TLV
TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

PM – Omprövning Läkemedel

Förslag till Beslut

Nämnden: 2014-08-28 Punkt: 7-9

Utredare: Jonas Lindblom (medicinsk utredare och ansvarig utredare), Katarina Ericson (hälsoekonom), Ida Nordholm (jurist)

Dnr: 2193/2013 (paraplyärende)

OMPRÖVNING AV ADHD-LÄKEMEDEL

Produktnamn (substans):	Concerta (metylfenidat), långverkande Methylphenidate Sandoz (metylfenidat), långverkande Ritalin (metylfenidat), medellångverkande (kapsel) och kortverkande (tablett) Medikinet (metylfenidat), medellångverkande (kapsel) och kortverkande (tablett) Equasym Depot (metylfenidat), medellångverkande Strattera (atomoxetin) Elvanse (lisdexamfetamin)
Originalföretag (produkt):	Janssen Cilag (Concerta) Sandoz (Methylphenidate Sandoz) Evolan (Medikinet, kapsel och tablett) Novartis (Ritalin, kapsel och tablett) Eli Lilly (Strattera) Shire (Equasym Depot och Elvanse)
Typ av ärende:	Initiativärende
Beskrivning av läkemedlet och sjukdomen	
Användningsområde:	Används vid ADHD (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder) som utmärks av uppmärksamhetsproblem och/eller impulsivitet och överaktivitet
Antal patienter som behandlas med dessa läkemedel (inom öppenvården) i Sverige:	79 680 personer år 2013[1]
Nuvarande subvention	Metylfenidat och atomoxetin (generell subvention) Lisdexamfetamin (begränsad subvention)
Beskrivning av marknaden	
Läkemedlens omsättning inom läkemedelsförmånen:	Cirka 540 miljoner kronor per år[2]

[1] Enligt Socialstyrelsens statistikdatabas 2013
[2] Försäljningsstatistik Concise (Apoteket Service AB, från och med maj 2013 till och med april 2014)

FÖRSLAG TILL BESLUT

Avdelningen för Omprövningar föreslår att nämnden beslutar att:

- Kortverkande metylfenidatpreparaten Medikinet tablett och Ritalin tablett kvarstår till nuvarande priser med generell subvention.

- Långverkande metylfenidatpreparatet Methylphenidate Sandoz kvarstår till nuvarande priser med generell subvention.

- Långverkande metylfenidatpreparatet Concerta i styrkorna 18 mg och 27 mg kvarstår till nuvarande priser med generell subvention.

- Långverkande metylfenidatpreparatet Concerta i styrkorna 36 mg och 54 mg inte längre ska ingå i läkemedelsförmånerna om inte priserna sänks med minst 8,1 procent. Om företaget sänker priserna på Concerta i styrkorna 36 mg och 54 mg med minst 8,1 procent kommer Concerta i styrkorna 36 mg och 54 mg att kvarstå inom läkemedelsförmånerna med generell subvention.

- Medellångverkande metylfenidatpreparaten Medikinet kapsel, Ritalin kapsel och Equasym Depot ska kvarstå inom läkemedelsförmånerna till nuvarande priser med nedanstående begränsning. Om företagen sänker priserna på medellångverkande Medikinet kapsel, Ritalin kapsel och Equasym Depot med minst 8,1 procent kommer medellångverkande Medikinet kapsel, Ritalin kapsel och Equasym Depot att kvarstå inom läkemedelsförmånerna med generell subvention.

  Begränsning
  Subventioneras vid nyinsättning endast när svar på tidigare behandling med långverkande metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt.

- Atomoxetinpreparatet Strattera ska kvarstå inom läkemedelsförmånerna till nuvarande priser med nedanstående begränsning. Om företaget sänker priserna på Strattera med minst 8,1 procent kommer Strattera att kvarstå inom läkemedelsförmånerna med generell subvention.

  Begränsning
  Subventioneras när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt, eller när behandling med centralstimulerande medel är olämpligt.

- Lisdexamfetaminpreparatet Elvanse kvarstår inom läkemedelsförmånerna till nuvarande priser med nedanstående begränsning.

  Begränsning
  Subventioneras endast när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV

Datum/version: 2014-08-21/Beslutsförslag

Projektgrupp: Jonas Lindblom (medicinsk utredare och ansvarig utredare), Katarina Ericson (hälsoekonom), Ida Nordholm (jurist),

Diarienummer: 2193/2013 (paraplyärende)

Postadress: Box 22520, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

1 SAMMANFATTNING OCH BEDÖMNING 7

2 MOTIVERING TILL INITIATIVÄRENDE 10

3 TERAPIOMRÅDET 11

3.1 Definition av ADHD, diagnostik 11

3.2 Prevalens och incidens, vuxna och barn 11

3.3 Samsjuklighet 11

3.4 Sociala konsekvenser av obehandlad ADHD 12

3.5 Aktuella läkemedel i omprövningen 13

3.5.1 Metylfenidat 15

3.5.2 Atomoxetin 15

3.5.3 Lisdexamfetamin 15

3.6 Godkända indikationer 15

3.7 Nationella kunskapsdokument 16

3.7.1 Läkemedelsbehandling vid ADHD, rekommendation från Läkemedelsverket. 16

3.7.2 Förskrivning av centralstimulerande läkemedel vid ADHD 17

3.7.3 ADHD - Diagnostik och behandling, vårdens organisation och patientens delaktighet 17

3.7.4 Uppföljning av ADHD-läkemedel 18

3.8 Internationella behandlingsrekommendationer 18

3.9 Svensk behandlingspraxis 20

3.9.1 Sammanställning av statistik från Socialstyrelsens läkemedelsregister 22

3.9.2 Lisdexamfetamin vid behandling av ADHD hos vuxna 24

3.9.3 Metylfenidat vid behandling av ADHD hos vuxna 24

4 KLINISK EFFEKT OCH SÄKERHET 26

4.1 Klinisk effekt på ADHD-symtom 29

4.1.1 Metylfenidat jämfört med placebo 29

4.1.2 Atomoxetin jämfört med placebo 32

4.1.3 Lisdexamfetamin jämfört med placebo 33

4.1.4 Jämförelser mellan olika metylfenidatberedningar 34

4.1.5 Atomoxetin jämfört med metylfenidat 34

4.1.6 Lisdexamfetamin jämfört med metylfenidat 35
4.1.7 Lisdexamfetamin jämfört med atomoxetin 35
4.2 Risk-nyttaprofil, skillnader i biverkningsprofil 36
4.2.1 Metylfenidat 36
4.2.2 Strattera 37
4.2.3 Lisdexamfetamin 37
4.2.4 Hjärt-kärlbiverkningar 37
4.2.5 Sömnbesvär 38
4.2.6 Aptit och tillväxt 39
4.2.7 Psykiska biverkningar 40
4.2.8 Tics och dyskinesier 40
4.2.9 Kramptröskel 41
4.2.10 Leverpåverkan 41
4.2.11 Erektil dysfunktion 41
4.3 Byte av preparat 43
4.4 Missbrukspotential 44
4.5 Samsjuklighet 45
4.5.1 Effekt av ADHD-läkemedel vid psykiatrisk samsjuklighet 45
4.5.2 Behandling av ADHD och samtidigt skadligt bruk av beroendeframkallande medel 47
4.6 Farmakokinetisk profil av olika metylfenidatpreparat 50
4.7 Ekvipotenta doser av olika metylfenidatpreparat 52
4.8 Icke-medicinska skillnader mellan metylfenidatpreparat 54
4.8.1 Intag tillsammans med föda 54
4.8.2 Tillgängliga styrkor och förpackningar 54
4.9 Övrig klinisk dokumentation/argumentation från företagen 55
5 EXPERTUTLÅTANDEN 56
5.1 Val av ADHD-läkemedel 56
5.2 Användning av metylfenidat 56
5.3 Användning av atomoxetin 57
5.4 Övrigt 58
6 MARKNADEN 59

7 PRISER OCH KOSTNADER 65
7.1 Läkemedelskostnader 65
7.2 Övriga behandlingskostnader 67
7.2.1 Direkta behandlingskostnader 67
7.2.2 Indirekta behandlingskostnader 67
7.2.3 Svenska studier på området 68
8 LIVSKVALITET 69
8.1 Nyttovikter hos barn med ADHD 69
8.2 Nyttovikter hos vuxna med ADHD 71
8.3 Nyttovikter i samband med läkemedelsbehandling 72
9 KOSTNADSEFFEKTIVITET 74
9.1 Dokumentation från publicerad litteratur 75
9.1.1 Jämfört med placebo eller ingen behandling 77
9.1.2 Jämfört mellan olika läkemedelsbehandlingar 77
9.2 Övrig hälsoekonomisk dokumentation/argumentation från företagen 78
10 PRISTOLERANS 79
10.1 Kortverkande metylfenidatpreparat (Ritalin och Medikinet) 79
10.2 Långverkande metylfenidatpreparat (Concerta och Methylphenidate Sandoz) 80
10.3 Medellångverkande metylfenidatpreparat (Medikinet, Ritalin och Equasym Depot) 80
10.4 Atomoxetin (Strattera) 81
10.5 Lisdexamfetamin (Elvanse) 81
10.6 Konsekvensanalys 81
11 JURIDIK 82
12 EXTERNA EXPERTER 84
13 BRUKARORGANISATIONER 84
14 SYNPUNKTER PÅ PROMEMORIAN 85
14.1 SBU 85
14.2 Läkemedelsverket 85
14.3 Socialstyrelsen 85
14.4 Externa experter 86
Bilaga 1 Statistik från Socialstyrelsen 87
Bilaga 2 Detaljerad prislista och prissänkningar för fortsatt generell subvention på alla originalförpackningar i denna omprövning 93

Bilaga 3 Kliniska och hälsoekonomiska argument som respektive företag har framfört för sin produkt 96

1 SAMMANFATTNING OCH BEDÖMNING

ADHD är en diagnostisk benämning på svårigheter som beror på uppmärksamhetsproblem och/eller impulsivitet och överaktivitet. Det är en av de vanligaste diagnoserna inom barn- och ungdomspsykiatrin. Mellan sex och sju procent av barn i skolåldern uppfyller kriterierna för diagnosen. För många kvarstår symtomen upp i vuxen ålder, och förekomsten av ADHD hos vuxna skattas till ca 2,5 procent. ADHD är förenat med förhöjd risk för andra problem, både psykiska och kroppsliga. Majoriteten av vuxna med ADHD har minst en annan psykiatrisk diagnos. Utöver detta medför tillståndet ofta negativa sociala konsekvenser som socialt utanförskap, arbetslöshet, bostadslöshet, skadligt bruk och kriminalitet.

