerhed hos børn i alderen 6-12 år med ADHD; brugt til dosisbestemmelse (angivet i oprindelig indsendelse med henblik på markedsføringsgodkendelse af Ritalin Uno)	34	Overkrydsningsforsøg med 5 behandlinger og 4 behandlingsvarianter (67 dages forsøgsbehandling). Ritalin-tabletter (5 mg og 10 mg). Ritalin Uno-kapsler: Formulering 1 (17,5 mg, 20 mg, 25 mg), formulering 2 (20 mg) og placebo
Forsøg DUS02: Effekt af og sikkerhed ved Ritalin Uno hos unge kvinder diagnosticeret med ADHD	109 Ritalin Uno (n=102); Placebo (n=101, kun 99 med observeret eksponering)	10-ugers, dobbeltblindt, placebokontrolleret, overkrydsningsforsøg over 2 perioder med henblik på at evaluere Ritalin Uno (titreret til optimal dosis 20-60 mg/dag) vs placebo

Tabel 0-2 Forsøg med Ritalin Uno hos børn og unge patienter

Forsøg og formål	Randomiserede patienter	Oplysninger om forsøgsdesignet
Forsøg DDE01: Effekt af og sikkerhed ved Ritalin Uno (sammenlignet med Medikinet retard) hos børn (6-14 år) med ADHD	147	7-ugers (ingen udvaskning), dobbeltblindt, placebokontrolleret, overkrydsningsforsøg over 3 perioder med henblik på at evaluere Ritalin Uno 20 mg/dag, Medikinet retard 20 mg/dag, og placebo.
Forsøg DUS05: Effekt af Ritalin Uno vs Concerta hos børn (6-12 år) med ADHD i løbet af en skoledag	36	5-ugers, enkeltblindet, placebokontrolleret, overkrydsningsforsøg over 4 perioder med henblik på at evaluere Ritalin Uno 20 mg/dag, Concerta 18 og 36 mg/dag og placebo
Forsøg DUS07: Effekt af Ritalin Uno og placebo hos børn med ADHD (6-12 år)	54	7-ugers, enkeltblindet, placebokontrolleret overkrydsningsforsøg over 5 perioder med henblik på at evaluere Ritalin Uno 20 og 40 mg/dag, Concerta 18 og 36 mg/dag, og placebo
Forsøg D2201^[4]: Effekt af Ritalin Uno på frekvensen af cytogenetiske anormaliteter hos børn (6-12 år) med ADHD	109	3-måneders, åbent, adfærdsbehandling, kontrolleret forsøg med henblik på at evaluere Ritalin Uno 10, 20, og 30 mg/dag
Forsøg D2201E1^[4]: Effekt af Ritalin Uno på frekvensen af cytogenetiske anormaliteter hos børn (6-12 år) med ADHD - observationsfase	26	Op til 24-måneders observationsforsøg

ADHD=attention deficit hyperactivity disorder; DB=dobbeltblind

[1] I den oprindelige indsendelse blev dette forsøg kaldt Forsøg 07/Protokol 07/CRIT1240007.

[2] I den oprindelige indsendelse blev dette forsøg kaldt Forsøg 07 Forlængelse/protokol 07 åben forlængelsesfase/CRIT124 0007

[3] I den oprindelige indsendelse blev dette forsøg kaldt forsøg 02/protokol 02/CRIT1240002.

[4] Forsøg D2201/E1 var primært et sikkerhedsforsøg. Da der ikke kan drages konklusioner på basis af dataene for effekt fra dette åbne forsøg, drøftes der kun sikkerhedsresultater

Effekt hos børn og unge

Effektresultaterne fra 6 placebokontrollerede forsøg (se tabel 3-1) udført på i alt 517 randomiserede patienter repræsenterer betydelig evidens til støtte for påstanden om effekt af Ritalin Uno hos børn og unge patienter med ADHD.

Analysen af standardiserede, universelt accepterede primære og sekundære variable til evaluering af effekten hos børn med ADHD viste på tværs af alle seks forsøg en statistisk signifikant behandlingseffekt til fordel for Ritalin Uno. Resultaterne fra det tyske forsøg (DDE01) var i overensstemmelse med de resultater, der blev observeret i de amerikanske forsøg.

Statistisk signifikante resultater ($p < 0,001$) konsekvent til fordel for Ritalin Uno vs. placebo omfattede:

- Ændring fra før dosis i scorer for SKAMP Attention, Deportment and Combined samt Math Test Correct og Math Test Attempted i løbet af første halvdel af dagen og i løbet af anden halvdel af dagen, med vedvarende effekt observeret i løbet af en skoledag fra 8-12 (forsøg D0002, DUS05 og DUS07).
- Ændring fra før dosis i gennemsnitlig score for SKAMP Attention, Deportment and Combined samt gennemsnitlig score for Math Test Correct og Math Test Attempted på 1,5 til 4,5 timer, 1,5 til 7,5 timer og 6,0 til 7,5 timer efter dosis (forsøg DDE01).
- Gennemsnitlig ændring i samlet score fra baseline til endelig vurdering (ca. 1 uge) på samlet score for CADS-T og subscore for manglende opmærksomhed og hyperaktivitet/impulsivitet (forsøg D0007)
- Ændring fra før behandling i samlede scorer for CPRS til afslutningen af anden og fjerde behandlingsuge (forsøg DUS02)

Der blev observeret statistisk signifikante eller numeriske forbedringer til fordel for Ritalin Uno vs. Concerta (Lopez et al 2003, Silva et al 2005) for alle effektvariable som beskrevet nedenfor. Sammenligninger mellem behandlinger afslørede følgende:

- Behandling med Ritalin Uno 20 mg viste statistisk eller numerisk større forbedring i scorer for SKAMP Attention, Deportment and Combined samt Math Test Correct og Math Test Attempted på 0-4 timer [AUC0-4t] 0-8 timer [AUC0-8t] og 0-12 timer [AUC0-12t] efter dosis for Ritalin Uno 20 mg sammenlignet med Concerta 18 mg og 36 mg (forsøg DUS05 og DUS07).
- Patienter i behandling med Ritalin Uno 40 mg viste statistisk større forbedring i scorer for SKAMP Attention, Deportment and Combined samt Math Test Correct og Math Test Attempted på 0-4 timer [AUC0-4t] 0-8 timer [AUC0-8t] og 0-12 på [AUC0-12t] efter dosis sammenlignet med Concerta 36 mg (forsøg DUS07).
- Concerta 18 eller 36 mg viste kun statistisk eller numerisk større forbedring end Ritalin Uno 20 mg for AUC-ændring fra før dosis ved 8-12 timer [AUC8-12t] i scorer for SKAMP Deportment og SKAMP Combined og scorer for Math Test Correct. I samme periode viste patienter i behandling med Ritalin Uno 40 mg

konsekvent større numerisk forbedring i hver effektvariable sammenlignet med patienter i behandling med Concerta 36 mg (forsøg DUS07).

- Resultaterne af forsøg DDE01 indikerede noninferioritet for Ritalin Uno vs. Medikinet retard (Schulz et al 2010).

Sikkerhed hos børn og unge

Sikkerhedsprofilen for methylphenidat er velunderbygget og var underlagt en omfattende gennemgang i Fællesskabets interesse i henhold til artikel 31 mellem 2007 og 2009.

Sikkerhedsdata fra centrale forsøg med Ritalin Uno

Overordnet set er sikkerhedsresultaterne fra de centrale forsøg med Ritalin Uno, der er inkluderet i tabel 3-1, i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for Ritalin Uno, Ritalin-tabletter og MPH.

Der blev ikke rapporteret uventede uønskede hændelser, og der fremkom ikke nye sikkerhedssignaler fra analysen af uønskede hændelser, uønskede hændelser, der førte til seponering, eller alvorlige uønskede hændelser. De mest almindeligt påvirkede systemorganklasser var nervesystemet, mave-tarm-kanalen, infektioner og parasitære sygdomme, metabolisme og ernæring, psykiske forstyrrelser og almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet.

De hyppigst rapporterede uønskede hændelser var hovedpine og nedsat appetit. Lige store procentdele af patienterne i Ritalin Uno- og placebogruppen rapporterede hovedpine, mens forekomsten af nedsat appetit var betydeligt højere i Ritalin Uno-gruppen sammenlignet med placebogruppen eller den aktive kontrolgruppe. Forekomsten af øvre mavesmerter, kvalme eller opkastning var betydeligt mindre hyppig i alle behandlingsgrupper, selv om der var betydeligt flere forekomster i Ritalin Uno-gruppen end i placebogruppen eller den aktive kontrolgruppe. Størstedelen af de uønskede hændelser blev kategoriseret som milde eller moderate.

Den overordnede forekomst af alvorlige uønskede hændelser var meget lav, idet 3 (0,5%) patienter rapporterede hændelser i Ritalin Uno-gruppen (appendicit, depression og mavesmerter), 1 (0,3%) patient i placebogruppen (forsætlig selv-forvoldt skade) og ingen i den aktive kontrolgruppe.

Den samlede forekomst af uønskede hændelser, der førte til seponering var meget lav (1,2%) med alle hændelser rapporteret i Ritalin Uno-gruppen. Undtagen to patienter, der rapporterede en uønsket hændelse om vrede, var alle uønskede hændelser, der førte til seponering, enkeltpatienthændelser som træthed, letargi, migræne, angst, nedtrykthed, depression og hypomani.

Der blev ikke observeret potentielle forskelle i sikkerhedsprofilen for Ritalin Uno på basis af køn, alder eller race.

Der blev ikke observeret nye resultater eller uventede forskelle mellem behandlingsgrupper hos børn og unge, der fik Ritalin Uno, som blev undersøgt med hensyn til laboratorieanalyser, EKG'er eller vitale tegn.

Data efter markedsføring

En analyse af uønskede hændelser efter markedsføring rapporteret i Novartis' sikkerhedsdatabase viser, at forekomsten af uønskede hændelser efter SOC er meget ens for børn og unge i behandling med Ritalin-tabletter med øjeblikkelig frigivelse eller Ritalin Uno.

Effekt af og sikkerhed ved Ritalin hos voksne

For at imødekomme manglen på en godkendt indikation i EU for MPH hos voksne med ADHD har Novartis gennemført et nyt udviklingsprogram med henblik på at vurdere effekten af og sikkerheden ved Ritalin Uno hos voksne (18-60 år) diagnosticeret med ADHD. Protokollen blev udarbejdet i overensstemmelse med Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) retningslinjer for udvikling af ny medicin mod ADHD (EMA/CHMP/EWP/431734/2008).

Programmet bestod af et hovedforsøg CRIT124D2303, der kombinerede en 9-ugers, dobbeltblind, randomiseret, placebokontrolleret forsøgsperiode med parallelgrupper med henblik på at bekræfte det effektive dosisinterval for Ritalin Uno hos voksne med ADHD, en 5-ugers optimeringsperiode, og en 6-måneders, dobbeltblind, randomiseret forsøgsperiode med behandlingsophør for at vurdere vedligeholdelsen af effekten af Ritalin Uno hos voksne med ADHD. Der var ugentlige forsøgsbesøg i den 9 uger lange periode 1, i den 5 uger lange periode 2 og derefter hver 4. uge i periode 3. Varigheden af besøgene var ikke forudbestemt i forsøgsprotokollen, men det var defineret, hvad der skulle vurderes ved hvert besøg. I kraft af den grundige vurdering af effekt og sikkerhed, inklusive skalaer ved de ugentlige besøg i titreringsperioderne vurderes det, at et sådant besøg skal vare mindst 1 time, dvs. tilstrækkelig længe til at danne et godt klinisk grundlag for beslutninger vedrørende dosering.