Aktuella läkemedel i omprövningen är metylfenidatpreparaten Concerta (långverkande kapsel), Methylphenidate Sandoz (långverkande kapsel och utbytbart mot Concerta), Ritalin (medellångverkande kapsel och kortverkande tablett), Medikinet (medellångverkande kapsel och kortverkande tablett), och Equasym Depot (medellångverkande kapsel). Utöver metylfenidatpreparaten ingår även substanserna lisdexamfetamin (Elvanse) och atomoxetin (Strattera).

De mest använda ADHD-läkemedlen på den svenska marknaden utgörs av olika beredningar av det centralstimulerande medlet metylfenidat. Den främsta skillnaden mellan dessa beredningar är den farmakokinetiska profilen, inklusive tid till maximal plasmakoncentration och duration. Utifrån deras duration kan de sorteras in i långverkande, medellångverkande och kortverkande beredningar, med cirka tolv, åtta respektive fyra timmars duration. Den näst mest använda substansen är atomoxetin, som till skillnad från övriga ADHD-läkemedel inte är centralstimulerande, och därför inte heller narkotikaklassat. Lisdexamfetamin är det senast godkända ADHD-läkemedlet på marknaden. Det är liksom metylfenidat centralstimulerande, och är godkänt för behandling av ADHD när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt. I dagsläget är endast två ADHD-läkemedel godkända för nyinsättning hos vuxna, Strattera (atomoxetin) och Ritalin kapsel (medellångverkande metylfenidat). Det finns en utbredd klinisk praxis av insättning av andra metylfenidatpreparat vid behandling av vuxna utanför godkänd indikation (off label förskrivning)[3].

Under år 2013 introducerades Methylphenidate Sandoz, som är bioekvivalent med och utbytbart mot Concerta. Sedan december 2013 ingår Methylphenidate Sandoz i periodens vara-systemet, och tillhandahålls för närvarande i två av de fyra styrkorna för Concerta (36 mg och 54 mg). För närvarande ligger priset för Methylphenidate Sandoz på cirka åtta procent under priset för Concerta, och försäljningen av de båda läkemedlen är ungefär densamma.

TLV:s utredning visar att både metylfenidat, atomoxetin och lisdexamfetamin har dokumenterad effekt på ADHD-symtom och livskvalitet. Eftersom de studier som direkt jämför olika ADHD-preparat är få och dessutom har kort uppföljningstid måste alla påståenden om skillnader mellan preparaten tolkas med försiktighet. Generellt anses centralstimulerande medel (metylfenidat och lisdexamfetamin) vara mer effektiva (mätt i andel som svarar på behandling) och ha snabbare inträdande effekt än atomoxetin, medan atomoxetin har effekt över hela dygnet och har starkare vetenskapligt stöd för effekt vid viss samsjuklighet, som exempelvis ångest. Biverkningsprofilerna varierar något, men eftersom samtliga ADHD-läkemedel på marknaden ökar nivåerna av noradrenalin finns också en stor överlappning. Samtliga ADHD-preparat höjer puls och blodtryck och ökar risken för sömnstörningar, aptitförlust och impotens. Psykiska biverkningar förekommer också. Flera studier visar att patienter som svarar dåligt på ett läkemedel kan svara bra på ett annat. Det

[3] Jfr. prop. 2001/02:63 s. 64.

finns också studier som visar att man relativt enkelt och riskfritt kan ställa över patienter från ett läkemedel till ett annat.

TLV bedömer att samtliga läkemedelspreparat i denna omprövning är kostnadseffektiva jämfört med ingen behandling. Av utredningen framgår det också att samtliga läkemedelssubstanser även fortsättningsvis bör ingå i läkemedelsförmånen. Med hänsyn till att metylfenidatpreparaten dessutom har olika farmakokinetisk profil bedömer TLV att både långverkande, medellångverkande och kortverkande metylfenidatpreparat har en plats i behandlingsarsenalen och bör därför kvarstå inom förmånerna för att på ett tillfredsställande sätt kunna behandla patienterna inom förmånssystemet.

Däremot anser TLV att det är orimligt att priserna för de medellångverkande metylfenidatpreparaten och för atomoxetin kvarstår på en hög nivå med generell subvention när priset för de långverkande metylfenidatpreparaten nu är lägre. Alla läkemedelspreparat kom in i förmånerna med en prisjämförelse mot Concerta. Concerta är idag utbytbart mot generikapreparatet Methylphenidate Sandoz. För närvarande ligger priset för Methylphenidate Sandoz cirka 8,1 procent under priset för Concerta. Relevant jämförelsealternativ till alla övriga läkemedelspreparat är således Methylphenidate Sandoz.

Inget av företagen har visat att merkostnaden av respektive produkt står i rimlig relation till den marginalnytta den tillför jämfört med det billigare Metylphenidate Sandoz.

Därför föreslår TLV följande:

- Att taket inom utbytsbarhetsgruppen långverkande metylfenidat sänks till det nuvarande golvet, vilket innebär att Concerta i de aktuella styrkorna (36 mg och 54 mg) utesluts om priset per tablett inte sänks med minst 8,1 procent (AIP).
- Att de företag som tillhandahåller de medellångverkande metylfenidatpreparaten Equasym Depot, Medikinet kapsel och Ritalin kapsel sänker priset per tablett på alla styrkor och förpackningar med minst 8,1 procent (AIP). Om prissänkning uteblir kommer nyinsättning av produkterna att subventioneras med begränsning till när långverkande metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt.
- Att företaget som tillhandahåller marknadens enda atomoxetinpreparat, Strattera, sänker priset per tablett på alla styrkor och förpackningar med minst 8,1 procent (AIP). Om prissänkning uteblir kommer subventionen att begränsas till när svar på tidigare behandling med långverkande metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt, eller när behandling med centralstimulerande medel är olämpligt.

Idag har marknadens enda lisdexamfetaminpreparat Elvanse en förmånsbegränsning som innebär att det endast subventioneras för barn i åldern sex år och äldre när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt, och för unga vuxna vars symtom kvarstår i vuxen ålder och som haft klar nytta av behandlingen. I likhet med övriga metylfenidatpreparat subventioneras alltså inte Elvanse vid nyinsättning för vuxna. Metylfenidatpreparaten har emellertid inte ålagts med en formell åldersbegränsning till godkänd indikation på samma sätt som Elvanse har. Därför föreslår TLV att åldersbegränsningen ska tas bort och begränsningen av Elvanse föreslås ändras till följande: "*Subventioneras endast när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt.*"

Totalt omsätter området omkring 540 mkr årligen i förmånskostnader. En pristolerans i nivå med Methylphenidate Sandoz medför en besparing på cirka 31 mkr årligen i förmånskostnader[4].

Ikraftträdandetid för en eventuell uteslutning av Concerta i styrkorna 36 mg och 54 mg är tre månader. En eventuell begränsning på atomoxetin, lisdexamfetamin och medellångverkande metylfenidatpreparat gäller omedelbart.

[4] Exklusive parallellimporterade företag

2 MOTIVERING TILL INITIATIVÄRENDE

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, fattar beslut om vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska ingå i läkemedelsförmånerna. TLV har också i uppdrag att ompröva tidigare fattade beslut och vi utvärderar kontinuerligt det befintliga sortimentet[5]. Det framgår av 10 § Lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. att TLV har rätt att initiera en omprövning av ett enskilt läkemedel eller en grupp av läkemedel som TLV bedömer inte har en kostnadseffektiv eller ändamålsenlig användning inom läkemedelsförmånerna.

Samtliga ADHD-läkemedel inom läkemedelsförmånen har tidigare prövats av TLV och befunnits vara kostnadseffektiva behandlingsalternativ enligt de kriterier som gäller idag. Bedömningen gjordes emellertid utifrån andra läkemedelspriser än idag. Det huvudsakliga motivet till att ompröva subventionen av ADHD-läkemedel är att dessa produkter belastar förmånerna med relativt stora summor (ca 540 mkr per tolvmånadersperiod, fram till och med april 2014), och att användningen fortsätter att öka i snabb takt.

Syftet med omprövningen är att utvärdera effekt och säkerhet för dessa preparat och relatera detta till den rådande prisbilden för att se om användningen är ändamålsenlig och kostnadseffektiv.

[5] http://www.tlv.se/lakemedel/omprovning-av-lakemedel/

3 TERAPIOMRÅDET

3.1 Definition av ADHD, diagnostik

ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) är en diagnostisk benämning på svårigheter som beror på uppmärksamhetsproblem och/eller impulsivitet och överaktivitet. För att tillståndet ska definieras som ADHD ska symtomen vara omfattande, varaktiga och ha funnits före tolv års ålder. De ska också ge en påtaglig funktionsnedsättning inom viktiga livsområden. Innan diagnos kan ställas måste en omfattande utredning göras.

3.2 Prevalens och incidens, vuxna och barn

ADHD är en av de vanligaste diagnoserna inom barn- och ungdomspsykiatrin. Mellan 5,9 och 7,1 procent av barn och ungdomar uppfyller kriterierna för diagnosen, och självrapporterad prevalens för unga vuxna är ca 5 procent[6]. Diagnosen ställs oftare hos pojkar än hos flickor. För många kvarstår symtomen i vuxen ålder, och förekomsten av ADHD i den vuxna befolkningen skattas till cirka 2,5 procent[7].

Incidensen, mätt som antalet nya användare av ADHD-läkemedel, har ökat kraftigt de senaste åren. Detta brukar tolkas som att uppmärksamheten kring och medvetandegraden om ADHD ökar, inte som att tillståndet i sig håller på att bli vanligare. Den totala incidensen år 2012 var 8 155 för kvinnor och 12 399 för män. Personer i åldrar över 20 år stod för cirka hälften av incidensen[8].

3.3 Samsjuklighet

ADHD är också förenat med en förhöjd risk för andra problem, både psykiatriska och kroppsliga. Trotssyndrom, uppförandestörning, ångest, depression, sömnstörningar och tvångssyndrom är psykiska problem som barn och ungdomar med ADHD ofta utvecklar. Majoriteten av vuxna med ADHD har minst en annan psykiatrisk diagnos, till exempel ångestsyndrom, affektiva sjukdomar, personlighetsstörning och autismspektrumtillstånd. Personer med ADHD har också ökad risk för fysisk samsjuklighet som epilepsi, hjärt-kärlsjukdom och magbesvär[9].

I MTA-studien (Multimodal Treatment of ADHD) inkluderades barn med ADHD av den kombinerade varianten (både uppmärksamhetsproblem och impulsivitet/hyperaktivitet) oavsett förekomst av psykiatrisk samsjuklighet. I denna population var det endast 32 procent som inte hade minst ytterligare en psykiatrisk diagnos. Nästan 40 procent hade ODD (oppositional-defiant disorder), en tredjedel hade en ångestsjukdom, 14 procent hade uppförandestörning (conduct disorder), elva procent tics, knappt fyra procent någon form av depression, och två procent mani/hypomani[10]. I flera fall förekom mer än en extra diagnos, och överlappningen mellan olika diagnoser illustreras i Figur 1.

---

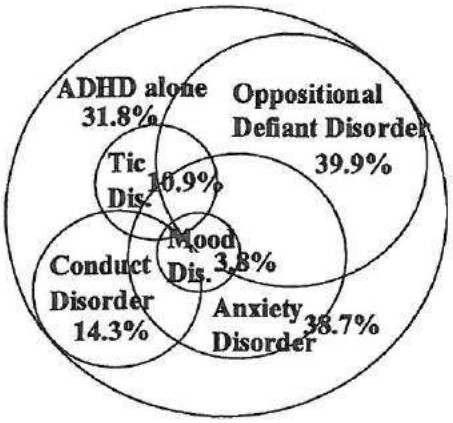
[6] Willcutt EG, The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review, Neurotherapeutics 2012 9:490-9.

[7] American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.), Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

[8] NEPI-rapport januari 2013. Läkemedel vid ADHD m.m. i Sverige 2006-2012

[9] Socialstyrelsen 2014.

[10] MTA Cooperative Group, A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999 56:1073-86.



Figur 1. Grafisk illustration av förekomst av överlappande psykiatriska diagnoser hos barn, baserat på deltagarna i MTA-studien (Multimodal Treatment of ADHD, n=579). Alla deltagare uppfyllde de diagnostiska kriterierna för ADHD, kombinationsvarianten. Figuren är hämtad från Jensen och medarbetare (2001)[11].

I en rapport från Socialstyrelsen[12] undersöktes förekomsten av psykiatrisk sjukdom hos män respektive kvinnor som förskrevs ADHD-läkemedel innehållande metylfenidat år 2011 (tabell 1). Definitionen av psykiatrisk sjukdom var att man vårdats mellan 2001-2010 i öppen- eller slutenvård för psykiatriska diagnoser. Resultaten bekräftar bilden som framträdde i baslinjedatan för MTA-studien, men visar också bland annat att förekomsten av skadligt bruk och depressioner ökar med åldern. Rapporten visar också att många användare av metylfenidat också använder andra psykofarmaka (antipsykotika, litium, antidepressiva, ångestdämpande, sömnmedel och melatonin) och övriga medel med verkan på nervsystemet (smärtstillande, medel vid parkinsonism, antiepileptika och medel vid beroendetillstånd).

Tabell 1. Personer (procent) som använde metylfenidat 2011 och vårdats mellan 2001-2010, öppen- eller slutenvård, för psykiatriska diagnoser. I sammanställningen kan samma individ ha räknats flera gånger, vid förekomst av flera diagnoser. Vänster panel: män, höger panel: kvinnor. Källa: Socialstyrelsen 2012.

	Ålder						
	5-9	10-17	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64
Missbruk och beroende	0.4	1.2	13.2	33.2	34.0	40.4	31.8
Schizofreni eller liknande tillstånd	0	0.05	1.4	6.5	6.4	6.1	4.3
Bipolära tillstånd	0.1	0.4	1.5	5.0	7.5	7.7	8.8
Depressioner	0.03	1.7	12.3	25.6	26.1	26.5	25.4
Ångestsjukdomar	0.5	2.8	13.2	34.3	32.9	30.9	23.5
Beteendestörningar som ät- och sömnstörningar	0.9	0.9	1.9	3.6	2.7	1.9	2.3
Personlighetsstörningar	0.1	0.2	1.6	9.3	10.8	8.4	6.2
Psykisk utvecklingsstörning	2.6	3.7	5.5	1.9	0.8	0.4	0.4
Störningar av psykisk utveckling som autismspektrumstörningar	14.1	11.3	12.4	8.9	5.3	4.7	3.3
Emotionella och beteendemässiga störningar med debut i barndomen (exklusive adhd)	7.2	12.0	12.3	8.6	6.5	4.9	5.0

Datakälla: Patientregistret 2001 till 2010, Socialstyrelsen.

	Ålder						
	5-9	10-17	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64
Missbruk och beroende	0.4	3.1	17.8	26.0	19.2	24.9	20.8
Schizofreni eller liknande tillstånd	0	0.04	1.7	4.1	3.6	3.6	1.6
Bipolära tillstånd	0	0.6	5.6	12.4	12.5	13.2	10.4
Depressioner	0	5.8	25.2	37.6	35.0	33.2	30.6
Ångestsjukdomar	0.6	7.4	31.1	49.8	42.7	38.2	31.4
Beteendestörningar som ät- och sömnstörningar	1.2	2.1	7.8	8.5	6.4	3.2	2.2
Personlighetsstörningar	0.2	0.4	7.6	20.8	14.1	11.7	6.3
Psykisk utvecklingsstörning	4.0	3.7	3.9	1.6	0.9	0.6	0.2
Störningar av psykisk utveckling som autismspektrumstörningar	13.1	9.2	9.6	7.0	5.0	3.1	2.9
Emotionella och beteendemässiga störningar med debut i barndomen (exklusive adhd)	6.6	10.0	12.1	8.3	5.6	5.4	5.5

Datakälla: Patientregistret 2001 till 2010, Socialstyrelsen.

3.4 Sociala konsekvenser av obehandlad ADHD

Utöver att ADHD medför ökad risk för andra psykiatriska och kroppsliga sjukdomar medför tillståndet också en rad sociala konsekvenser. Lågt självförtroende, socialt utanförskap, antisocialt beteende, låg prestationsförmåga i skola och arbetsliv, bostadslöshet, skadligt bruk av beroendeframkallande medel och kriminalitet kan vara följder av obehandlad ADHD. Det

[11] Jensen PS 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: 60-73.
[12] Socialstyrelsen, Förskrivning av centralstimulerande läkemedel vid ADHD, artikelnummer 2012-10-30.

är tänkbart att många av dessa sociala konsekvenser kan reduceras eller avvärjas helt med adekvat behandling[13].

3.5 Aktuella läkemedel i omprövningen

Aktuella läkemedel i omprövningen är metylfenidatpreparaten Concerta (långverkande kapsel), Methylphenidate Sandoz (långverkande kapsel och utbytbart mot Concerta), Ritalin (medellångverkande kapsel och kortverkande tablett), Medikinet (medellångverkande kapsel och kortverkande tablett), och Equasym Depot (medellångverkande kapsel). Utöver metylfenidatpreparaten ingår även substanserna lisdexamfetamin (Elvanse) och atomoxetin (Strattera). En sammanfattning av de ADHD-läkemedel som omfattas av omprövningen, deras egenskaper och subventionsstatus återfinns i tabell 2. De centralstimulerande medlen (metylfenidat och lisdexamfetamin) kan endast förskrivas av läkare med specialistkompetens i psykiatri, rättspsykiatri, barn- och ungdomspsykiatri eller barn- och ungdomsneurologi med habilitering. Sådana restriktioner gäller inte för atomoxetin.

[13] Shaw M et al., A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. *BMC Medicine* 2012 10:99.

Tabell 2. Läkemedel som ingår i omprövningen. b/u = barn och ungdomar, LV = långverkande (12 tim), MLV = medellångverkande (8 tim), KV = kortverkande (4 tim), understrykning markerar originalföretaget.

Produkt	Indikation	Substans/Beredning	Företag	Subvention
		Metylfenidat		
Concerta	b/u	Metylfenidat, LV (12 tim)	Janssen, Medartuum, Orifarm	Generell
Methylphenidate Sandoz	b/u	Metylfenidat, LV (12 tim)	Sandoz	Generell
Ritalin kapsel (Ritalina kapsel)	b/u + vuxna	Metylfenidat, MLV (8 tim)	Novartis, Orifarm, Medartuum	Generell
Medikinet kapsel	b/u	Metylfenidat, MLV (8 tim)	Evolan Pharma, Omnia	Generell
Equasym depot kapsel	b/u	Metylfenidat, MLV (8 tim)	Shire	Generell
Ritalin tablett	b/u	Metylfenidat, KV (4 tim)	Novartis, Orifarm	Generell
Medikinet tablett	b/u	Metylfenidat, KV (4 tim)	Evolan Pharma, Orifarm	Generell
		Atomoxetin		
Strattera	b/u + vuxna	Atomoxetin	Eli Lilly, Medartuum, Orifarm, 2care4, CrossPharma, Omnia, Pharmachim	Generell
		Lisdexamfetamin		
Elvanse	b/u	Lisdexamfetamin	Shire	Begränsad

3.5.1 Metylfenidat

Metylfenidat är ett centralstimulerande medel som dels blockerar återupptaget av noradrenalin och dopamin till presynaptiska neuron, dels ökar frisättningen av dessa monoaminer till synapsen.

Metylfenidat är en substans som har lång historisk användning vid behandling av hyperaktivitets- och uppmärksamhetsstörningar. Att substansen är centralstimulerande innebär att den har en uttalad stimulerande effekt på mental funktion och beteende, kan leda till upprymdhet och eufori, minskar trötthetskänslor och aptit samt ökar motorisk aktivitet.

Det finns flera produkter innehållande metylfenidat på marknaden. Det som främst skiljer produkterna från varandra är beredningen, som ger produkterna deras farmakokinetiska profil. I klinisk praxis kan metylfenidatprodukter utifrån beredningen delas in i långverkande (LV), medellångverkande (MLV) och kortverkande (KV) beredningar (se avsnitt 4.6). Denna indelning är baserad på genomsnittliga durationer på gruppnivå, och tar inte hänsyn till att läkemedlen kan uppvisa olika profiler på individnivå, och att duration hos individen är starkt beroende av dosen.

Concerta var den första metylfenidatprodukten som godkändes och som togs in i läkemedelsförmånerna. Samtliga metylfenidatprodukter har idag generell subvention.

3.5.2 Atomoxetin

Atomoxetin är en selektiv hämmare av presynaptiska noradrenerga transportörer, som främst utövar sin farmakologiska effekt genom att indirekt stimulera till förhöjda nivåer av synaptiskt noradrenalin. Det tar längre tid för den kliniska effekten att uppstå vid behandling med atomoxetin än behandling med centralstimulerande medel, åtminstone fyra till sex veckor. Andelen patienter som svarar på behandling med atomoxetin anses vara lägre än för centralstimulerande medel. Atomoxetin kan tas som enkeldos på morgonen eller uppdelat i en morgon- och en kvällsdos. Atomoxetin är också godkänt för nyinsättning hos vuxna med ADHD. Det är det enda ADHD-läkemedlet som inte är narkotikaklassat. Atomoxetin har idag generell subvention.