De patienter, der havde gennemført hovedforsøget, eller for hvem behandlingen var blevet seponeret som følge af manglende terapeutisk effekt i perioden med behandlingsophør, var egnet til en yderligere 6-måneders, åben forsøgsforlængelse (CRIT124D2302E1). Denne forsøgsforlængelse er blevet gennemført for at tilvejebringe yderligere effekt- og sikkerhedsdata (LPLV var 05-Feb-2013). Der foreligger dermed op til 66 ugers data med evidens til støtte for behandlingen af voksne patienter med ADHD, som har brug for langsigtet behandling. Dataene fra hovedforsøget har hidtil været offentliggjort i tre peer review artikler (Huss et al 2014 (1a), Huss et al 2014 (1b) og Ginsberg et al 2014). Resultaterne er desuden opsummeret i produktresuméet for Ritalin Uno.

Tabel 0-1 Forsøg med Ritalin Uno til voksne patienter

Forsøg	Formål med forsøget	Randomisere de patienter (gennemført)	Behandling/dosis/varighed/forsøgsdesign	Primære endepunkter
Hovedforsøg D2302 (Fase III)	Effekt af, sikkerhed ved og tolerabilitet af Ritalin Uno hos voksne (18-60 år) med ADHD	Periode 1 725 (584) Periode 2^(a) 584 (489) Periode 3: 489 (235)	Ritalin Uno (40, 60 eller 80 mg/dag), placebo Tre perioder: Kontrollerede perioder er periode 1 og 3 Periode 1: 9 uger (inklusive en 3-ugers titreringsperiode og en 6-ugers fase med fast dosis) Periode 2: 5 uger hvor patienterne gentitreres til deres optimale dosis Ritalin Uno Periode 3: 6-måneders periode med behandlingsophør med optimal dosis Ritalin Uno eller placebo	Primært 1: Ændring fra baseline til afslutningen på behandlingen i periode 1 (uge 9) i den samlede score for DSM-IV ADHD RS. Primært 2: Ændring fra baseline til afslutningen på behandlingen i periode 1 (uge 9) i den samlede score for SDS. Primært 3: Procentdel af behandlingssvigt: defineret som en samlet score for DSM-IV ADHD RS i periode 3, der er en forværring på mindst 30% i forhold til periode 3 baseline (baseline 2) og mindre end en resterende forbedring på 30% i forhold til periode 1 baseline (baseline 1)
D2302E1	At vurdere den langsigtede sikkerhed og karakterisere de effektmæssige fordele ved Ritalin Uno hos voksne (18-60 år) med ADHD-start i barndommen	298 (262)	Varighed af behandling: 6-måneders behandlingsvarighed med en 3-ugers titreringsfase Startdosis på Ritalin Uno 20 mg/dag, som efterfølgende blev titreret til en individuel optimal dosis på 40, 60 eller 80 mg/dag i intervaller på 20 mg på ugentlig basis	Ændring fra baseline ^b i den samlede score for DSM-IV ADHD RS Ændring fra baseline ^a i den samlede score for SDS Andel af patienter med forbedring i CGI-I og CGI-S ^(a)

DSM-IV ADHD RS=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale, CGI-I=Clinical Global Impression – Improvement Scale, CGI-S= Clinical Global Impression- Severity Scale, and SDS= Sheehan Disability Scale.

^(a) Patienterne blev ikke randomiseret i periode 2

^(b) Periode 3 baseline i hovedforsøg og baseline i forsøgsforlængelse

Effekt hos voksne

Resultaterne af hovedforsøg D2302, et stort 40-ugers, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret forsøg viste effekten af Ritalin Uno hos voksne patienter (18-60 år). Der blev observeret statistisk og klinisk signifikans for Ritalin Uno 40, 60 og 80 mg/dag i forhold til placebo for alle tre primære endepunkter. Resultaterne bekræftede et klinisk effektivt dosisinterval på 40-80 mg Ritalin Uno dagligt, målt ved ændringen fra baseline til afslutningen af uge 9, samlet score i behandlingsperioden med fast dosis i DSM-IV ADHD RS og SDS. Patienter i behandling med Ritalin Uno havde desuden en signifikant

lavere fejlrate i forhold til dem, der fik placebo i forsøgets 6-måneders periode med behandlingsophør. Patienter i behandling med placebo havde tre gange større risiko for behandlingssvigt i forhold til patienter i behandling med Ritalin Uno. Analysen af den centrale sekundære variabel (CGI-I-skala) og for de øvrige sekundære variable (CGI-S-skala, CAARS O:S og ASRS) viste signifikant større forbedring for alle tre dosisniveauer af Ritalin Uno sammenlignet med placebo i afslutningen af 9-ugers behandlingsperioden med fast dosis. Den kliniske signifikans af disse primære og sekundære effektresultater styrkes af den kendsgerning, at den statistisk signifikant bedre effekt af alle tre dosisniveauer af Ritalin Uno sammenlignet med placebo var konsekvent på tværs af læge-, observatør- og egenvurderingsskalaer. Den langsigtede effekt blev påvist under en 6-måneders dobbeltblind periode med behandlingsophør i forsøg D2302 og under yderligere 6 måneders åben behandling (forsøg D2302E1).

Sikkerhed hos voksne

Der blev ikke rapporteret uventede uønskede hændelser, og der fremkom ikke nye sikkerhedssignaler fra analysen af uønskede hændelser, uønskede hændelser, der førte til seponering, eller alvorlige uønskede hændelser. Overordnede set var sikkerhedsresultaterne fra de forsøg, der omfattede denne indsendelse i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for Ritalin Uno, Ritalin-tabletter og MPH.

I Ritalin Uno-hovedforsøg D2302 var forekomsten af uønskede hændelser generelt højere i Ritalin Uno-gruppen sammenlignet med placebo, hvilket var forventet på basis af den farmakologiske aktivitet for Ritalin Uno. Typerne af uønskede hændelser observeret i forsøget var at forvente for denne medicinklasse, og der var ingen tegn på toksicitet for noget organsystem.

Eftersom Ritalin Uno-forsøg D2302 og Focalin XR-forsøg E2302 inkluderede patienter med samme alder, og de to lægemidler har samme farmakologiske aktivitet, blev de uønskede hændelser fra begge forsøg sammenlignet (Focalin XR (d-isomer af MPH) er en kapsel med modificeret frigivelse en gang dagligt og er et Novartis-produkt, der er godkendt i USA og Schweiz til børn, unge og voksne med ADHD). Den samlede forekomst af uønskede hændelser i 40-ugers Ritalin Uno-forsøget (Ritalin Uno: 81,4% vs. placebo: 52,0%) var det samme som blev observeret i 5-ugers Focalin XR-forsøget (Focalin XR: 87,9% vs. placebo 67,9%). De almindeligt forekommende uønskede hændelser var de samme i begge forsøg. I Ritalin Uno-forsøg D2302 var den mest almindelige rapporterede uønskede hændelse nedsat appetit (26,2%) efterfulgt af hovedpine (25,6%), tør mund (20,4%), nasofaryngitis (17,6%), kvalme (13,4%) og søvnløshed (11,1%). I Focalin XR-forsøg E2302 var hovedpine (31,5%), nedsat appetit (23%), søvnløshed (16,4%), tør mund (15,8%) og nervøsitet (12,1%) de hyppigst rapporterede hændelser. Den samlede forekomst af alvorlige uønskede hændelser var lav og den samme i begge forsøg (Ritalin Uno: 1,3% vs. placebo: 1,5%; Focalin XR: 1,2% vs. placebo: 0%).

Resultaterne af sikkerhedsanalyserne fra 26-ugers Ritalin Uno-forsøgsforlængelse D2302E1 viste, at sikkerhedsprofilen for Ritalin Uno var den samme, som blev observeret i hovedforsøget (D2302). Der blev ikke observeret uventede alvorlige uønskede hændelser eller uventede uønskede hændelser i denne forsøgsforlængelse, og de hyppigst observerede uønskede hændelser var forventet og drevet af den farmakologiske aktivitet.

Der var ikke et konsekvent forhold mellem den gennemsnitlige daglige dosis Ritalin Uno og forekomsten af nye uønskede hændelser i forsøgsforlængelsen. Tilsvarende var de samlede forekomster af uønskede hændelser, der startede i periode 3 eller under forlængelsen sammenlignelige, uanset om patienterne fik Ritalin Uno eller placebo i periode 3 i hovedforsøget.

Den samlede forekomst af patienter med uønskede hændelser, der forekom under behandlingen med Ritalin Uno var sammenlignelig for forskellige perioder med maksimal kontinuerlig eksponering. Der blev observeret en tendens med, at flere patienter rapporterede uønskede hændelser ved længere varighed. Hyppigheden var højest med > 12 måneders eksponering sammenlignet med > 6 måneders eller ≤ 6 måneders eksponering. De observerede forekomster var ikke højere end den relative stigning i varigheden af eksponering, var ikke forbundet med de hyppigste hjerte-relaterede hændelser (takykardi eller hjertebanken) og kan forklares ved øget observation i den øgede varighed af sikkerhedsopfølgning.

Der blev ikke observeret nye eller uventede resultater for så vidt angår analyseresultater, vitale tegn eller EKG'er i hovedforsøg D2302, forsøgsforlængelse D2302E1 eller Focalin XR-forsøg E2302.

Overordnet set har sikkerhedsdataene fra Ritalin Uno-hovedforsøg D2302 og forsøgsforlængelse D2302E1 vist sig at være i overensstemmelse med Focalin XR-forsøg E2302 med voksne og de omfattende sikkerhedsdata fra 8 børne- og voksenforsøg beskrevet ovenfor.

Langsigtede sikkerhedsdata

Langsigtet kardiovaskulær sikkerhed

FDA/AHRQ/Vanderbilt University-forsøg

FDA/AHRQ/Vanderbilt University-forsøget ("A Multi-Center, Observational Cohort Study to Assess the Cardiovascular Risks of Medications Prescribed for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)" - (et multicenter-, observations-, kohorteforsøg med henblik på at vurdere de kardiovaskulære risici ved lægeordineret medicin mod ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)) var designet til at evaluere potentielle risici for alvorlige kardiovaskulære hændelser i forbindelse med medicin til behandling af ADHD hos børn og voksne.

Cooper et al 2011 rapporterede 1.200.438 børn og unge voksne, der dækkede 2.579.104 patientårs opfølgning, herunder 373.667 personårs aktuel brug af ADHD-medicin, hvor MPH udgjorde 51% af den aktuelle brug.

Habel et al 2011 rapporterede 105.359 patienter i alderen 25 til 64 år og inkluderede 806.182 personårs opfølgning.

De offentliggjorte resultater viser ikke en øget kardiovaskulær risiko forbundet med brugen af MPH til børn og unge og voksne patienter, der dækker op til 2.579.104 patientårs opfølgning.

Dette forsøg viser den bedst tilgængelige evidens vedrørende risikoen for alvorlige kardiovaskulære hændelser hos børn, unge og voksne patienter, der eksponeres for ADHD-medicin, inklusive MPH, i kraft af omfanget og det omfattende forsøgsdesign.

Langtidsvirkninger på psykiatriske resultater og kognition

Gennemgangen af Novartis' forsøg og offentliggjorte forsøg fra andre kilder viser ikke tegn på langsigtede uønskede hændelser på psykiatriske symptomer eller på kognition.

En epidemiologisk rapport (Pavesi M and Aponte Z, 2007), hvori psykiatriske hændelser blev gennemgået, blev indsendt og vurderet i henhold til artikel 31. Forfatterne konkluderede, at sammenligningen mellem antallet af hændelser rapporteret i Novartis' sikkerhedsdatabase og antallet af hændelser, der var forventet på baggrund af litteraturgennemgange og data fra andre medicinske databaser, ikke synes at antyde en relevant psykiatrisk risiko for brugere af Ritalin.