3.5.3 Lisdexamfetamin

Lisdexamfetamin är en biologisk inaktiv substans som i blodet omvandlas till den centralstimulerande substansen dexamfetamin (den aktiva isomeren av amfetamin). Det finns en lång klinisk erfarenhet av dexamfetamin vid behandling av ADHD. I Sverige används dexamfetamin på licens om de godkända läkemedlen inte gett tillräcklig effekt eller om de ger för besvärande biverkningar. Läkemedlet Elvanse, som innehåller lisdexamfetamin dimesylat, godkändes 2013 för behandling av ADHD som en del i ett omfattande behandlingsprogram hos barn när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt. Elvanse utgör därmed andrahandsalternativ. I december 2013 togs Elvanse in i läkemedelsförmånen med följande begränsning: "Subventioneras endast för barn och ungdomar när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms vara medicinskt otillräckligt, och för dessa även i vuxen ålder om symtom kvarstår och de haft klar nytta av behandlingen."

3.6 Godkända indikationer

Omprövningen omfattar läkemedel innehållande metylfenidat, atomoxetin och lisdexamfetamin.

Samtliga godkända ADHD-läkemedel är indicerade som en del i ett omfattande behandlingsprogram för ADHD hos barn från sex år, när endast stödjande åtgärder visat sig vara otillräckliga. Behandlingen ska ske under överinseende av specialist på beteendestörningar hos barn. Beslutet att använda läkemedel måste grundas på en mycket noggrann bedömning av svårighetsgrad och kronicitet av barnets symtom i förhållande till ålder.

Strattera (atomoxetin) och Ritalin kapsel (medellångverkande metylfenidat) är godkända även för nyinsättning hos vuxna med ADHD, som del i ett komplett behandlingsprogram.

Elvanse (lisdexamfetamin) är godkänt hos barn med ADHD endast som andrahandsalternativ, när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräcklig.

3.7 *Nationella kunskapsdokument*

I detta avsnitt redogörs för nationella kunskapsdokument, inklusive behandlingsriktlinjer/rekommendationer från statliga myndigheter, med särskilt fokus på läkemedelsanvändning vid ADHD. Man bör ha i åtanke att dokumenten avspeglar kunskapsläget vid tidpunkten för deras författande, samt vilka läkemedel som fanns på marknaden då och med vilka indikationer.

Det finns också ett flertal regionala vårdprogram och HTA-rapporter tillgängliga. Beroende på publikationsår baseras innehållet i dessa till stor del på vilka nationella kunskapsdokument som var aktuella vid framtagandet, samt vilka läkemedel som var godkända vid tidpunkten och med vilka indikationer. Regionala vårdprogram och HTA-rapporter bedöms därför inte bidra med någon ytterligare information av avgörande betydelse för utredningen.

3.7.1 Läkemedelsbehandling vid ADHD, rekommendation från Läkemedelsverket

Läkemedelsverket publicerade rekommendationer för läkemedelsbehandling av ADHD år 2009[14]. Enligt rekommendationerna ska läkemedelsbehandling av ADHD ses som en del i ett behandlingsprogram, då stödåtgärder visat sig vara otillräckliga. Individuellt anpassade behandlingsmål ska beskrivas innan läkemedelsbehandlingen påbörjas. Förutsättningarna för god följsamhet till behandlingen och behovet av stöd eller hjälpmedel bör beaktas innan läkemedelsbehandling inleds. Patienten och dess anhöriga bör utbildas och informeras om läkemedelsanvändningen, och tillståndets svårighetsgrad ska skattas. För behandling av okomplicerad ADHD finns mest erfarenhet av metylfenidat, som får betraktas som förtstahandspreparat. Atomoxetin kan övervägas som förstahandspreparat under vissa omständigheter, såsom vid risk för skadligt bruk av bruk av beroendeframkallande medel eller annan felaktig användning i familjen eller i närmiljön, svåra tics eller allvarlig sömnstörning. För långtidsbehandling är effekt- och säkerhetsdata mindre övertygande, eftersom det i befintliga studier är stora avhopp. Läkemedelsbehandlingens effekt och säkerhet bör utvärderas regelbundet.

I underlaget för rekommendationen framgår också att det finns vetenskapligt stöd för klinisk relevant och statistiskt signifikant effekt av korttidsbehandling, företrädelsevis veckor upp till två månader, med centralstimulerande medel vid behandling av vuxna patienter med ADHD utan samtidigt alkohol- eller narkotikamissbruk eller beroende. Det finns även vetenskapligt stöd för att man vid korttidsbehandling (tio veckor) med atomoxetin hos patienter med

[14] Läkemedelsverket, Läkemedelsbehandling av ADHD – Ny rekommendation, Information från Läkemedelsverket 1:2009.

samtidigt alkohol- eller narkotikamissbruk eller beroende uppnår statistiskt signifikanta effekter på ADHD-symtomen.

3.7.2 Förskrivning av centralstimulerande läkemedel vid ADHD

Socialstyrelsen utförde 2012 en studie[15] med syftet att utöka och fördjupa kunskapen om förskrivningen av centralstimulerande läkemedel vid ADHD. Detta gjordes genom att hämta och analysera uppgifter från nationella patientregister och läkemedelsregister. Studien bekräftar att antalet nya användare av ADHD-läkemedel har ökat kraftigt de senaste åren, och trenden ser ut att fortsätta.

Majoriteten som påbörjar behandling med metylfenidat står kvar på behandlingen i många år. Variationen påverkas bland annat av åldersgrupp. Av barn i åldern 5-9 år vid insättning står cirka 70-80 procent kvar på behandlingen efter fem år. För personer i övre medelåldern vid insättning (55-64 år) står 30-40 procent av patienter kvar på behandlingen efter fem år.

Det är vanligt att personer som använder metylfenidat samtidigt också använder andra psykofarmaka, vilket kan ge en uppfattning om förekomsten av psykiatrisk samsjuklighet. Mellan tio och 15 procent av barnen behandlas också med sömnmedel, särskilt melatonin, och mellan fem och tio procent får antidepressiva läkemedel. Förekomsten av ångestdämpande medel, antipsykotika och litium är lägre, under fem procent. För vuxna som använder metylfenidat är det mellan tolv och 13 procent som också behandlas med antipsykotiska läkemedel, mellan 30 och 40 procent får sömnmedel, upp till hälften av kvinnorna får antidepressiva läkemedel (ca 35 procent av männen), mellan 20 och 30 procent får ångestdämpande och två till tre procent får litium. Förekomst av samtidig behandling med smärtstillande läkemedel och läkemedel mot epilepsi är också vanligt förekommande, särskilt hos vuxna.

Andelen män och kvinnor i olika åldersgrupper som använde metylfenidat och vårdats mellan år 2001 och 2010 för psykiatriska diagnoser undersöktes också (se avsnitt 3.3). Bland barn förekom störningar av psykisk utveckling (t ex autismspektrumstörning) hos tio till 15 procent och emotionella och beteendemässiga störningar (exkl. ADHD) hos cirka tio procent. Bland vuxna dominerar depression, ångestsjukdomar och skadligt bruk av beroendeframkallande medel, följt av bipolära tillstånd, personlighetsstörningar och schizofreni.

I rapporten urskiljs också en grupp användare av metylfenidat motsvarande cirka 30 procent av de vuxna användarna som också samtidigt använde andra narkotikaklassade läkemedel, till exempel opioider, pregabalin, bensodiazepinderivat och bensodiazepinbesläktade läkemedel. I denna grupp är det vanligare med uppgifter i patientregistret om tidigare vård på grund av diagnoser som kan indikera skadligt bruk av beroendeframkallande medel inom gruppen. Det var också vanligt att metylfenidat och övriga läkemedel i stor utsträckning förskrevs vid olika kliniker. I denna grupp var det också vanligare att man i stor utsträckning använde medellångverkande metylfenidat (Ritalin kapsel) i stället för långverkande (Concerta).

3.7.3 ADHD - Diagnostik och behandling, vårdens organisation och patientens delaktighet

I en systematisk litteraturgenomgång publicerad 2013[16] (baserad på en litteratursökning uppdaterad i april 2012) konstaterar SBU att både metylfenidat och atomoxetin lindrar

---

[15] Socialstyrelsen 2012.

[16] SBU. ADHD. Diagnostik och behandling, vårdens organisation och patientens delaktighet. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering (SBU); 2013. SBU-rapport nr 217. ISBN 978-91-85413-58-4.

ADHD-symtom vid korttidsbehandling (upp till 6 månader) hos barn, ungdomar och vuxna med ADHD. SBU anger vidare att det inte går att bedöma nyttan vid längre tids behandling (>6 mån). Detsamma gäller för att kunna bedöma om risken för skadligt bruk av beroendeframkallande medel i vuxen ålder påverkas hos personer som har behandlats med centralstimulerande ADHD-läkemedel som barn, och om det går att läkemedelsbehandla ADHD hos personer med ett känt skadligt bruk av beroendeframkallande medel. SBU konstaterar vidare att vanliga biverkningar med atomoxetin är illamående och nedsatt aptit. Viktminskning och pulsökning är även vanliga biverkningar hos barn och för vuxna är det muntorrhet och erektil dysfunktion. För metylfenidat är biverkningarna framför allt nedsatt aptit. För barn är även buksmärtor en vanlig biverkning och för vuxna är, utöver minskad aptit, illamående, muntorrhet, sömnproblem, huvudvärk och viktnedgång vanliga biverkningar. Det vetenskapliga underlaget bedömdes vara otillräckligt för att bedöma om det finns skillnader mellan atomoxetin och metylfenidat avseende effekt på ADHD-symtom hos barn med ADHD. För vuxna saknas studier.

3.7.4 Uppföljning av ADHD-läkemedel

Läkemedelsverket har kartlagt förskrivning och säkerhet av ADHD-läkemedel i en rapport publicerad 2014[17]. Analysen av inkomna biverkningsrapporter för ADHD-läkemedel under 2013 visade inte någon ökning av antalet rapporter eller någon väsentlig förändring av biverkningsmönstret jämfört med tidigare års rapportering. Det totala antalet frågor om förgiftningstillbud med ADHD-läkemedel har tidigare ökat successivt men har under de senaste två åren varit tämligen konstant. Inga nytillkomna säkerhetsfrågor identifierades vid litteratursökningar.

TLV:s kommentarer:

TLV bedömer att befintliga nationella kunskapsdokument ger en samstämmig bild av att läkemedelsbehandling kan övervägas vid behandling av ADHD och att både metylfenidat och atomoxetin har dokumenterat god effekt vid behandling av ADHD hos barn såväl som vuxna, åtminstone upp till 6 månader. Biverkningarna av dessa läkemedel är överlappande, även om små skillnader finns. I normalfallet utgör metylfenidat förstahandsalternativ för både barn och vuxna, åtminstone vid korttidsanvändning och när inga komplicerande faktorer föreligger, exempelvis vid risk för skadligt bruk av beroendeframkallande medel.

Dessvärre är flera av dokumenten inaktuella, i och med att ett nytt läkemedel har tillkommit sedan de publicerades (lisdexamfetamin) och att nya indikationer har tillkommit för två av läkemedlen (Strattera samt Ritalin kapsel har blivit godkända för nyinsättning hos vuxna med ADHD). Dessutom har många relevanta kliniska studier publicerats de senaste åren.