Relevante advarsler og forholdsregler vedrørende psykiatriske hændelser blev godkendt af CHMP i henhold til artikel 31 og er harmoniseret på tværs af alle produktresuméer for produkter i EU, der indeholder methylphenidat.

Langsigtede data for voksne med ADHD

Der er op til 66 ugers data tilgængelige med evidens, der understøtter behandlingen af voksne ADHD-patienter, som har brug for langsigtet behandling. Den langsigtede sikkerhedsprofil for Ritalin Uno i forsøgsforlængelsen om ADHD hos voksne (RIT124D2302E1) var overordnet set sammenlignelig med den sikkerhed, der blev observeret efter brug af Ritalin Uno på kort sigt til voksne og børn med ADHD samt for andre produkter i gruppen af CNS-stimulerende midler. Der blev ikke observeret nye eller uventede sikkerhedsproblemer i de 6 måneder i forsøgsforlængelsen. Den observerede hyppighed af uønskede hændelser efter behandling med Ritalin Uno var ventet og drevet af den farmakologiske aktivitet (Ritalin Uno SmPC 2015, Ginsberg et al 2014).

Ekspeditionspriser på Ritalin og Ritalin Uno

Dispenseringsform og styrke	Vnr.	Pakning	Pris i kr.	Pris DDD
Ritalin tabletter 10 mg	163089	30 stk.	136,75	13,68
Ritalin Uno kapsler med modificeret udløsning 10 mg	091345	30 stk.	360,45	36,05
Ritalin Uno kapsler med modificeret udløsning 20 mg	013068	30 stk.	637,70	31,89
Ritalin Uno kapsler med modificeret udløsning 30 mg	016727	30 stk.	765,95	25,53
Ritalin Uno kapsler med modificeret udløsning 40 mg	013079	30 stk.	972,20	24,31
Ritalin Uno kapsler med modificeret udløsning 60 mg	501364	30 stk.	1.370,70	22,85

Konklusion

Ritalin har været brugt i mere end 50 år til behandling af ADHD hos børn og unge. Medicinens effektivitet og gunstige risk/benefit-forhold til behandling af ADHD er således allerede fastslået.

Ritalin Uno har vist sig effektiv og sikker i alle faser af den kliniske udvikling og i forbindelse med mere end 10 års brug i klinisk praksis til behandling af ADHD hos børn og unge.

Resultaterne fra det kliniske program for ADHD hos voksne viser, at fordelene ved behandling med Ritalin Uno til voksne klart opvejer risici, og at Ritalin Uno er en effektiv, sikker og god behandling af voksne med ADHD.

De største fordele ved Ritalin i forhold til andre tilgængelige stimulerende behandlinger er en hurtig virkningsstart, og at der ikke er nogen form for kostinteraktion (Ritalin Uno).

På grund af MPHs forskellige egenskaber, bør de forskellige lægemidler efter Novartis Healthcare's vurdering ikke grupperes i hverken behandlingsvejledninger eller i tilskudssammenhæng.

På baggrund af ovennævnte anbefales det derfor, at Ritalin og Ritalin Uno tildeles generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud på det danske marked.

Referencer

Asherson P.: Clinical assessment and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2005, Jul;5(4), 525-39.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16026236>

Capacent: *Uddannelsesresultater og -mønstre for børn og unge med handicap*. 2009

http://uvm.dk/~media/UVM/Filer/Udd/Folke/Laaste%20mapper/PDF09/091215_udd_resultater_handicap_December_2009.ashx Cooper W et al. ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Young Adults. *N Engl Med*, 201;365:1896-1904

Christoffersen, Mogens Nygaard og Ida Hammen: ADHD-indsatser: En forskningsoversigt. SFI – Det nationale forskningscenter for velfærd, 2011

http://www.sfi.dk/Admin/Public/Download.aspx?file=Files%2FFiler%2FSFI%2FPdf%2FRapporter%2F2011%2F1114_ADHD_indsatser.pdf

Costing adult attention deficit hyperactivity disorder, udgivet af Rockwool Fondens Forskningsenhed.

Damm, Dorte og Per Hove Thomsen: *Børneliv i kaos: Om børn og unge med ADHD*. 2. udgave. Hans Reitzels Forlag, 2012. Køb bogen her http://adhd.dk/butik/visprodukt/?tt_products%5Bcat%5D=7&tt_products%5Bproduct%5D=131

Ginsberg Y et al. Long-Term (1 Year) Safety and Efficacy of Methylphenidate Modified-Release Long-Acting Formulation (MPH-LA) in Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A 26-Week, Flexible-Dose, Open-Label Extension to a 40-Week, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Core Study. *CNS Drugs* 2014 Oct;28(10):951-62

Habel et al. ADHD Medications and Risk of Serious Cardiovascular Events in Young and Middle-aged Adults. *JAMA*, 2011;306 (24): 2673-2683

Haessler F et al. A Pharmacokinetic Study of Two Modified-Release Methylphenidate Formulations Under Different Food Conditions in Healthy Volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2008;46(9):466-476.

Huss M et al. Methylphenidate Hydrochloride Modified-Release in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Adv Ther*, 2014;31(1):44-65 (1a).

Huss M et al. Open-Label Dose Optimization of Methylphenidate Modified Release Long Acting (MPH-LA): A Post Hoc Analysis of Real-Life Titration from a 40-Week Randomized Trial. Clin Drug Investig. Clin Drug Investig. 2014 Sep;34(9):639-49 (1b).

Lopez F et al. Comparative Efficacy of Two Once Daily Methylphenidate Formulations (Ritalin Uno and Concerta) and Placebo in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder Across the Schoolday. Pediatr Drugs, 2003;5(8):545-555.

Markowitz J et al. Pharmacokinetics of Methylphenidate After Oral Administration of Two Modified-Release Formulations in Healthy Adults. Clin Pharmacokinet, 2003;42(4):393-401.

Schulz E et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo/Active Controlled Crossover Evaluation of the Efficacy and Safety of Ritalin Uno in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Laboratory Classroom Setting. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 2010;20(5):377-385.

Silva R et al. Efficacy of two Long-Acting Methylphenidate Formulations in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Laboratory Classroom Setting. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 2005;15(4):637-654.

SmPC for Ritalin and Ritalin Uno, 2015.

Lægemiddelstyrelsen
Medicintilskudsnævnet
Axel Heides Plads 1
2300 S

Dato: 26. November 2015

Sendt per e-mail til *medicintilskudsnaevnet@dkma.dk*

Vedr.: Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod ADHD

GENERELLE BEMÆRKNINGER

Shire Danmark har med tilfredshed konstateret, at Medicintilskudsnævnet indleder en revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af ADHD.

Grundlag for revurderingen

Sundhedsstyrelsen har inden for det seneste 1½ år udgivet Nationale Kliniske Retningslinjer for behandling af ADHD hos såvel børn som voksne. [1] [2]

Disse retningslinjer kan med fordel danne udgangspunkt for Medicintilskudsnævnets vurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af ADHD.

Siden udarbejdelsen af de to Nationale Kliniske Retningslinjer har European Medicines Agency godkendt et nyt lægemiddel, Intuniv® (guanfacin), til behandling af ADHD hos børn og unge. [3]

Medicintilskudsnævnet bør inddrage relevant viden om Intuniv i overvejelserne i forbindelse med revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af ADHD hos børn og unge. Dokumentation for effekt og tolerabilitet af Intuniv er for nylig indsendt som separat information til Medicintilskudsnævnet i anden sammenhæng.

ADHD I SAMFUNDET

I de senere år er der fremkommet en række forskningsresultater, som påviser behovet for en aktiv indsats i behandlingen af ADHD.

I forbindelse med nærværende revurdering kan Medicintilskudsnævnet ved at sikre enkel og lige adgang til lægemidler til behandling af ADHD bidrage til at imødekomme dette tydelige behov for behandling af ADHD.

Omkostninger for samfundet

ADHD medfører store omkostninger for samfundet og betydelig belastning for patienter og pårørende.

I en nylig analyse foretaget af forskere fra Copenhagen Business School, Aarhus Universitetshospital og University of Nottingham for Rockwoolfondens forskningsenhed konkluderes det, at ADHD ubehandlet koster samfundet 2,8 mia. kroner om året svarende til en omkostning på knap kr. 150.000 per individ.

[4] Dette er prisen, når der ikke gøres noget ved lidelsen, beregnet for den gruppe, der er hårdt nok ramt til at lidelsen opdages. [4]

Lederen af undersøgelsen – professor Anders Sørensen udtaler, at

"Vores beregning gælder voksne med ADHD, der ikke er blevet behandlet for tilstanden som børn. Så den fortæller hvad den enkelte og samfundet taber, hvis man ikke formår at sætte ordentligt ind over for lidelsen tidligt." [4]

Dette er i sig selv mere end rigelig begrundelse for at sikre, at både børn og voksne har enkel adgang til relevant behandling.

Hovedpunkter fra Rockwool fondens rapport

Blandt de væsentligste argumenter for optimering af tidspunkt for diagnosticering og behandling anfører rapporten blandt andet følgende synspunkter:

ADHD stiller børn og pårørende dårligere allerede i barnealderen.

- Forældre med små børn med ADHD oplever mere stress og har dobbelt så høj skilsmisse hyppighed som baggrundsbefolkningen inden barnet fylder 8 år. [4]
- Når barnet når skolealderen uden diagnosticering udløser ubehandlet ADHD stor risiko for at udvikle en række sekundære negative følgevirkninger indenfor indlæring, manglende faglig udvikling og præstation og dårlige sociale relationer med både voksne og jævnaldrende. [4]
- Børn med ADHD er også i høj risiko for at udvikle misbrug, anti-social og kriminel adfærd samt personlige og arbejdsmæssige problemer, der kan vare ved gennem ungdomsårene og ind i voksenlivet. [4]

Rockwool fondens analyse viser også, at voksne med konstateret ADHD på en lang række områder er markant dårligere stillet end den øvrige del af befolkningen.

- Voksne med ADHD har markant ringere økonomiske forhold end en sammenlignelig befolkningsgruppe. Dette skyldes blandt andet at en større del af voksne med ADHD modtager overførselsindkomst, i det væsentligste forårsaget af den lave beskæftigelsesfrekvens blandt voksne med ADHD (33 % mod 67 % blandt andre i samme aldersgruppe). [4]
- Voksne med ADHD er markant mere syge både psykisk og somatisk end andre i samme aldersgruppe. Gruppen har eksempelvis gennemsnitligt 2,5 psykiske diagnoser sammenlignet med 0,3 psykisk diagnose per person i den øvrige del af befolkningen. Ligeledes har gruppen har et betydeligt større træk på det somatiske sundhedsvæsen i både kommuner og regioner. [4]
- Voksne med ADHD er betydeligt mere kriminelle, særligt hvad angår alvorlige forbrydelser, end den øvrige befolkning. [4]
- En voksen med ADHD har 5 gange større udgifter til medicin end den øvrige befolkning (kr. 10.000 vs. kr. 2.000), - et problem som accentueres af denne gruppes i forvejen ringe økonomiske situation. [4]

På et mere overordnet niveau viser Rockwoolfondens analyse, at ADHD hos voksne medfører betydelige omkostninger for samfundet. Dette beløb er særligt drevet af overførselsindkomster og sundhedsudgifter. På årsbasis udgør de samlede omkostninger ca. 2,8 mia. svarende til ca. 150.000 per person. [4]

Danske registerundersøgelser

Ud over Rockwool fondens analyse har *Dalsgaard et al* i en række nyligt publicerede danske registerundersøgelser påvist, at personer (børn, unge og voksne) med ADHD har en betydeligt højere mortalitetsrate end den øvrige befolkning, oftest forårsaget af ulykker. [5]

Undersøgelsen viste også, at mortaliteten var højere hos personer, som først var blevet diagnosticeret som voksne. [5]

Dalsgaard et al har i en registerundersøgelse omfattende flere end 700.000 børn desuden vist, at børn med ADHD har en betydeligt højere risiko (~29 %) for skader pga. ulykker og ligeledes en højere hyppighed af skadestuebesøg. [6] Undersøgelsen viste også, at farmakologisk behandling for ADHD reducerede risikoen for skader med op til 43 % og antallet af skadestuebesøg med op til 45 %. [6]

Forfatteren konkluderer, at såfremt de fundne data kan bekræftes af andre studier, så kan den store og højsignifikante beskyttende effekt have betydning ud over blot at reducere sygdomsbyrden og brug af sundhedsydelser; reduktion af risikoen kan måske også øge den forventede levetid i denne sårbare højrisiko gruppe af børn og unge. [6]

Det fremgår ligeledes af disse registerstudier, at behandlingsvalg er præget af stor tilfældighed afhængig af hvilken læge, barnet møder, og at denne tilfældighed har stor indflydelse på behandlingsresultat for det enkelte barn. [7]

Der er således et betydeligt samfundsmæssigt incitament til at sikre en bred, lige og ensartet adgang for både børn og voksne til relevant behandling for ADHD.

TILSKUDSSTATUS FOR LÆGEMIDLER TIL BEHANDLING AF ADHD

Shire opfatter igangsætningen af denne revurderingsproces, således at Lægemiddelstyrelsen vil overveje om lægemidler til behandling af ADHD skal have generelt tilskud fremfor som nu udelukkende at kunne få tilskud under enkelttilskudsordningen.

Tildeling af generelt tilskud til lægemidler mod ADHD kan medføre, at behandlingen af ADHD i Danmark bliver mere enkel for den behandlende læge.

Desuden vil det også være en betydelig lettelse for både patienten og de pårørende. Patientgruppen er blandt andet karakteriseret ved at have vanskeligt ved at overskue dagligdagens opgaver. Det vil derfor være en lettelse for patienten, hvis denne ikke længer ved indledning af behandling skal stilles over for ukendte udfordringer, som økonomisk usikkerhed om medicintilskud, og praktisk udfordring ved at skulle afvente godkendelse af individuel tilskudsansøgning.

Den eksisterende tilskudsstatus for lægemidler til behandling var velbegrundet ved implementeringen, da sygdomsenheden ADHD var betydeligt mindre veldefineret end den er i dag, lige som lægernes erfaring med sygdomsbehandlingen var begrænset.

Omfattende forskning og klinisk erfaring har gennem det seneste årti medført, at sygdomsenheden ADHD er særdeles velbeskrevet i litteraturen og de kliniske vejledninger.

Både diagnostik og behandling er klart defineret, og de behandlende læger har opnået betydelig erfaring med behandling af både børn, unge og voksne med ADHD.

Der er således etableret det fornødne faglige grundlag til, at lægemidler til behandling af ADHD overordnet set kan tildeles generelt tilskud.

Tilskudsstatus bør være i overensstemmelse med de Nationale Kliniske Retningslinjer

Tilskudsstatus bør være i overensstemmelse med de Nationale Kliniske Retningslinjer. Revurderingsprocessen bør dog også inddrage viden om ny lægemidler, eksempelvis Intuniv.

De nuværende kriterier for enkelttilskud understøtter ikke et behandlingsvalg i overensstemmelse med de Nationale Kliniske Retningslinjer for behandling af ADHD for såvel børn/unge som voksne, idet kriterierne definerer en enkelt præparatgruppe (methylphenidat) som førstevalg, mens øvrige præparater har status som andet valg, såfremt methylphenidat ikke bør/kan anvendes.

Dette er således ikke i overensstemmelse med konklusionerne i de Nationale Kliniske Retningslinjer, særligt klart udtrykt i retningslinjerne for børn/unge, hvor der ikke findes "klinisk relevante forskelle på effekten på kernesymptomer mellem methylphenidat, atomoxetin og lisdexamfetamin". [1] [2]

Ud fra en vurdering af effekt bør disse lægemidler således ligestilles i en tilskudssituation.

Eksisterende præparater bør ligestilles

De nuværende kriterier medfører implicit en skævvridning af mulighederne for at vælge den behandling som passer bedst til patienten bedst, idet kriterierne for tildeling af enkelttilskud til methylphenidat definerer dette præparat som førstevalgspræparat på trods af, at andre præparater (herunder Aduvanz) også har førstevalgsstatus i henhold til den godkendte indikation.

Endvidere medfører kriteriet om påvisning af effekt for fornyelse af tilskudsbevillingen en forskelsbehandling mellem de tilgængelige lægemidler.

Såfremt der ønskes øjeblikkelig iværksættelse af behandling, er udgiften uden tilskud til en lille pakning korttidsvirkende methylphenidat overkommelig for langt de fleste patienter, selv i denne udsatte gruppe.

Såfremt lægen finder behandling med andre præparater end methylphenidat indiceret skal patienten selv lægge et ganske betydeligt beløb ud på apoteket, hvis umiddelbar iværksættelse af behandling er påkrævet. Alternativt skal patienten afvente godkendelse af enkelttilskudsansøgningen, hvorved behandlingsstart udskydes.

De nuværende enkelttilskudskriterier har således en utilsigtet social slagside.

TILSKUDSSTATUS BØR UNDERSTØTTE INDIVIDUALISERET BEHANDLINGSVALG

Da patientgruppen er meget heterogen, bør tilskudssystemet understøtte muligheden for den behandlende læge uden administrative hindringer kan vælge netop den behandling, som er mest hensigtsmæssig for den enkelte patient.

Generelle kriterier for valg af præparat

Effekt og tolerabilitet er naturligvis meget væsentlige elementer i vurderingen af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af ADHD, og er den primære beslutningsparameter for valg af behandling.

En række evidensbaserede nationale og internationale guidelines, herunder de Nationale Kliniske Retningslinjer, anerkender, at hver enkelt patient er unik, og at behandlingsstrategi bør tilpasses den enkelte patients situation. [1] [2]

I de Nationale Kliniske Retningslinjer for voksne er der bl.a. anført følgende overvejelser: [1] [2]

Ved valg af præparat skal der altid tages hensyn til eventuel psykiatrisk komorbiditet og kontraindikationer, for eksempel misbrugspotentiale samt eksisterende hjertekarsygdom eller risikofaktorer herfor. Hvis det besluttet at påbegynde medikamentel behandling for ADHD, bør der foretages hjertestetoskopi og elektrokardiogram, ligesom vægt, blodtryk og puls skal måles ved baseline og regelmæssigt under behandlingen.

Ved iværksættelse af farmakologisk behandling for ADHD bør det overvejes at behandle et eksisterende misbrug samtidig. Behandlingen skal nøje følges af hensyn til risiko for udvikling af misbrug af centralstimulerende midler.

Ved valg af præparat bør der tages hensyn til præparatets bivirkningsprofil og kinetik, fx tid til indsættende effekt og varighed af effekt. Patienten bør som udgangspunkt sikres behandlingseffekt al sin vågne tid.

Der kan være uforudsigelige forskelle mellem enkelte patienters respons på de specifikke præparater, og den optimale dosis varierer fra patient til patient, hvorfor patient og behandler bør samarbejde om at finde den rette dosering.

Andre relevante overvejelser

Ud over de ovennævnte overvejelser kan en række andre elementer med fordel inddrages i evalueringen eksempelvis individuelt patient respons, komorbiditet, kontraindikationer, bivirkningsprofil, dosering og administrationsmåder, misbrugsrisiko samt adhærence og compliance.

Patienter har individuelt respons på forskellige præparater

Det er velkendt i klinisk praksis, at patienter med ADHD kan respondere forskelligt på forskellige præparatgrupper.

Ramtvædt et al gennemførte et randomiseret cross-over studie, hvor effekten af hhv. methylphenidat og dexamfetamin undersøgtes hos børn i alderen 9-14 år. [8]

For både methylphenidat og dexamfetamin var responsraten 72 % i første fase. Efter overkrydsning responderede nogle af de patienter, som ikke havde responderet på den første behandling. Dette bragte den samlede responsrate op på 92 %, idet 39 % af patienterne kun responderede på det ene af præparaterne. [8]

Forskelle i anvendelse ved komorbiditet, kontraindikationer og bivirkningsprofil

De tilgængelige lægemidler til behandling af ADHD har forskellige profiler hvad angår anvendelse hos forskellige patientgrupper.

Patienter med eksempelvis kardiovaskulære risikofaktorer, forud eksisterende psykiske lidelser og hos patienter med tics og Tourettes sygdom m.fl. skal behandles med kan med fordel behandles med andet end stimulantia. [9]

Patienter med behov for dækning hele døgnet kan med fordel behandles med lægemidler med 24 timers effekt varighed. Nogle lægemidler kan kun tages om morgenen, mens andre mere fleksibelt kan tages enten morgen eller aften. [9]

Tid til indsættende effekt

Ved valg af behandling bør tid til effekt også indgå som en parameter. Blandt de tilgængelige lægemidler varierer denne tid fra stort set umiddelbart (methylphenidat), over få uger (lisdexamfetamin og guanfacin) til 3-8 uger (atomoxetin). [3] [9] [10] [11]

Langtidsvirkende præparater har flere fordele

Langtidsvirkende præparater er i en række studier vist at medføre bedre compliance/adherence, og foretrækkes af flertallet af patienter. [12] [13] [14]

Specielt for børn og unge kan engangsdosering frem for flergangsdosering være mere hensigtsmæssig af flere årsager.

Langtidsvirkende lægemidler tilbyder fordelen med ikke at skulle tages i løbet af skoledagen, hvilket mindsker stigmatisering af patienten og de logistiske problemer med opbevaring og administration af medicin i en skolemæssig sammenhæng. [14]

Langtidsvirkende præparater medfører desuden øget compliance, og en mere ensartet og vedvarende symptomdækning hen over dagen end korttidsvirkende formuleringer. [14] Desuden foretrækkes engangsdosering af forældrene til børn med ADHD. [15]

Risiko for misbrug

De Nationale Kliniske Retningslinjer understreger behovet for en vurdering af misbrugspotentialet hos den enkelte patient i forbindelse med valget af præparat. [1] [2]

Hvis behandling med stimulerende lægemidler er foretrukket er det værd at bemærke, at lisdexamfetamin på grund af den langsomme aktivering i blodbanen har et lavt misbrugspotentiale. [9]

Ved risiko for misbrug kan der med fordel vælges et ikke-stimulerende præparat, eksempelvis Intuniv (guanfacin), som ikke har misbrugspotentiale. [3]

UDGIFTER TIL BEHANDLING

En vurdering af tilskudsstatus for enhver lægemiddelgruppe inddrager naturligt en vurdering af pris i forhold til værdi.

Det er i den sammenhæng af stor betydning, at Medicintilskudsnævnet ikke blot isoleret ser på pris per DDD, men også indhenter viden om de i klinisk praksis reelt anvendte doser.

Da medicin til behandling af ADHD som udgangspunkt blev godkendt til brug hos børn er DDD også fastlagt ud fra dette. DDD for de forskellige lægemidler til behandling af ADHD er ikke blevet ændret efter at flere af disse lægemidler også er blevet godkendt til brug hos voksne.