3.8 Internationella behandlingsrekommendationer

I detta avsnitt redogörs kortfattat för internationella behandlingsrekommendationer. Urvalet är inte systematiskt, utan utgör engelskspråkiga dokument från europeiska länder. Detta innebär i praktiken att de härrör från Storbritannien eller från europeiska professionsorganisationer. Man bör liksom för de nationella kunskapsdokumenten ha i åtanke att rekommendationerna speglar evidensläget vid tidpunkten för deras författande, vilka läkemedel som fanns på marknaden då och med vilka indikationer. Dessutom bör man vara medveten om att utbudet av tillgängliga ADHD-läkemedel på marknaden skiljer sig mellan olika länder, liksom professionens inställning till användning av läkemedel utanför godkänd indikation (off label),

[17] Uppföljning av ADHD läkemedel. Årsrapport från Läkemedelsverket 2013, Läkemedelsverket 2014.

till psykosociala behandlingsmetoder samt till alternativmedicin. Även hälsoekonomiska aspekter kan variera mellan olika länder.

Europeiska behandlingsriktlinjer utgivna av det europeiska nätverket för hyperkinetiska sjukdomar (EUNETHYDIS) 2006[18] anger att såväl metylfenidat som atomoxetin bör vara tillgängliga vid behandling av ADHD hos barn. I normalfallet bör lång- och medellångverkande metylfenidat vara förstahandsalternativet, men att atomoxetin kan vara förstahandsalternativ när metylfenidat är kontraindikerat, vid skadligt bruk av beroendeframkallande medel eller samtidiga tics, om det finns en stark önskan från anhöriga att undvika centralstimulerande medel eller när 24-timmarseffekt är särskilt önskvärd.

NICE (Storbritannien) uppdaterade 2008 sina kliniska riktlinjer för ADHD hos barn och vuxna[19]. För barn rekommenderas centralstimulerande medel eller atomoxetin när läkemedelsbehandling bedöms vara lämpligt. Vid ADHD utan betydande samsjuklighet eller med samtidig uppförandestörning rekommenderas metylfenidat. Vid samtidiga tics, Tourettes syndrom, ångest, skadligt bruk av centralstimulerande medel eller risk för läckage rekommenderas metylfenidat eller atomoxetin. När behandling med metylfenidat inte leder till tillräcklig klinisk effekt vid den högsta tolererade dosen, eller när metylfenidat inte tolereras vid låga doser, rekommenderas atomoxetin. Hos vuxna är metylfenidat förstahandsvalet, men om behandlingen inte leder till tillräckligt kliniskt respons eller inte tolereras kan atomoxetin eller dexamfetamin testas. Vid misstanke om skadligt bruk eller läckage av centralstimulerande medel kan atomoxetin utgöra förstahandsalternativet hos vuxna med ADHD. NICE poängterar också att om valet står mellan mer än ett lämpligt läkemedel ska den produkt som har den lägsta kostnaden per dag förskrivas.

SIGN (Skottland) publicerade riktlinjer för behandling av ADHD hos barn och ungdomar 2009[20]. När läkemedel bedöms vara lämpligt rekommenderas centralstimulerande medel i första hand, utom när det finns misstänkt hjärtsjukdom. När ett centralstimulerande medel befinns vara ineffektivt bör en annat övervägas. Atomoxetin rekommenderas vid behandling av barn med ADHD där centralstimulerande medel är olämpliga, inte tolereras eller inte leder till tillräckligt kliniskt respons.

Det europeiska nätverket för vuxen-ADHD publicerade behandlingsriktlinjer 2010[21]. Enligt dessa är centralstimulerande medel förstahandsvalet vid läkemedelsbehandling av ADHD hos både barn och vuxna. När centralstimulerande medel är kontraindicerade eller av andra skäl olämpliga kan atomoxetin användas i första hand. Atomoxetin kan också utgöra förstahandsalternativ hos patienter med samtidigt skadligt bruk av beroendeframkallande medel, men det understryks att det saknas studier som visar att effekten av atomoxetin är bättre än centralstimulerande medel i denna patientpopulation.

---

[18] Banaschewski T et al., Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline, *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006 15:476-95.

[19] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Attention deficit hyperactivity disorder, Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults, NICE clinical guideline 72, september 2008.

[20] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people, A national clinical guideline, 2009.

[21] Kooij SJJ et al., European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD, *BMC Psychiatry* 2010 10:67.

Den brittiska föreningen för psykofarmakologi (BAP) har utgivit rekommendationer[22] för farmakologisk behandling av ADHD hos barn och vuxna. Där anges att centralstimulerande medel, främst metylfenidat, är förstahandsvalet för såväl barn som vuxna. Atomoxetin kan användas om behandling med metylfenidat är ineffektivt, inte tolereras eller – som förstahandsval – vid samtidig ångestsjukdom, svåra tics eller risk för felaktig användning eller läckage. Hos barn kan risk för felaktiv användning eller läckage från föräldrarna utgöra motiv för att använda atomoxetin som förstahandsval.

TLV:s kommentarer:

Mot ovanstående bakgrund bedömer TLV att centralstimulerande medel, och främst metylfenidat, utgör förstahandsvalet vid läkemedelsbehandling av ADHD både hos barn och vuxna i Storbritannien och sannolikt i flera andra europeiska länder. Atomoxetin tycks i praktiken vara begränsat till andrahandsalternativ, när behandling med metylfenidat (och ibland ytterligare ett centralstimulerande medel) inte leder till önskvärt kliniskt respons eller inte tolereras, eller när behandling med centralstimulerande medel av någon anledning är olämpligt. Det bör understrykas att endast ett av dokumenten (BAP 2014) är publicerat sedan lisdexamfetamin godkändes och atomoxetin fick godkännande för nyinsättning hos vuxna, och inget är publicerat sedan Ritalin kapsel fick denna indikation. Det bör också poängteras att tre av de fem behandlingsrekommendationerna ovan är utförda av organisationer med band till läkemedelsindustrin.

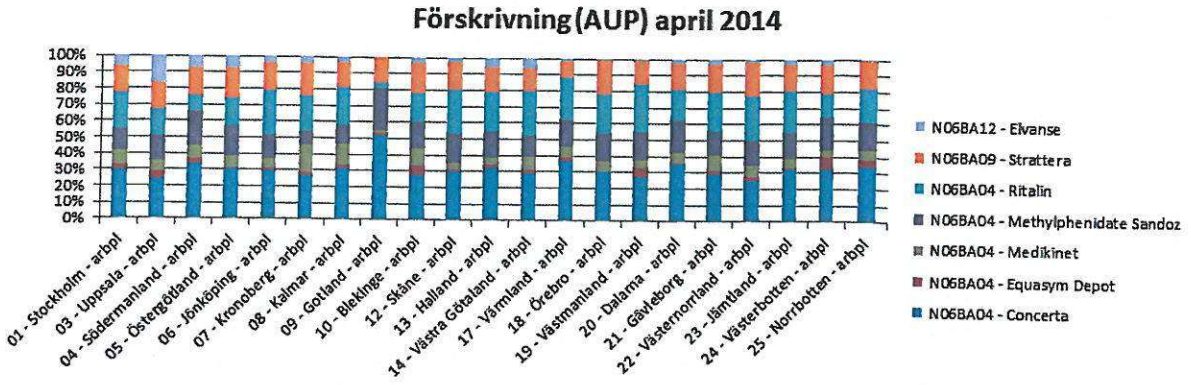
3.9 Svensk behandlingspraxis

Det finns en internationell samstämmighet i att val av ADHD-läkemedel ska avgöras av individens behov och preferens, och att en sortimentsbredd därför är önskvärd[23]. Försäljningsstatistik visar att Concerta är det mest använda ADHD-läkemedlet, följt av Ritalin, Strattera, Medikinet, Equasym och Elvanse. Detta är exakt den ordning som läkemedlen gjorde inträde på den svenska marknaden (se även avsnitt 6 Marknaden).

Om man antar att variationen i brukarnas behov av olika ADHD-läkemedel är densamma i olika landsting, och att det främst är behoven som styr förskrivningen, borde samma förskrivningsmönster förekomma i olika landsting. Genom inhämtning av förskrivningsdata från databasen Concise har TLV kartlagt relativ förskrivning av olika ADHD-läkemedel i olika landsting (Figur 2 och Tabell 3).

[22] Bolea-Alamanac B et al., Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology, *J Psychopharmacol* 2014 28:179-203.

[23]



Figur 2. Relativ förskrivning (AUP) av olika ADHD-läkemedel i olika landsting.

Tabell 3. Medianvärde och spridningsmått för den relativa förskrivningen mellan landsting av de olika läkemedelsgrupperna, och av medellångverkande metylfenidatpreparat för sig. MLV = medellångverkande, LV = långverkande.

	Median	Min	Max
Läkemedelsgrupper			
Metylfenidat LV	47,8 %	35,1 %	78,3 %
Metylfenidat MLV	32,6 %	5,9 %	40,7 %
Atomoxetin	17,0 %	10,2 %	21,3 %
Lisdexamfetamin	3,3 %	0,3 %	16,5 %
Medellångverkande metylfenidatpreparat			
Equasym	6,7 %	1,4 %	31,2 %
Medikinet	20,6 %	11,7 %	41,7 %
Ritalin	68,6 %	45,1 %	82,3 %

Enligt Läkemedelsverkets rekommendationer[24] är atomoxetin ett andrahandspreparat, men kan utgöra förstahandspreparat när metylfenidat är olämpligt, till exempel vid misstanke om skadligt bruk av beroendeframkallande medel. Förskrivningsstatistiken överensstämmer med att metylfenidat utgör ett förstahandsalternativ vid farmakologisk behandling av ADHD. Förskrivningskostnaden för atomoxetin underskrider i de flesta landsting 20 procent, vilket stämmer väl med vad som kan förväntas av ett andrahandspreparat. Statistik från Socialstyrelsens läkemedelsregister bekräftar att det är relativt få personer som får atomoxetin och som inte har stått på ett annat ADHD-läkemedel tidigare. Insättning av atomoxetin till behandlingsnaiva personer ökar dock i högre åldrar, men i de åldrarna är incidensen av behandling med ADHD-läkemedel så låg att osäkerheten i data blir stor[25].

[24] Läkemedelsverket 2009.
[25] Se bilaga 1, tabell 2.

Även lisdexamfetamin är ett andrahandspreparat, och försäljningen är tämligen låg. Den variationen som förekommer i förskrivningen av Elvanse kan möjligen förklaras av att man i vissa landsting gjort bedömningen att patienter som tidigare behandlades med dexamfetamin på licens nu bör erbjudas lisdexamfetamin. Lisdexamfetamin godkändes först sommaren 2013, och togs in i läkemedelsförmånerna med begränsning i december 2013.