For lægemidler til behandling af ADHD er det velkendt, at visse lægemidler anvendes i højere doser end DDD. Eksempelvis anfører pro.medicin.dk, at vedligeholdelsesdosis for methylphenidat kan være op til 150 mg per dag hos voksne trods af, at den af Lægemiddelstyrelsen godkendte maximale dosis er 80 mg og den officielle WHO DDD er 30 mg. [9] [16] [10]

En sådan anvendelse af højere doser kan derfor medføre, at et lægemiddel med et på papiret rimeligt forhold mellem pris per DDD og effekt ikke nødvendigvis er omkostningseffektivt, når beregningen foretages på basis af de i klinisk praksis reelt anvendte doser.

Det anbefales derfor at sikre, at beregning af den reelle udgift ved behandling med de tilgængelige lægemidler inddrager en vurdering af udgiften relateret til den reelt anvendte dosis og ikke blot den officielle DDD.

SAMMENFATNING

Med baggrund i ovenstående anbefales Medicintilskudsnævnet at definere tilskudsstatus for lægemidler til behandling af ADHD således at

- der sikres tilstrækkelige valgmuligheder til at hver enkelt patients individuelle behandlingsbehov i denne heterogene patientgruppe tilgodeses
- der sikres tilskud til behandling som bedst muligt understøtter compliance og adhærens i denne patientgruppe
- det sikres, at der ikke påføres den enkelte patient unødige økonomiske udgifter ved indledning af behandling
- der ikke pålægges den behandlende læge unødige administrative hindringer for at kunne optimere behandlingsvalget

Disse mål opnås efter vor opfattelse bedst ved, at der tildeles generelt tilskud til alle tilgængelige præparater.

Med venlig hilsen

Shire



Susanne Fagerstedt Bühler

E-mail: sbuehler-c@shire.com

Phone: +46 8 544 964 02/+46 730 841 401

BIBLIOGRAFI

- [1] Sundhedsstyrelsen, »National klinisk retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge,« Sundhedsstyrelsen, 2014.
- [2] Sundhedsstyrelsen, »National klinisk retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge,« Sundhedsstyrelsen, 2015.
- [3] European Medicines Agency, »Intuniv (guanfacin) Summary of Product Characteristics,« 2015.
- [4] Rockwool fondens forskningsenhed, »ADHD koster ubehandlet knap 3 mia. om året,« Rockwoolfonden, 2014.
- [5] S. Dalsgaard, S. D. Østergaard, J. F. Leckman, P. B. Mortensen og M. G. Pedersen, »Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet*. 2015 May 30;385(9983):2190-6.
- [6] S. Dalsgaard, J. F. Leckman, P. B. Mortensen, H. S. Nielsen og M. Simonsen, »Effect of drugs on the risk of injuries in children with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective cohort study«. *Lancet Psychiatry*. 2015 Aug;2(8):702-9.
- [7] S. Dalsgaard, H. S. Nielsen og M. Simonsen, »Consequences of ADHD medication use for children's outcomes.« *J Health Econ*. 2014 Sep;37:137-51.
- [8] B. E. Ramtvedt, E. Roinas, H. S. Aabech og K. S. Sundet, »Clinical gains from including both dextroamphetamine and methylphenidate in stimulant trials.« *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2013;23(9):597-604.
- [9] pro.medicin.dk, »pro.medicin.dk,« [Online]. Available: <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/grupper/317916>. [Senest hentet eller vist den 23 October 2015].
- [10] Sundhedsstyrelsen, »Ritalin Uno Produktresumé,« 20 marts 2015.
- [11] R. W. Dittmann, E. Cardo, P. Nagy, C. S. Anderson, R. Bloomfield, B. Caballero, N. Higgins, P. Hodgkins, A. Lyne, R. Civil og D. Coghill, »Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate and Atomoxetine in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a Head-to-Head Randomized, Double-Blind, Phase IIIb study«. *CNS Drugs*. 2013 Dec;27(12):1081-92.
- [12] J. A. Ramos-Quiroga, R. Bosch og X. Castells, »Effect of switching drug formulations from immediate-release to extended-release OROS methylphenidate?: a chart review of Spanish adults with attention-deficit hyperactivity disorder.« *CNS Drugs* 2008; 22(7): 603-611.
- [13] M. B. Lensing, P. Zeiner, L. Sandvik og S. Opjordsmoen, »Four-year outcome in psychopharmacologically treated adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a questionnaire survey«. *J Clin Psychiatry* 2013; 74(1): e87-e93..
- [14] P. Hodgkins, M. Shaw, D. Coghill og L. Hechtman, »Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options«. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 21(9): 477-492.
- [15] A. Lloyd, P. Hodgkins, S. Dewilde, R. Sasane og S. Falconer, »Methylphenidate delivery mechanisms for the treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: heterogeneity in parent preferences«. *Int J Technol Assess Health Care*. 27(3): 215-223.
- [16] WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology, »ATC/DDD Index,« [Online]. Available: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. [Senest hentet eller vist den 23 October 2015].

Background information for
Elvanse® (lisdexamfetamine) and Aduvanz® (lisdexamfetamine)

Reassessment of the reimbursement status for medicines for the
treatment of ADHD.

Susanne Fagerstedt Bühler

E-mail: sbuehler-c@shire.com

Phone: +46 8 544 964 02/+46 730 841 401

Charlotte Bruno-Johansen

E-mail: cjohansen@shire.com

Phone: +45 4030 0550

Shire

Svärdvägen 11 D

182 33 Stockholm

Sweden

27. November 2015

List of contents

Introduction	1
General information	1
• Indication	1
• Dosage and administration	1
• Lisdexamfetamine is a pro-drug with a favourable profile	2
• Pharmacological differences between amphetamines and methylphenidate	2
Dopamine and noradrenaline transport	2
Mode of action for methylphenidate	2
Mode of action for amphetamines	3
Clinical data in children and adolescents – Efficacy	3
• LDX compared to placebo	3
• LDX compared to Concerta (OROS MPH)	3
• LDX vs. atomoxetine in patients with inadequate response to MPH	4
• Long term efficacy	4
• Withdrawal study	4
• Analysis of pre-treated compared to naïve patients	4
• Functional outcomes in an educational setting improved up to 13 hours	4
• Quality of life	5
• Dose finding studies	5
• Studies in special child/adolescent patient groups or conditions	5
Effect on sleep	5
Emotional lability	5
• Compliance	5
Clinical data in adults - Efficacy	5
Efficacy versus placebo	6
Efficacy for up to 14 hours in a workplace setting	6
Long term safety and efficacy	6
Withdrawal study	6
LDX in European adults – a bridging study	7
• Studies in special adult patient groups or conditions	7
Effect on sleep	7
Effect on executive function deficits	7
Effect in patients with bipolar disorder	7
• Adherence/Compliance	7
Safety and tolerability	7
• General profile	7
• Safety and tolerability in children and adolescents	8
Compared to ATX	8

Compared to MPH	8
Long term safety	8
• Safety and tolerability in Adults	8
• Limited risk for abuse	9
Summary	9
References	11

Abbreviations

ADHD	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder
AE	Adverse event
CGI-I	Clinical Global Impressions-Improvement
CGI-S	Clinical Global Impressions-Severity
CPRS-R	Conners' Parent Rating Scale-Revised
CTRS-R	Conners' Teacher Rating Scale-Revised
DSM-IV	Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th Edition, Text Revision
MPH	Methylphenidate
OROS-MPH	Osmotic-Release Oral System
PERMP	Permanent Product Measure of Performance
RWP	Randomized Withdrawal phase
SKAMP-A	Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham Rating Scale-Attention Scale
SKAMP-D	Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham Rating Scale-Depotment Scale
SmPC	Summary of Product Characteristics
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events
WFIRS-P	Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent
LDX	Lisdexamfetamine
PFC	Pre frontal cortex
VMAT	Vesicular Monoamine Transporter
DAT	Dopamine Transporter
NET	Noradrenaline Transporter
ATX	Atomoxetine
CSHQ	Child's Sleep Habits Questionnaire
NAASO	Number of Awakenings After Sleep Onset
MSQ	Medication Satisfaction Questionnaire
BRIEF	Behaviour Inventory of Executive Function
BADDS	Brown Attention-Deficit Disorder Scale
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

INTRODUCTION

Lisdexamfetamine (LDX) is available for the treatment of ADHD under the brand name of Elvanse for children and adolescents and under the brand name Aduvanz for treatment of adults with ADHD.^{1,2}

LDX was first introduced in 2007 (USA) and to date safety and efficacy experience from more than 4.4 million patient years of treatment is available.³

LDX is a therapeutically inactive prodrug which after ingestion is converted into active d-amphetamine via an enzymatic process in the cytosol of erythrocytes.^{1,2}

LDX is the only stimulant with a long-acting prodrug formulation. This formulation provides stability in the pharmacokinetic profile with low inter- and intra-patient variability. In addition the special prodrug formulation ensures that LDX is not pH dependent, and can be taken with or without food.^{1,2,4}

Due to the prodrug formulation and other pharmacological and pharmacokinetic properties, the risk of abuse is lower than for other stimulants.⁵⁻⁷

Clinical efficacy has been demonstrated in children and adolescents at least in 13h and in adults at least in 14h.^{8,9}

In children and adolescents long term efficacy has been shown in studies for up to two years.¹⁰⁻¹²

In adults LDX is shown to have superior effect compared to placebo with long term data for up to one year of treatment.¹³⁻¹⁵

LDX has a well-documented safety and tolerability profile in children, adolescents and adults with a low risk for abuse.^{1,7,16,17}

GENERAL INFORMATION

Indication

In children LDX (Elvanse) is indicated as part of a comprehensive treatment programme for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children aged 6 years and over when response to previous methylphenidate treatment is considered clinically inadequate.¹

In adults LDX (Aduvanz) is indicated as part of a comprehensive treatment programme for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD).²

LDX can therefore be used as first choice for treatment of adults with ADHD *without* a requirement for prior treatment with methylphenidate.²

Dosage and administration

LDX is available in three strengths (30 mg, 50 mg, and 70 mg). Due to the prodrug formulation the actual delivered amount of drug is 8.9 mg, 14.8 mg and 20.8 mg dexamphetamine respectively.^{1,2}

Dosage is defined according to the needs and response of the individual patient and treatment should be at the lowest effective dosage. Daily dosage may be adjusted at approximately weekly intervals.^{1,2}

The recommended starting dose for all patients (children, adolescents and adults) is 30 mg in the morning, and the maximum recommended dose is 70 mg per day.^{1,2}

Additional strengths (20, 40 and 60mg) of Elvanse have been approved by the regulatory authorities and will be available in the pharmacies in near future.¹⁸ These strengths will allow for an even more individualized titration for the benefit of the patient.

LDX capsules may be taken whole, sprinkled on small amounts of soft food such as yoghurt, or the capsule may be opened and the entire contents dissolved in a glass of water.^{1,2}

Lisdexamfetamine is a pro-drug with a favourable profile

In LDX, the *d*-amphetamine is covalently bound to the essential amino acid *l*-lysine. This chemical bond renders the amphetamine component therapeutically inactive.

After oral administration, only a small amount of LDX is converted to *d*-amphetamine in the intestine, whilst the majority of LDX is absorbed in the small intestine. After absorption LDX is converted to the active moiety *d*-amphetamine and the inactive amino acid *l*-lysine via an enzymatic process in the cytosol of erythrocytes.^{1,2,19}

When administered in therapeutic and supra-therapeutic doses there is no enzyme saturation, and the total inter- and intra-subject variability of pharmacokinetic parameters is low, thereby providing a predictable and reliable delivery not only across individuals, but also within individual patients.⁴

In contrast to other stimulants the pharmacokinetic profile is not pH-dependent, is not dependent on the route of administration, is similar for fasted and fed states, and is independent of encapsulation (can be taken as capsule or dissolved in water).^{1,2,4,20}

The different pharmacological profile of LDX is also suggested to be the reason for the very low potential of LDX for abuse, which is described more in detail in the section on safety and tolerability.

Pharmacological differences between amphetamines and methylphenidate

Even though the mechanisms of action for amphetamines and methylphenidate overlap, there are distinct differences that should be taken into account when choosing treatment options.²¹

The clinical consequences of this have been described by amongst others *Ramtvedt et al*, *Heal et al*, *Hodgkins et al* and *Faraone and Buitelaar*.²¹⁻²⁴

In the *Ramtvedt* cross-over study it was shown that the response for methylphenidate and dexamfetamine was 72 % for each of the drugs during the first phase. However after the cross-over some patients who had not had a response to the first drug had a response to the second drug thereby increasing the response rate to 92%.²³

Dopamine and noradrenaline transport

Methylphenidate and amphetamines exert their effect through the dopamine and noradrenaline system. The metabolism of dopamine and noradrenaline is tightly regulated to ensure that only the proper amount of neurotransmitter is available for secretion.

The intracellular pools of dopamine and noradrenaline are maintained in storage vesicles. Dopamine and noradrenaline are packaged into these vesicles by vesicular monoamine transporter (VMAT). Release of dopamine and noradrenaline into the synapse is mediated by these vesicles.^{25,26}

Extracellular dopamine and noradrenaline are transported back into the cell by specific dopamine and noradrenaline transporters (DAT and NET). Clearance of dopamine and noradrenaline from the synapse via reuptake prevents excess dopamine and noradrenaline from accumulating in the synapse, thereby maintaining the appropriate level of dopamine and noradrenaline in the synapse.²⁷⁻²⁹

Influencing the level of dopamine and noradrenaline in the synapses can thus be done through two separate mechanisms, a) the extracellular dopamine and noradrenaline transporters (DAT/NET) and b) the intracellular vesicular monoamine transporter (VMAT).

Mode of action for methylphenidate

Methylphenidate, which is a dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor, exerts its effect by mechanism a), inhibiting the extracellular transporters (DAT/NET), thereby preventing dopamine and noradrenaline from being transported back into the neuron. In this way treatment with methylphenidate increases the amount of both dopamine and noradrenaline in the synapse.³⁰⁻³⁴

Mode of action for amphetamines

In contrast to methylphenidate, amphetamine exerts its effect through both the mechanisms described.

Amphetamine is not an inhibitor, but competes with dopamine and noradrenaline for binding sites on the reuptake transporters (DAT/NET), thereby reducing reuptake of dopamine and noradrenaline.³⁵⁻³⁷

Following uptake of amphetamine into the presynaptic neuron by the dopamine and noradrenaline transporters, amphetamine competes with dopamine and noradrenaline for transport into vesicles by vesicular monoamine transporter (VMAT), which results in a redistribution of dopamine and noradrenaline from the vesicles into the neuron and further into the synapse.^{38,39}

Thus is important difference between the mode of action of methylphenidate and amphetamines which may be of clinical importance.²²⁻²⁴

CLINICAL DATA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS – EFFICACY

In children and adolescents LDX has been studied in phase IIb/III in more than 10 safety and efficacy studies. The program included placebo controlled studies, as well as comparisons to OROS-MPH and to atomoxetine.

LDX compared to placebo

In addition to the previously mentioned studies including placebo arms, the effect and tolerability of LDX compared to placebo has been investigated in children (study **NRP104.301**), and in adolescents (**SPD489-305**).^{40,41}

Across these studies change LDX was associated with a statistically significant improvement in ADHD symptoms from baseline compared to placebo measured with the ADHD-RS-IV total score. Similar improvements were seen in the secondary endpoints (e.g. CPRS-R, CGI-I, WFIRS-P).^{40,41}

LDX compared to Concerta (OROS MPH)

In study **489-325** (Coghill 2013) the efficacy and safety of (LDX) compared with placebo in children and adolescents with ADHD was evaluated. Concerta (OROS-MPH) was included as an *active reference arm*.⁴²

The LS mean changes in ADHD-RS-IV total score from baseline to endpoint were greater for LDX (-24.3 ±1.2) and OROS-MPH (-18.7 ±1.1) than for placebo (-5.7 ±1.1).

Effect sizes based on the difference (active drug minus placebo) in LS mean change in ADHD-RS-IV total score from baseline to endpoint were 1.80 and 1.26 for LDX and OROS-MPH, respectively, which in a post hoc statistical analysis was shown to be statistically different.^{12,42}

Two recent placebo-controlled head to head studies (**SPD489-405/406**) (Newcorn 2015) compared LDX with OROS-MPH (Concerta) in adolescents (N=459 and 547) with ADHD and confirmed the findings in the above mentioned post hoc analysis.⁴³

In both studies, LDX and OROS-MPH were statistically superior to placebo.

The effect size measured as Least squares (LS) mean ±SEM changes from baseline in ADHD-RS-IV total scores in studies 1 and 2 were, respectively: placebo, -13.4±1.19 and -17.0±1.03; LDX, -25.6±0.82 and -25.4±0.74; OROS-MPH, -23.5±0.80 and -22.1±0.73.⁴³

In both studies, LDX and OROS-MPH were statistically superior to placebo (placebo-adjusted LS mean ±SEM differences for studies 1 and 2 were, respectively: LDX, -12.2±1.45 and -8.5±1.27; OROS-MPH, -10.1±1.43 and -5.1±1.27; all $p < 0.0001$).⁴³

The difference (LDX minus OROS-MPH) in LS mean ±SEM change was statistically significant in the forced-dose, study 2 (-3.4±1.04; $p = 0.0013$) but not the flexible-dose, study 1 (-2.1±1.15; $p = 0.0717$).⁴³

Some limitations in the study design may explain the different outcome between the two studies. The 406 study was performed in the EU, while the 405 study was conducted in the USA. The US based study only included adolescents, and included more patients with inattentive subtype. In addition the mean dosages used were much higher than EU-approved dosages for OROS-MPH, and were higher than dosages used in study 325 (see below). All patients were treatment naïve in studies 405/406 in contrast to study 325.^{42,43}

LDX vs. atomoxetine in patients with inadequate response to MPH

Study SPD489-317 (*Dittmann et al, 2013 and 2014*) was a 12-week randomized study of LDX compared to atomoxetine in children and adolescents with inadequate response to MPH.^{44,45}

LDX was significantly more effective than ATX as median time to first response (primary endpoint measured by CGI-I) was 12.0 days for LDX and 21.0 days for ATX ($p=0.001$). Similar significant differences in favour of LDX was seen in ADHD-RS-IV total score, inattentiveness subscale score and the hyperactivity/impulsivity subscale score (secondary endpoints). Additional analysis showed that LDX had significantly higher treatment response rates than atomoxetine across seven predefined response and sustained response criteria.^{44,45}

Long term efficacy

Long term efficacy has been investigated in children in study NRP104.302 and in adolescents in study SPD489-306, SPD 489-326 for up to 52 weeks and SPD489-404 for up to two years.^{10-12,46}

The results from these long-term trials demonstrated statistically significant differences for LDX compared to placebo with regards to maintenance of efficacy in children and adolescents. In addition there were statistically significant differences between LDX and placebo in maintenance of improved functioning, and LDX treatment was associated with statistically significant improvements in HRQoL compared to placebo.¹⁰⁻¹²

In an analysis of persistence (discontinuation rate), children and adolescents, LDX patients had a significantly lower discontinuation rate compared to other treatment groups (range hazard ratios [HRs]; 1.04–2.26; all $p<0.05$), except when compared to treatment-naïve patients on ATX and OROS MPH, where no statistically significant differences were found and where LDX had a higher risk of discontinuation, respectively.⁴⁷

Withdrawal study

Study 326 (*Coghill 2014*) was an extension study of which after consultation with the European Medicines Agency was amended to include a fixed-dose 6 months open label period followed by a double-blind, two-arm, parallel group, placebo-controlled 6-week randomized withdrawal period (RWP).¹²

During the RWP (LDX, $n=78$; placebo, $n=79$), significantly fewer patients receiving LDX met treatment failure criteria (15.8%) compared with those receiving placebo (67.5%; difference= -51.7%; 95% confidence interval = -65.0, -38.5; $p < 0.001$).¹²

Analysis of pre-treated compared to naïve patients

Based in data from several of the phase III studies, post hoc analyses were performed on the effect of LDX in children/adolescents based on treatment prior to study inclusion. The overall conclusion is that the effect of LDX is similar in pre-treated and treatment naïve patients respectively.⁴⁸⁻⁵¹

Functional outcomes in an educational setting improved up to 13 hours

Two analogue-classroom studies were conducted in children (NRP104.201 (Biedermann 2007a (Biol Psych)) and adolescents (SPD489-311 (Wigal 09)), investigating the effect of LDX on functioning of children in an educational setting.^{8,52}

In both studies significant improvement in SKAMP-A and D was seen for up to 12 and 13 hours respectively.^{8,52}

Quality of life

In studies SPD-489-325 and SPD489-326 LDX showed significantly better effect on Quality of Life as measured by CHIP-CE compared to placebo.^{53,54}

Dose finding studies

In study SPD489-310 LDX doses of 20, 30, 40, 50, 60, and 70 mg were evaluated. All doses improved ADHD-RS-IV significantly as compared to placebo.⁵⁵

Studies in special child/adolescent patient groups or conditions

Effect on sleep

Giblin et al investigated the potential effects of LDX on subjective (CSHQ questionnaire) and objective (polysomnography, actigraphy) sleep characteristics in children aged 6-12.⁵⁶

At endpoint there was a non-significant increase in Latency to persistent sleep (LPS) in the LDX-treated group. Number of awakenings (NAASO) was significantly decreased in the LDX-treated group when compared to baseline. Treatment with LDX resulted in a higher sleep efficiency compared to placebo measured with actigraphy.⁵⁶

The authors conclude that treatment with LDX impose little if any effect on sleep in children with ADHD.⁵⁶

Emotional liability

In a post hoc analysis of study (study NRP104.301) *Childress et al* found that emotional liability and ADHD symptoms improved with LDX regardless of baseline emotional liability symptom severity.⁵⁷

Compliance

In a retrospective analysis of adherence based on US prescription data in children and adolescents, LDX patients were more likely to be adherent compared to patients in other treatment groups, except in treatment-naïve patients where LDX patients had a similar likelihood ($p=0.6925$) and were less likely ($p=0.0004$) to be adherent compared to ATX and OROS MPH patients, respectively.⁵⁸

In an analysis of persistence (discontinuation rate), children and adolescents, LDX patients had a significantly lower discontinuation rate compared to other treatment groups (range hazard ratios [HRs]; 1.04–2.26; all $p<0.05$), except when compared to treatment-naïve patients on ATX and OROS MPH, where no statistically significant differences were found and where LDX had a higher risk of discontinuation, respectively.⁴⁷

These data are in line with a retrospective database analysis by *Hodgkins et al*, showing that patients on LDX had lower daily consumption and longer persistence than other treatments groups.²¹

CLINICAL DATA IN ADULTS - EFFICACY

The adult clinical trial program is US-based and includes three key pivotal studies, a Phase III clinical trial (study NRP104.303), a Phase III open label extension study of NRP104.303 (study NRP104.304), a Phase IV maintenance of efficacy study (SPD489-401) and a simulated work place study (SPD489-316) as listed below.

Author [study #]	Efficacy measure	Comparator	Treatment duration	# patients
Adler 2008 [NRP104.303]	ADHD-RS total score	Placebo	4 weeks	N=420

Weisler 2009 [NRP104.304]	ADHD-RS total score/Safety	None –open label	12 months	N=349
Brams 2012 [SPD489-401]	ADHD-RS total score	Placebo	9 weeks	N=116
Fridman 2015 [SPD 489.534]	ADHD-RS total score	Meta-analysis – Bridging study	n/a	n/a

As these data all originate from the US, a bridging study (SPD 489.534) was performed to document the applicability of US data in a European population.