Bland metylfenidatpreparat förekommer en viss variation i förskrivningen mellan landstingen. Förskrivningen av långverkande metylfenidatpreparat (Concerta, Metylphenidate Sandoz) jämfört med medellångverkande metylfenidat (Equasym depot, Medikinet kapsel och Ritalin kapsel) står för mellan 46 och 93 procent av den totala försäljningen av metylfenidat (median 60 procent). Mycket av variationen beror på att förskrivningen av metylfenidat i Gotland i betydligt större utsträckning än i andra landsting är förskjuten mot långverkande metylfenidat. I övriga landsting är proportionerna mellan långverkande och medellångverkande metylfenidat ungefär densamma.

Inom gruppen medellångverkande metylfenidat, det vill säga Equasym depot, Medikinet kapsel och Ritalin kapsel dominerar försäljningen av Ritalin i samtliga landsting, med mellan 45 och 82 procent av försäljningen (median 69 procent). Medikinet står för en mindre del av marknaden, med en förskrivning som varierar mellan 12 och 42 procent (median 21 procent). Förskrivningen av Equasym depot är i vissa landsting nästan obefintlig, men står för över 30 procent av försäljningen inom gruppen medellångverkande metylfenidatpreparat i andra landsting (median 7 procent). Variationer mellan landstingen i förskrivningen av olika metylfenidatpreparat talar för att det inte enbart är patientens behov och preferenser som styr val av preparat. Sannolikt spelar regionala behandlingstraditioner också viss roll.

De experter som TLV har konsulterat instämmer i att metylfenidat även i praktiken utgör första linjens behandling vid ADHD. På de flesta kliniker är förstahandsvalet långverkande metylfenidat, men på vissa kliniker föredras medellångverkande, främst Ritalin kapsel, möjligen eftersom det har funnits längre på marknaden än Medikinet kapsel och Equasym Depot. Enligt experterna är dock användningen av atomoxetin relativt liten även hos personer där metylfenidat kan förmodas vara olämpligt, exempelvis vid misstänkt och bekräftat skadligt bruk av beroendeframkallande medel. Trots att produktresuméer för olika metylfenidatpreparat varnar för användning hos personer med skadligt bruk av beroendeframkallande medel är metylfenidat ofta förstahandsalternativet även i denna grupp. Här finns dock regionala skillnader i praxis, och vid vissa kliniker används atomoxetin som förstahandsalternativ vid ADHD och samtidig beroendeproblematik.

Statistik som TLV har hämtat från Socialstyrelsens läkemedelsregister (se avsnittet nedan och Bilaga 1) visar att en del användare kombinerar lång- och medellångverkande metylfenidatpreparat med kortverkande metylfenidat.

Samtliga ADHD-läkemedel är godkända som en del i ett omfattande behandlingsprogram när endast stödjande åtgärder visat sig vara otillräckliga. Enligt TLV:s experter förekommer det att ADHD-läkemedel förskrivs utan att vara del i ett sådant behandlingsprogram.

3.9.1 Sammanställning av statistik från Socialstyrelsens läkemedelsregister

Statistik från Socialstyrelsens läkemedelsregister togs fram för att kartlägga användningen av olika kombinationer av ADHD-läkemedel. Alla patienter som haft minst en expedition av ett ADHD-läkemedel kvartal fyra år 2011, och som haft minst tre expeditioner år 2012 ingår i materialet. Statistiken avser ADHD-läkemedelsexpeditioner år 2012. Expeditionsdata grupperades i totalt 156 unika kombinationer. Av dessa kombinationer var det 23 som var vanligare än 0,5 procent, och som tillsammans motsvarar 90 procent av materialet. I analysen

har därmed 10 procent av användningen med 133 ovanliga kombinationer uteslutits. En sammanfattning av de viktigaste fynden från analysen redovisas i bilaga 1. Det bör understrykas att tolkningar av materialet bör göras med försiktighet, särskilt för de produkter som har lägre total försäljning, eftersom de ovanliga läkemedelskombinationer som uteslutits från analysen får större vikt i statistiken för denna läkemedelsanvändning.

Över 60 procent av användarna av Concerta fick det som enda ADHD-läkemedel år 2012. Av dessa var den genomsnittliga dosen över alla åldersgrupper 51 mg per dag. Yngre barn förskrevs i genomsnitt 30 mg per dag, medan män över 35 år förskrevs cirka 73 mg per dag. Ungefär 18 procent fick andra lång- eller kortverkande ADHD-läkemedel i sådana mängder att det finns skäl att anta att denna grupp antingen bytte läkemedelsterapi under året, eller att de använde olika läkemedel växelvis över året. Ungefär 17 procent av de som fick Concerta förskrivet som enda lång- eller medellångverkande metylfenidatpreparat fick också kortverkande metylfenidat (Ritalin och/eller Medikinet tablett).

Ungefär en tredjedel av användarna av Ritalin kapsel fick Ritalin förskrivet som enda ADHD-läkemedel. I denna grupp motsvarade förskrivningen en genomsnittlig dos som är relativt hög, 55 mg per dag för samtliga åldersgrupper. För patienter 35 år och äldre uppgick den genomsnittliga dygnsdosen till 91 mg per dag. Drygt 37 procent av de som fick Ritalin kapsel utskrivet som enda lång- eller medellångverkande metylfenidatpreparat fick också kortverkande metylfenidat.

Den absoluta majoriteten av de personer som fick Medikinet kapsel utskrivet år 2012 fick också andra ADHD-läkemedel i sådan omfattning att man kan anta att de bytte behandling under året. Mindre än en femtedel av patienterna fick Medikinet kapsel förskrivet som enda ADHD-läkemedel. Ungefär 38 procent av de som fick Medikinet utskrivet som enda lång- eller medellångverkande metylfenidatpreparat fick också kortverkande metylfenidat.

Merparten av de patienter som fick Equasym Depot förskrivet år 2012 fick även andra ADHD-läkemedel. Detta kan tyda på att många patienter bytte läkemedel under året, och att Equasym Depot är ett läkemedel som i praktiken blir aktuellt först sedan man prövat ett annat preparat. För de patienter som enbart fick Equasym Depot motsvarade förskrivningen en relativt låg genomsnittlig dygnsdos av metylfenidat. Ungefär nio procent av de som fick Equasym Depot utskrivet som enda lång- eller medellångverkande metylfenidatpreparat fick också kortverkande metylfenidat.

Ungefär 40 procent av de som förskrevs Strattera år 2012 fick det som enda ADHD-läkemedel. Övriga fick Strattera förskrivet i kombination med andra ADHD-läkemedel i sådana mängder som tyder på antingen ett byte av läkemedelsterapi eller ett mönster med olika läkemedel växelvis över året.

För de patienter som enbart står på ett lång- eller medellångverkande metylfenidatpreparat eller atomoxetin (Strattera) har genomsnittliga dygnsdoser beräknats för olika åldersgrupper (Bilaga 1, tabell 1). För barn och ungdomar, samt för unga vuxna (upp till 34 år), är genomsnittliga dygnsdoser av metylfenidat högre än de i produktresuméerna angivna maxdoserna (60 mg/dygn). För vuxna män 35 år eller äldre är genomsnittlig dygnsdos av metylfenidat från Medikinet och Ritalin högre än den i produktresumén för Ritalin angivna maxdosen för vuxna (80 mg/dygn). Vuxna över 35 år som behandlas med Concerta och Equasym Depot har ett genomsnittligt intag som underskrider denna maxdos. Genomsnittligt intag av Strattera är cirka 60 mg för vuxna över 35 år.

Separata data från Socialstyrelsens läkemedelsregister[26] har analyserat förekomsten av nyinsättning av metylfenidat respektive atomoxetin under 2013, i populationer som inte tidigare behandlas med ett ADHD-läkemedel. Dessa data motsvarar en sammanställning av förekomsten av nyinsättning av metylfenidat under samma år i en nyligen publicerad rapport från Socialstyrelsen[27]. En jämförelse mellan incidenstalen för nyinsättning av metylfenidat respektive atomoxetin visar att nyinsättning är vanligare med metylfenidat i alla åldrar, men att atomoxetin relativt sett är vanligare i högre åldrar (Bilaga 1, tabell 2).

3.9.2 Lisdexamfetamin vid behandling av ADHD hos vuxna

Lisdexamfetamin godkändes år 2013 och togs med i läkemedelsförmånerna med begränsning i december samma år. Begränsningen innebär dels att läkemedlet ska användas först efter att man prövat metylfenidat och inte uppnått kliniskt respons, alternativt fått oacceptabla biverkningar, dels att det bara får sättas in på barn. Detta motsvarar den godkända indikationen för lisdexamfetamin. En konsekvens av förmånsbegränsningen är alltså att patienter över 18 år som nyinsätts på lisdexamfetamin efter december 2013 inte uppfyller kriterierna för att få läkemedlet subventionerat. Detta är samma situation som gäller för metylfenidatpreparaten som alla har generell subvention, vilket innebär att de subventioneras för den godkända indikationen.

Mot den bakgrunden har vuxna patienter med ADHD som inte svarar på eller får biverkningar av metylfenidat och atomoxetin i praktiken inte tillgång till lisdexamfetamin. Denna patientgrupp har ofta nedsatt arbetsförmåga och saknar medel att själv bekosta läkemedelsbehandlingen. Samtidigt visar statistik från Socialstyrelsen att knappt 800 recept utfärdades till vuxna (≥19 år) inom förmånen i januari 2014[28].

Anledningen till att förskrivning inom förmånen av lisdexamfetamin till vuxna förekommer är att den förskrivande läkaren har angett på receptet att villkoren för subvention är uppfyllda. En del av de berörda patienterna är sannolikt personer som tidigare behandlats med dexamfetamin men inte fått förnyade licenser med hänvisning till att lisdexamfetamin blivit godkänt. Enligt TLV kan det vara rimligt att tolka begränsningstexten för lisdexamfetamin på ett sätt som stöder denna typ av användning, eftersom lisdexamfetamin omvandlas till dexamfetamin i blodet. Men det är också möjligt att många av recepten för lisdexamfetamin till vuxna inom förmånen har förskrivits till patienter som inte tidigare behandlats med dexamfetamin.

Förskrivningen av lisdexamfetamin varierar kraftigt mellan olika landsting. I Uppsala står lisdexamfetamin för drygt 16 procent av den totala försäljningen av ADHD-läkemedel (figur 2 ovan), medan den är i princip obefintlig i Gotland, Örebro och Norrbotten. En närmare analys av data bekräftar att mönstret är detsamma för förskrivning *inom förmånen* till *vuxna* patienter. Detta visar att följsamheten till begränsningen av lisdexamfetamin inte är densamma över landet, och att detta leder till en ojämlik tillgång till läkemedlet.

3.9.3 Metylfenidat vid behandling av ADHD hos vuxna

När omprövningen påbörjades i juni 2013 var inget av de registrerade läkemedlen (fyra metylfenidatpreparat och ett atomoxetinpreparat) godkänt för nyinsättning hos vuxna. Off labelförskrivningen var dock omfattande, och vuxna stod år 2012 för ungefär hälften av den totala användningen. Flera av preparaten var indirekt godkända för fortsatt bruk när ungdomar

[26] Utdrag från Socialstyrelsen, avdelningen för utvärdering och analys, 2014-05-26, se bilaga 1, tabell 3.
[27] Förskrivning av centralstimulantia vid ADHD. Utvecklingen från 2006 till 2013. Socialstyrelsen 2014. Artikelnummer 2014-6-9.
[28] Utdrag från Socialstyrelsen, avdelningen för statistik och jämförelse, 2014-02-24, se bilaga 1, tabell 4.

som behandlas med ADHD-läkemedel uppnår vuxen ålder (i produktresuméerna finns denna information inte under avsnittet med rubriken Terapeutiska indikationer, utan under Dosering och administrationssätt). Sommaren 2013 godkändes atomoxetin (Strattera) för nyinsättning hos vuxna. När denna omprövning pågick uppstod därför frågan om metylfenidatprodukter fortfarande är ett relevant behandlingsalternativ för vuxna med ADHD.

Fram till juni 2014 då Ritalin kapsel godkändes för nyinsättning hos vuxna med ADHD var all nyinsättning av metylfenidat till vuxna utanför godkänd indikation. I svensk klinisk praxis har det enligt TLV:s experter ändå varit vanligt att vuxna med ADHD som sätts in på ADHD-läkemedel i första hand erbjuds metylfenidat[29], vilket också bekräftas av förskrivningsdata.

I Läkemedelsverkets rekommendationer[30] skriver man att "Det finns vetenskapligt stöd för klinisk relevant och statistisk signifikant effekt av korttidsbehandling, företrädesvis veckor upp till en till två månader, med centralstimulantia (metylfenidat/amfetamin) vid behandling av vuxna patienter med ADHD utan samtidigt skadligt bruk av alkohol eller narkotika. Studierna inkluderar patienter i åldrar upp till 65 års ålder. Mest erfarenhet finns av att inleda behandling med metylfenidat som finns i kort-, medium- och långverkande beredningar. Doser som använts i studier på vuxna är 10-80 mg per dag. Det kan vara motiverat att börja med en låg ingångsdos som successivt trappas upp. Den slutliga doseringen är individuell och enstaka patienter kan behöva högre doser. Concerta är godkänt för behandling av vuxna i USA. I produktinformationen anges att den totala dygnsdosen inte bör överstiga 72 mg." Man påtalar också att långtidsdata från kontrollerade studier saknas.

I SBU-rapporten om ADHD[31], framgår att "det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att metylfenidat ger bättre effekt än placebo i andel som svarar på behandling mätt med ADHD investigator symptom rating scale (AISRS)[32] och Clinical global impression-improvement (CGI-I)[33] vid korttidsbehandling av vuxna med ADHD". Också att "det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (en studie med brister i studiekvalitet och överförbarhet) för att avgöra om metylfenidat ger bättre effekt än placebo på ADHD-symtom vid långtidsbehandling a vuxna med ADHD". Samma omdöme om långtidseffekter fick atomoxetin (Strattera). Västra Götalandsregionen har också utgivit en HTA-rapport om läkemedelsbehandling av ADHD hos vuxna[34], och slutsatsen överensstämmer med SBU:s: "Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att korttidsbehandling med metylfenidat därav lindrar ADHD-symtom, mätta med validerade symtomskalor, hos vuxna ADHD-patienter, jämfört med placebo".

I behandlingsriktlinjerna från det europeiska nätverket för vuxen-ADHD[35] och från den brittiska föreningen för psykofarmakologi[36] anges att centralstimulerande medel (metylfenidat och dexamfetamin) är förstahandsvalet vid läkemedelsbehandling av ADHD både hos barn och vuxna. I behandlingsritklinjer från NICE[37] uttrycks också att "drug treatment is the first-

---

[29] Se avsnitt 6.2.
[30] Läkemedelsverket 2009
[31] SBU 2013.
[32] ADHD investigator symptom rating scale (AISRS) är ett verktyg som mäter förekomst och svårighetsgrad av de 18 olika symtom som utgör kriterium för ADHD enligt diagnosmanualen DSM-IV. Den urpsrungliga skalan är utvecklad för barn, men en modifierad version för vuxna finns också tillgänglig (Adult AISRS).
[33] Clinical Global Impression (CGI) består av en sjugradig skala mellan 1 och 7 som används för att bedöma svårighetsgrad av patientens tillstånd (CGI-S) eller förbättring/försämring vid behandling (CGI-I).
[34] Västra Götalandsregionen, Behandling av ADHD (Attention-deficit/hyperactivity disorder) hos vuxna, med centralstimulerande medel, 2008-11-03.
[35] Kooij SJJ 2010.
[36] Bolea-Alamanac B 2014.
[37] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2008.

line treatment for adults with ADHD with either moderate or severe levels of impairment. Methylphenidate is the first-line drug".

Baserat på en litteratursökning utförd i november 2013 har TLV identifierat ett flertal artiklar publicerade år 2009 eller senare avseende randomiserade eller observationella studier av metylfenidat på vuxna med ADHD med relativt långa uppföljningstider (minst nio veckor). Dessa studier har alltså tillkommit efter att det vetenskapliga underlaget för Läkemedelsverkets rekommendationer från 2009 togs fram. Studierna redovisas kortfattat under avsnittet om klinisk effekt (avsnitt 4).

TLV:s kommentarer:

TLV anser att det finns ett starkt stöd för att använda metylfenidat vid behandling av vuxna med ADHD, även vid nyinsättning. Detta stöd kommer både från svenska och internationella behandlingsriktlinjer. Flertalet av dessa behandlingsrekommendationer är visserligen tillkomna innan atomoxetin godkändes för nyinsättning hos vuxna med ADHD, och det kan antas att rekommendationerna hade sett annorlunda ut om atomoxetin hade haft denna indikation när de författades. Men stöd för användning kommer även från klinisk forskning och från klinisk praxis. Med anledning av detta bedömer TLV att metylfenidatpreparat är att betrakta som ett relevant behandlingsalternativ vid nyinsättning hos vuxna med ADHD.

Sedan juni 2014 är även metylfenidatpreparatet Ritalin kapsel godkänt för nyinsättning hos vuxna.

4 KLINISK EFFEKT OCH SÄKERHET

TLV bedömer att:

- Metylfenidat, atomoxetin och lisdexamfetamin har en dokumenterad klinisk effekt vid behandling av kärnsymtomen hos både barn och vuxna med ADHD.
- Sannolikheten anses vara större att en kliniskt betydelsefull effekt uppnås med de centralstimulerande medlen metylfenidat och lisdexamfetamin än med atomoxetin vid kortare tids behandling. För de patienter som uppnår klinisk effekt med något av preparaten saknas vetenskapligt stöd för att något läkemedel är mer eller mindre effektivt än något annat. Vid längre tids behandling saknas direkt jämförande studier.
- Klinisk betydelsefull effekt uppnås snabbare med centralstimulerande medel än med atomoxetin, som kräver flera veckor innan patienten svarar. Eftersom behandling med ADHD-läkemedel sker under lång tid har dock detta knappast någon större betydelse vid val av läkemedel.
- Den farmakokinetiska profilen för de lång- och medellångverkande preparaten skiljer sig bland annat åt avseende proportionen av metylfenidat med omedelbar respektive fördröjd frisättning. Kliniskt kan de olika metylfenidatpreparaten delas in i följande grupper baserat på effektduration på gruppnivå: långverkande (upp till 12 timmar), medellångverkande (upp till 8 timmar) och kortverkande (upp till 4 timmar).
- Eftersom de långverkande preparaten är utformade för en längre effektduration än medellångverkande är det inte lämpligt att göra effektjämförelser mot liknande totaldoser (exempelvis 18 mg långverkande jämfört med 20 mg medellångverkande). Mer relevant är att jämförelser görs utifrån mängden direktverkande metylfenidat.
- De medellångverkande metylfenidatpreparaten skiljer sig något i den farmakokinetiska profilen och huruvida de kan tas med eller utan måltid. De är inte utbytbara, men inom en given grupp av patienter är det sannolikt att flertalet kan byta

ett preparat mot ett annat. För enstaka individer kan dock ett byte kräva dosjusteringar och eventuellt tillägg av kortverkande metylfenidat.

- Alla ADHD-läkemedel har sympatomimetiska effekter, vilket innebär att de kan öka puls och blodtryck och har negativa effekter på sömn och aptit. Förekomsten av dessa besvär skiljer sig något mellan preparaten. Durationen av metylfenidatpreparat påverkar sannolikt förekomsten av biverkningar på kvällen. Biverkningar av ADHD-läkemedel är i regel reversibla och upphör vid utsättning av läkemedlet.
- Förekomsten av psykiska biverkningar, tics och dyskinesier, leverskador och erektil dysfunktion varierar mellan olika ADHD-läkemedel.
- Centralstimulerande medel har till skillnad från atomoxetin tillvänjande effekter, men det saknas vetenskapligt stöd för att behandling under barnaåren påverkar risken för att utveckla substansberoende i vuxen ålder. Det föreligger dock risk för läckage vid behandling med centralstimulerande medel.
- Dokumentationen för effekt och säkerhet vid olika typer av samsjuklighet varierar i omfattning och kvalitet mellan olika ADHD-läkemedel.
- Det finns ett vetenskapligt stöd för att byte av ADHD-läkemedel vid otillräcklig effekt och/eller biverkningar kan vara framgångsrikt.

ADHD är ett tillstånd som debuterar i barnaåren och som kännetecknas av uppmärksamhetsproblem och impulsivitet/hyperaktivitet. Det är en av de vanligaste diagnoserna inom barn- och ungdomspsykiatrin, och för många kvarstår symtomen upp i vuxen ålder. Tillståndet medför en betydande funktionsnedsättning, och leder ofta till lågt självförtroende, socialt utanförskap och låg prestationsförmåga i skola och arbetsliv. ADHD är förenat med förhöjd risk för andra psykiatriska och kroppsliga sjukdomar, och med negativa sociala konsekvenser som arbetslöshet, bostadslöshet, skadligt bruk av beroendeframkallande medel och kriminalitet.