Efficacy versus placebo

The objective of **study NRP104.303** (*Adler et al*) was to determine the efficacy of LDX 30, 50 and 70 mg compared to placebo as measured by the ADHD-RS total score with adult prompts.¹³

Mean changes in ADHD-RS total score with adult prompts were statistically and clinically superior to placebo for all time points beginning at week 1 for LDX ($p < 0.0001$).¹³

Improvement in ADHD symptomatology was observed using CGI-I with statistically significant lower scores observed for all doses of LDX by treatment week and endpoint when compared with placebo (all doses and time points: $p \leq 0.0003$).¹³

Efficacy for up to 14 hours in a workplace setting

A simulated adult workplace setting study (SPD489-316; Wigal 2010) was conducted investigating the effect of LDX on functioning of adults in a workplace setting.⁹

LDX significantly improved PERMP scores vs placebo and maintained improvement throughout the day from the first (2 hours) to last (14 hours) post dose time point vs placebo in adults with ADHD.⁹

Long term safety and efficacy

The objective of **study NRP104.304** (*Weisler et al*) was to evaluate the long-term safety and efficacy of LDX in adults with ADHD as measured by the change in ADHD-RS total score from baseline at up to 1 year. NRP104.304 was a follow-on study from the NRP104.303 study.¹⁴

Efficacy was maintained for up to 12 months as a statistically significant change from baseline in ADHD-RS total score was observed at every time point when compared to baseline ($p < 0.0001$).¹⁴

The mean (SD) change in ADHD-RS total score was -24.8 (11.7) ($P < .0001$), corresponding to a 60.7% (26.3) ($P < .0001$) mean (SD) relative improvement from baseline. This mean improvement in ADHD-RS total score was 62.1% and 55.3% in patients who had previously received and did not receive LDX.¹⁴

Withdrawal study

Study SPD489-401 (*Brams et al*) was a double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal safety and efficacy study in adults (18-55 years) with a primary efficacy outcome being the proportion of treatment failures that accrued among patients at endpoint.¹⁵

At endpoint 8.9% of patients randomized to LDX and 75% of patients randomized to placebo experienced treatment failure ($p < 0.0001$).¹⁵

Most patients who met the criteria for symptom relapse did so within the first two weeks of the double-blind withdrawal period. For patients treated with placebo, failure occurred in 43.3% of patients at visit 4 compared to only 7.1% in the LDX treatment group ($p < 0.0001$).¹⁵

Patients in the LDX group had higher improvement scores in ADHD symptom severity based on the CGI-S compared to placebo, at all time-points.¹⁵

In the medication satisfaction questionnaire (MSQ), 95% of patients receiving LDX were either very satisfied or moderately satisfied with LDX; found LDX to be much better or better than their previous ADHD treatment; and would absolutely or probably continue to use LDX.¹⁵

LDX in European adults – a bridging study

Study SPD 489.534 (*Fridman et al*) was a meta-analysis of 23 clinical studies with the objective of establishing the effect of LDX in European adult patients as no clinical trials in European adults have been performed to date.⁵⁹

In the review the efficacy parameters analysed were (a) ADHD-RS IV, (b) CAARS, (c) AISRS to the extent available.⁵⁹

There were no differences in patient population demographics between the EU and US studies in mean age, gender, ADHD subtypes, prior treatment, ADHD duration and baseline scores (children/adolescent and adult studies examined separately).⁵⁹

The overall effect size for LDX in European adults was 1.070. LDX had an adjusted 0.442 ($p=0.005$) increased effect size over OROS-MPH and 0.454 ($p=0.002$) increased effect size over ATX. ATX had an adjusted 0.012 ($p=0.911$) non-significant decrease in effect size over OROS-MPH. The effect size of drug on adults was lower by 0.339 ($p=0.005$) compared to children/adolescents.⁵⁹

This study forms the basis for the European approval of LDX in adults based on US data.

Studies in special adult patient groups or conditions

Effect on sleep

Evaluation of LDX on sleep in adults with ADHD showed significantly improved daytime functioning. For most subjects, LDX was not associated with an overall worsening of sleep quality.⁶⁰

Effect on executive function deficits

In two LDX studies in adults with ADHD and clinically significant executive function deficits, LDX was associated with significant improvements in executive function (BRIEF, BADDS).^{61,62}

Effect in patients with bipolar disorder

In adults with bipolar disorder I/II and comorbid ADHD there was a significant reduction from baseline to endpoint in the ADHD-RS total score ($p<0.001$). Significant improvement from baseline to endpoint in the MADRS total score ($p = 0.035$) as well as CGI severity and improvement ($p<0.001$) was also observed.⁶³

Adherence/Compliance

In adults, the LDX treatment group was also more likely to be adherent compared to each of the other treatment groups, except compared to AMPH LA, where statistically insignificant differences were observed (previously treated: $p=0.6471$, treatment-naïve: $p=0.0733$).⁵⁸

In an analysis of persistence (discontinuation rate), adult LDX patients had a significantly lower discontinuation rate compared to patients in other treatment groups (range HR; 1.14–1.86; all $p<0.05$), except for the comparison with AMPH LA patients, where differences were not statistically significant.⁴⁷

These data are in line with a retrospective database analysis by *Hodgkins et al*, showing that patients on LDX had lower daily consumption and longer persistence than other treatments groups.²¹

SAFETY AND TOLERABILITY

The most recent (2014) Periodic Safety Report (PSUR) is based on approximately 4,484,896 million person years of treatment cumulatively since launch (USA 2007).³

General profile

Side effects observed with treatment with LDX mainly reflect side effects normally related to treatment with stimulants. Most common side effects are reduced appetite, insomnia, dry mouth, headache, and

weight reduction. For a detailed description of the general safety and tolerability profile, please see the SmPC.

Safety and tolerability in children and adolescents

Compared to ATX

In trial SPD489-317, similar percentages of patients in the LDX and ATX treatment groups had at least one TEAE during the study; 71.9% and 70.9%, respectively. Additionally, the percentages of subjects in the LDX and ATX groups with a TEAE that was considered by the investigator to be related to investigational product were similar (57.0% and 58.2%, respectively). AEs that were reported more frequently for the LDX group than for the ATX group included decreased appetite, decreased weight, insomnia, constipation, dry mouth, irritability, and nasopharyngitis. Within the atomoxetine group, the most common AEs included nausea, headache, somnolence, fatigue, and decreased appetite.^{44,45}

Compared to MPH

In trial SPD489-325, the rates of AEs and TEAEs were similar in patients receiving LDX and OROS-MPH; 72.1% and 64.9%, respectively.

Anorexia, decreased appetite, decreased weight, insomnia, and nausea were more common in patients treated with LDX than in those who received OROS-MPH, whereas headache was reported more frequently in the OROS-MPH treatment group than in the LDX treatment group. Most participants receiving LDX and OROS-MPH completed the study. In the LDX treatment group, TEAEs that led to discontinuation of study drug included anorexia, decreased appetite and vomiting. In the OROS-MPH group, one participant discontinued owing to decreased appetite.⁴²

Long term safety

Trials NRP104.302, SPD489-306 and SPD489-404 were designed to assess the long-term safety outcomes for LDX. However, these studies were not powered to detect comparative statistical differences between treatments with respect to the incidence of any particular AE. In addition, long-term safety was also assessed in trials SPD489-326.^{10-12,46}

The safety profile of long-term use of LDX was similar to that of short-term use, with decreased appetite, weight decrease, headache, insomnia, upper abdominal pain and irritability most commonly reported by subjects receiving treatment with LDX (trials NRP104.302 and SPD489-306; 1-year trial periods). In addition, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, vomiting, cough, and influenza were also reported, but less frequently (SPD489-302). It should be noted that the majority of these TEAEs occurred within the first 8 weeks of the study; with only decreased appetite and decreased weight occurred in more than 5% of subjects during the second 8-week period.^{10,11}

In trial SPD489-326, safety of long-term use of LDX was investigated. In this trial, the majority of patients (82.2%) had at least 1 TEAE during the study regardless of treatment group. The TEAEs were generally mild or moderate in intensity and no deaths were reported. The most common TEAEs (>5%) in both the placebo and LDX treatment groups were headache, nasopharyngitis, oropharyngeal pain, and upper abdominal pain. Twelve patients (4.3%) reported SAEs and 45 patients (16.3%) reported TEAEs that led to discontinuation of treatment during the open-label period. There were no serious AEs during the RWD period and only one patient, in the placebo group, discontinued treatment due to TEAEs during the RWD period. The most frequently reported TEAEs leading to discontinuation were psychiatric AEs with no new safety patterns or trends observed.¹²

Safety and tolerability in Adults

In the long-term safety study **NRP104.304** the safety profile of long-term LDX use was similar to that seen with short-term use.¹⁴

All adverse events (AEs) were considered to be treatment emergent adverse events (TEAEs) and the majority occurred within the first 8 weeks (75%). The most common TEAEs (incidence >5%) varied over 8-week intervals, which included upper respiratory tract infection, insomnia, headache, dry mouth, decreased appetite, irritability, anxiety, nasopharyngitis, sinusitis, weight decreased, back pain, and muscle spasms.¹⁴

In a cardiovascular outcomes study, single doses up to 250 mg/day (more than 3 times the max. approved dose of 70 mg/day) showed a slight increase in pulse and blood pressure. There were no ECG finding of clinical concern and vital signs returned to baseline within 96h post dose.⁴

Limited risk for abuse

In pro.medicin.dk it is stated that "*LDX does not have any potential for abuse due to the slow activation in the bloodstream*".⁷ This is supported by a number of studies and reviews as described below.

The abuse and dependence potential of LDX seems to be limited due the extended release formulation. In studies of the oral and IV abuse liability of LDX *Jasinski et al* found a significantly lower liking score for LDX than for d-amphetamine.^{64,65}

Two studies by *Cassidy and colleagues* investigated non-medical use of ADHD prescription stimulants in a US adult general population sample of 10 000 individuals and reported the following rates of non-medical use per 100 000 prescriptions dispensed: Immediate-release MPH (Ritalin®): 1.62, Immediate-release amphetamine (Adderall®): 1.61, Extended-release amphetamine (Adderall® XR): 0.62, OROS-MPH (Concerta®): 0.19, LDX (Aduvanz®/Elvanse®): 0.13.^{16,17}

The UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency states the relatively low attractiveness of LDX to drug abusers is consistent with the obstacles introduced by its chemical and pharmacological properties. The chemistry hinders chemical extraction of d-amphetamine, and the formulation does not readily lend itself to common routes of abuse that produce the extremely rapid effects often sought by drug abusers.^{5,6}

SUMMARY

Lisdexamfetamine (LDX) is available for the treatment of ADHD under the brand name of Elvanse for children and adolescents and under the brand name Aduvanz for treatment of adults with ADHD.^{1,2}

LDX was first introduced in 2007 (USA) and to date safety and efficacy experience from more than 4.4 million patient years of treatment is available.³

LDX is a therapeutically inactive prodrug which after ingestion is converted into active d-amphetamine via an enzymatic process in the cytosol of erythrocytes.^{1,2}

LDX is the only stimulant with a long-acting prodrug formulation. This formulation provides stability in the pharmacokinetic profile with low inter- and intra-patient variability. In addition the special prodrug formulation ensures that LDX is not pH dependent, and can be taken with or without food.^{1,2,4}

Due to the prodrug formulation and other pharmacological and pharmacokinetic properties, the risk of abuse is much lower than for other stimulants.^{5,6}

Clinical efficacy has been demonstrated in children and adolescents at least in 13h and in adults at least in 14h.^{8,9}

In children and adolescents long term efficacy has been shown in studies for up to two years.¹⁰⁻¹²

In adults LDX is shown to have superior effect compared to placebo with long term data for up to one year of treatment.¹³⁻¹⁵

LDX has a well-documented safety and tolerability profile in children, adolescents and adults with a low risk for abuse.^{1,16,17}

REFERENCES

1. Sundhedstilsynet. *Elvanse (lisdexamfetamin) 30, 50, 70 mg. Produktresumé* 16. april 2015. Sundhedstilsynet.
2. Sundhedstilsynet. *Aduvanz (lisdexamfetamin) Produktresumé*. 25. februar 2015.
3. Shire. *Lisdexamfetamine - Periodic Safety Update Report (014)*. 10 October 2014 (not uploaded).
4. Ermer J, Homolka R, Martin P, Buckwalter M, Purkayastha J, Roesch B. Lisdexamfetamine dimesylate: linear dose-proportionality, low intersubject and intrasubject variability, and safety in an open-label single-dose pharmacokinetic study in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(9):1001-1010.
5. *Public Assessment Report – Decentralised Procedure Elvanse Adult*. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (UK);2015.
6. *Public Assessment Report – Decentralised procedure Elvanse (children/adolescents)*. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (UK);2013.
7. Pro.Medicin.dk. Midler mod ADHD. 2015; <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/grupper/317916>. Accessed 16. november, 2015.
8. Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Squires L. A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2009;3(1):17.
9. Wigal T, Brams M, Gasior M, Gao J, Squires L, Giblin J. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behav Brain Funct*. 2010;6:34.
10. Findling RL, Childress AC, Krishnan S, McGough JJ. Long-term effectiveness and safety of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr*. 2008 Jul;13(7):614-202008.
11. Findling RL, Cutler AJ, Saylor K, et al. A long-term open-label safety and effectiveness trial of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2013;23(1):11-21.
12. Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2014;53(6):647-657 e641.
13. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(9):1364-1373.
14. Weisler R, Young J, Mattingly G, Gao J, Squires L, Adler L. Long-term safety and effectiveness of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS spectrums*. 2009;14(10):573-585.
15. Brams M, Weisler R, Findling RL, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized withdrawal design. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(7):977-983.
16. Cassidy TA, McNaughton EC, Varughese S, Russo L, Zulueta M, Butler SF. Nonmedical Use of Prescription ADHD Stimulant Medications Among Adults in a Substance Abuse Treatment Population: Early Findings From the NAVIPRO Surveillance System. *Journal of attention disorders*. 2015;19(4):275-283.
17. Cassidy TA, Varughese S, Russo L, Budman SH, Eaton TA, Butler SFB. Nonmedical Use and Diversion of ADHD Stimulants among U.S. Adults Ages 18-49: A National Internet Survey. *Journal of attention disorders*. 2012.
18. Sundhedstilsynet. *Elvanse (lisdexamfetamin) 20, 40, 60 mg. Produktresumé* 29.juni 2015. Sundhedstilsynet.
19. Pennick M. Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:317-327.
20. Haffey MB, Buckwalter M, Zhang P, et al. Effects of omeprazole on the pharmacokinetic profiles of lisdexamfetamine dimesylate and extended-release mixed amphetamine salts in adults. *Postgrad Med*. 2009;121(5):11-19.

21. Hodgkins P, Shaw M, Coghill D, Hechtman L. Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options. *European child & adolescent psychiatry*. 2012;21(9):477-492.
22. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present--a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol*. 2013;27(6):479-496.
23. Ramtvedt BE, Roinas E, Aabech HS, Sundet KS. Clinical gains from including both dextroamphetamine and methylphenidate in stimulant trials. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2013;23(9):597-604.
24. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *European child & adolescent psychiatry*. 2010;19(4):353-364.
25. Erickson JD, Schafer MK, Bonner TI, Eiden LE, Weihe E. Distinct pharmacological properties and distribution in neurons and endocrine cells of two isoforms of the human vesicular monoamine transporter *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(10):5166-5171.
26. Fon EA, Poethos EN, Sun BC, Killeen N, Sulzer D, Edwards RH. Vesicular transport regulates monoamine storage and release but is not essential for amphetamine action. *Neuron*. 1997;19(6):1271-1283.
27. Gu H, Wall SC, Rudnick G. Stable expression of biogenic amine transporters reveals differences in inhibitor sensitivity, kinetics, and ion dependence. *J Biol Chem*. 1994;269(10):7124-7130.
28. Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter *Nature*. 1996;379(6566):606-612.
29. Xu F, Gainetdinov RR, Wetsel WC, et al. Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants *Nat Neurosci*. 2000;3(5):465-471.
30. Han DD, Gu HH. Comparison of the monoamine transporters from human and mouse in their sensitivities to psychostimulant drugs *BMC Pharmacol*. 2006;6:6.
31. Volkow ND, Wang G, Fowler JS, et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci*. 2001;21(2):RC121.
32. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry*. 1998;155(10):1325-1331.
33. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2002;27(5):699-711.
34. Hannestad J, Gallezot JD, Planeta-Wilson B, et al. Clinically relevant doses of methylphenidate significantly occupy norepinephrine transporters in humans in vivo. *Biol Psychiatry*. 2010;68(9):854-860.
35. Kahlig KM, Javitch JA, Galli A. Amphetamine regulation of dopamine transport. Combined measurements of transporter currents and transporter imaging support the endocytosis of an active carrier. *J Biol Chem*. 2004;279(10):8966-8975.
36. Wall SC, Gu H, Rudnick G. Biogenic amine flux mediated by cloned transporters stably expressed in cultured cell lines: amphetamine specificity for inhibition and efflux. *Mol Pharmacol*. 1995;47(3):544-550.
37. Zhu MY, Shamburger S, Li J, Ordway GA. Regulation of the human norepinephrine transporter by cocaine and amphetamine *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2000;295(3):951-959.
38. Partilla JS, Dempsey AG, Nagpal AS, Blough BE, Baumann MH, Rothman RB. Interaction of amphetamines and related compounds at the vesicular monoamine transporter. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2006;319(1):237-246.
39. Wallace LJ. Effects of amphetamine on subcellular distribution of dopamine and DOPAC. *Synapse*. 2012;66(7):592-607.
40. Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clin Ther*. 2007 Mar;29(3):450-63. *PubMed PMID: 17577466*. 2007.
41. Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011 Apr;50(4):395-405. 2011.

42. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Oct;23(10):1208-182013.
43. Newcorn JH, Nagy P, Childress AC, et al. Randomized, Double-Blind, Active- and Placebo-Controlled Trials of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. 5th World Congress on ADHD; 28-31 May 2015, 2015; Glasgow, Scotland.
44. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Treatment response and remission in a double-blind, randomized, head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS drugs*. 2014;28(11):1059-1069.
45. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS drugs*. 2013;27(12):1081-1092.
46. Zuddas A, Banaschewski T, Nagy P, et al. Long-term safety and efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress; 2015; Amsterdam.
47. Setyawati J, Guérin A, Hodgkins P, et al. Treatment Persistence in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Retrospective Analysis of Patients Initiated on Lisdexamfetamine versus Other Medications. *Journal of Medical Economics*. 2015 (accepted).
48. Jain R, Babcock T, Burtea T, et al. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with methylphenidate: a post hoc analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2011;5(1):35.
49. Jain R, Babcock T, Burtea T, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and recent methylphenidate use. *Adv Ther*. 2013;30(5):472-486.
50. Babcock T, Dirks B, Adeyi B, Scheckner B. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with amphetamines: analyses from a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled titration study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2012;13:18.
51. Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. Post hoc analyses of the impact of previous medication on the efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a randomized, controlled trial. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014;10:2039-2047.
52. Biederman J, Boellner SW, Childress A, Lopez FA, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biol Psychiatry*. 2007;62(9):970-976.
53. Banaschewski T, Soutullo C, Lecendreux M, et al. Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized, controlled study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *CNS drugs*. 2013;27(10):829-840.
54. Banaschewski T, Johnson M, Lecendreux M, et al. Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized-withdrawal study of long-term lisdexamfetamine dimesylate treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS drugs*. 2014;28(12):1191-1203.
55. Findling RL, Ginsberg LD, Jain R, Gao J. Effectiveness, safety, and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label, dose-optimization study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Dec;19(6):649-62.2009.
56. Giblin JM, Strobel AL. Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in children with ADHD. *Journal of attention disorders*. 2011;15(6):491-498.
57. Childress AC, Arnold V, Adeyi B, et al. The effects of lisdexamfetamine dimesylate on emotional lability in children 6 to 12 years of age with ADHD in a double-blind placebo-controlled trial. *Journal of attention disorders*. 2014;18(2):123-132.
58. Setyawati J, Guerin A, Hodgkins P, et al. Treatment persistence in attention deficit/hyperactivity disorder: a retrospective analysis of patients initiated on lisdexamfetamine vs other medications. *J Med Econ*. 2013;16(11):1275-1289.
59. Fridman M, Hodgkins PS, Kahle JS, Erder MH. Predicted effect size of lisdexamfetamine treatment of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in European adults: Estimates based on indirect analysis using a systematic review and meta-regression analysis. *Eur Psychiatry*. 2015.
60. Adler LA, Goodman D, Weisler R, Hamdani M, Roth T. Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct*. 2009;5:34.

61. Brown TE, Brams M, Gao J, Gasior M, Childress A. Open-label administration of lisdexamfetamine dimesylate improves executive function impairments and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Postgrad Med.* 2010;122(5):7-17.
62. Adler LA, Lynch LR, Shaw DM, et al. Effectiveness and Duration of Effect of Open-Label Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With ADHD. *Journal of attention disorders.* 2013.
63. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Soczynska JK, et al. The effect of lisdexamfetamine dimesylate on body weight, metabolic parameters, and attention deficit hyperactivity disorder symptomatology in adults with bipolar I/II disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2013;28(5):421-427.
64. Jasinski DR, Krishnan S. Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers. *J Psychopharmacol.* 2009;23(4):410-418.
65. Jasinski DR, Krishnan S. Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. *J Psychopharmacol.* 2009;23(4):419-427.

ULLA KIRKEGAARD MADSEN - 9350

Fra: Medicintilskud
Sendt: 14. september 2015 11:16
Til: NIKOLAI LAURSEN - 9102
Emne: VS: ADHD medicin

Opfølgningsflag: Opfølgning
Flagstatus: Fuldført

Nikolai Laursen

Farmaceut
T (dir) +45 44 88 91 02
nil@dkma.dk

Sundhedsstyrelsen
Apoteker og Medicintilskud
T +45 44 88 96 96
sst@sst.dk



Fra: Mette Gyldsø [<mailto:Mette.Gyldso@glostrup.dk>]
Sendt: 14. september 2015 10:56
Til: medicintilskudsnaevnet
Emne: ADHD medicin

Til rette vedkommende.

Jeg er sygeplejerske og arbejder med nogle af de mest udsatte misbrugere med ADHD. Mange har rigtig god gavn af medicinen, og det har en forbløffende virkning på deres misbrug. Vi hjælper dem i gang med den medicinske behandling for dem der har behov. Men jeg ser det som problematisk når de så når til året efter og skal starte forfra og betale fuld pris for medicinen. De fleste brugeres økonomi er meget spinkel efter mange år i misbrug. Derfor sker det tit at de så dropper ud af behandlingen, med mange dumme følgevirkninger. Det ville være dejligt hvis man kunne give medicinen til den type brugere til samme pris året rundt. I kan ringe på min mobil eller bedre sende en mail, hvis i har brug for mere info.

De bedste hilsner

*Sygeplejerske Mette Gyldsø.
KABS Gentofte.
Callisensvej 34
2900 Hellerup.*

Mobilnr: 24410624

Hovednr: 45117626