Patienter med ADHD är en heterogen grupp, där bland annat förekomst av andra psykiatriska diagnoser och kroppsliga sjukdomar ställer höga krav på korrekt behandling. Alla patienter med ADHD ska inte ha läkemedelsbehandling. Men för de patienter som är aktuella för läkemedel finns det ett flertal läkemedel godkända för behandling av ADHD. Den medicinska genomgången visar att dessa läkemedel har olika profiler. Andelen patienter som svarar på behandlingen varierar mellan läkemedlen, liksom andelen som får så besvärande biverkningar att behandlingen måste sättas ut. Det finns flera studier som visar att patienter som inte uppnår tillräckligt kliniskt svar eller upplever besvärande biverkningar med ett ADHD-läkemedel både kan svara väl på och tolerera ett annat.

I klinisk praxis utgör metylfenidat förstahandsval vid läkemedelsbehandling av ADHD när det inte föreligger särskilda skäl att undvika centralstimulerande medel. Detta gäller både för barn och för vuxna. Fram tills att Ritalin kapsel blev godkänt för nyinsättning hos vuxna med ADHD i juni 2014 var inget metylfenidatpreparat godkänt för denna indikation. Men förskrivning till vuxna utanför godkänd indikation med metylfenidat har fram tills nu varit mycket vanligt. Det finns fyra olika lång- eller medellångverkande beredningar av metylfenidat på den svenska marknaden, och till stor del förefaller det vara lokala behandlingstraditioner som styr valet av läkemedel. Vanligast är att det långverkande metylfenidatpreparatet Concerta väljs i första hand. Det medellångverkande metylfenidatprepratet Ritalin kapsel är förstahandsval på vissa psykiatriska kliniker. Farmakokinetiska skillnader mellan de olika metylfenidatpreparaten gör dem mer eller mindre lämpliga för personer med behov av symtomlindring vid olika tidpunkter på dygnet, och för personer som är känsliga för biverkningar på kvällen, till exempel sömnstörningar.

I andra hand används atomoxetin eller lisdexamfetamin. Lisdexamfetamin är liksom metylfenidat centralstimulerande, men har en något annorlunda farmakodynamisk profil och har dokumenterad effekt hos patienter som inte svarar på metylfenidat. Atomoxetin är godkänt även för nyinsättning hos vuxna med ADHD, och saknar centralstimulerande effekter vilket innebär att det inte är narkotikaklassat. I direkt jämförande korttidsstudier har atomoxetin visats vara något mindre effektivt, mätt i andel som svara på behandlingen. Metylfenidat och atomoxetin har i kliniska studier visat på effekt vid olika typer av samsjuklighet. Både metylfenidat och lisdexamfetamin kan ha tillvänjande egenskaper och är narkotikaklassade. Samtliga ADHD-läkemedel kan öka puls och blodtryck. Metylfenidat och lisdexamfetamin leder i större utsträckning än atomoxetin till humörsvängningar, sömnstörningar och nedsatt aptit. Atomoxetin å andra sidan kan leda till somnolens (trötthet) och erektil dysfunktion.

Mot bakgrund av den heterogena patientpopulationen och de godkända ADHD-läkemedlens olika egenskaper bedömer TLV att det finns ett behov av sortimentsbredd. Därför bör samtliga godkända läkemedelssubstanser kvarstå i läkemedelsförmånerna. TLV bedömer vidare att det finns vetenskapligt stöd för att ställa över patienter som inte svarar på eller tolererar ett läkemedel till ett annat läkemedel utan några negativa konsekvenser.

TLV:s bedömning är att samtliga godkända läkemedelssubstanser - metylfenidat, atomoxetin och lisdexamfetamin - bör kvarstå i läkemedelsförmånen. Dessutom bedömer TLV att det finns ett kliniskt behov av minst ett metylfenidatpreparat ur varje klass (långverkande, medellångverkande och kortverkande). De icke-medicinska skillnader som finns mellan exempelvis de medellångverkande preparaten (se avsnitt 4.8) anser TLV däremot inte är avgörande för det kliniska behovet.

Gruppen långverkande metylfenidat består idag av två läkemedel, Concerta samt Methylphenidate Sandoz. Läkemedelsverket har bedömt att de är utbytbara mot varandra. Methylphenidate Sandoz är i dagsläget den produkt som har det lägsta priset, och om inget annat anges så byts därför alla recept på Concerta ut till Methylphenidate Sandoz på apotek. TLV bedömer att det i praktiken bara behövs ett av dessa preparat inom förmånen, och eftersom de är utbytbara finner TLV inga hinder för att utesluta det dyrare från läkemedelsförmånerna om priset inte justeras. På de flesta kliniker utgör långverkande metylfenidat förstahandsalternativet vid behandling av ADHD både hos barn och hos vuxna. Eftersom Methylphenidate Sandoz förefaller vara det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet ser TLV inget hinder för att fastställa dess status som förstahandsalternativ genom att införa förmånsbegränsningar för medellångverkande metylfenidat och atomoxetin om deras priser inte justeras.

Lisdexamfetamin togs med i läkemedelsförmånen i december 2013 och subventioneras endast när kliniskt svar inte uppnås med metylfenidat, och endast hos barn och ungdomar. I likhet med övriga metylfenidatpreparat subventioneras alltså inte lisdexamfetamin vid nyinsättning för vuxna. Metylfenidatpreparaten har emellertid inte ålagts med en formell åldersbegränsning till godkänd indikation på samma sätt som lisdexamfetamin har. TLV anser därför att det finns skäl att se över begränsningen för lisdexamfetamin. Effekt och säkerhet av lisdexamfetamin har demonstrerats i studier på vuxna med ADHD och det finns därför enligt TLV:s uppfattning inget medicinskt hinder för att enbart låta andrahandsbegränsningen kvarstå. TLV gör bedömningen mot bakgrund av att det inte är visat att lisdexamfetamin är kostnadseffektivt som första linjens behandling.

4.1 Klinisk effekt på ADHD-symtom

Nedan presenteras det vetenskapliga underlaget för de olika ADHD-läkemedlens effekt på ADHD-symtom. Redovisningen är uppdelad i jämförelser mot placebo respektive mellan preparaten. I första hand utgörs underlaget av publicerade systematiska översikter, men där det är motiverat redovisas även publicerade kliniska studier.

4.1.1 Metylfenidat jämfört med placebo

TLV har tagit del av åtskilliga studier som har jämfört effekten av metylfenidat med placebo vid behandling av barn och vuxna med ADHD. Resultaten av studierna visar att metylfenidat jämfört med placebo har en god effekt på ADHD-symtom.

I SBU-rapporten om ADHD[38] identifierades fem studier av minst medelhög kvalitet som utvärderade effekt av metylfenidat med placebo hos barn i åldern 5–17 år, och en på förskolebarn (3–5,5 år) i upp till sex veckor. Fyra av de fem studierna med äldre barn använde samma definition av behandlingssvar (CGI[39]). Baserat på dessa bedömer SBU att det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att metylfenidat ger bättre effekt än placebo vid korttidsbehandling av barn med ADHD mätt som andelen som svarar på behandling. Några studier med uppföljningstider på mer än sex månader kunde inte identifieras, och SBU bedömer därför att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om metylfenidat ger bättre effekt än placebo på ADHD-symtom vid långtidsbehandling av barn med ADHD.

I SBU-rapporten identifierades även tio placebokontrollerade RCT utförda på vuxna med tre till åtta veckors behandlingstid. SBU bedömer att det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att metylfenidat ger bättre effekt än placebo i andel som svarar på behandling vid korttidsbehandling av vuxna med ADHD. I tre av studierna mättes effekten med AISRS[40] och CGI-I, i de övriga sju på andra sätt. Precis som för barn bedömer SBU att underlaget är otillräckligt för att avgöra om metylfenidat ger bättre effekt än placebo på ADHD-symtom vid långtidsbehandling av vuxna med ADHD.

I en systematisk översikt och metaanalys[41] undersöktes effekten av centralstimulerande medel på akademiska färdigheter i klassrumsmiljö. Samtliga inkluderade studier var crossoverstudier med i genomsnitt två veckors behandlingsduration för varje intervention. Metaanalysen visar att för de flesta dimensioner som undersöktes leder metylfenidat till förbättrade skolfärdigheter på kort sikt.

En översiktsartikel av Fredriksen och medarbetare[42] utvärderade långtidseffekt och säkerhet av centralstimulerande medel och atomoxetin hos vuxna med ADHD. Fem randomiserade studier och tio öppna extensionsstudier av tidigare korta RCT:er uppfyllde kravet på uppföljningstider på minst 24 veckor. De randomiserade studierna visade att läkemedelsbehandling var mer effektivt än placebo, och extensionsstudierna visade att denna

---

[38] SBU 2013.

[39] Clinical Global Impression (CGI) består av en sjugradig skala mellan 1 och 7 som används för att bedöma svårighetsgrad av patientens tillstånd (CGI-S) eller förbättring/försämring vid behandling (CGI-I).

[40] ADHD investigator symptom rating scale (AISRS) är ett verktyg som mäter förekomst och svårighetsgrad av de 18 olika symtom som utgör kriterium för ADHD enligt diagnosmanualen DSM-IV. Den urpsrungliga skalan är utvecklad för barn, men en modifierad version för vuxna finns också tillgänglig (Adult AISRS).

[41] Prasad V et al., How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behavior and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis, *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2013 22:203-16.

[42] Fredriksen M et al., Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: a review of controlled and naturalistic studies, *Eur Neuropsychopharmacol* 2013 23:508-27.

effekt bibehålls under den öppna uppföljningsfasen. Dessutom identifierades 18 longitudinella observationsstudier och tvärsnittsstudier som visade positiv korrelation mellan tidig diagnos, behandling med stimulanter under barnaåren och gynnsamma utfall i vuxen ålder. För metylfenidat överskred den totala uppföljningstiden i tre av studierna ett år. För atomoxetin hade en av de inkluderade studierna en öppen extension med fyra års uppföljningstid (vid den tidpunkten hade dock 82 procent av patienterna avbrutit behandlingen).

I en metaanalys av Castells och medarbetare[43] utvärderades effekten av metylfenidat hos vuxna med ADHD. Analysen inkluderade 18 studier. Med en multivariat metaregression visade studien att direktverkande metylfenidat vid en genomsnittlig dos på ca 57 mg per dag har en måttlig effekt på ADHD-symtom jämfört med placebo (SMD 0,57-0,58), men att effekten kan ökas med SMD 0,11-0,12 för varje 10 mg ökning av metylfenidatdosen. Slutsatsen är att effekten av metylfenidat på förbättring av ADHD-symtom är dosberoende.

Nyinsättning av metylfenidat till vuxna med ADHD var tills helt nyligen utanför godkänd indikation, och i dagsläget är endast ett av de fem lång- och medellångverkande metylfenidatpreparaten på den svenska marknaden godkänt för denna användning. Därför redovisas här de relevanta studier som TLV identifierat med relativt lång uppföljningstid (minst tolv veckor), som tillkommit efter att Läkemedelsverkets rekommendationer publicerades 2009.

Rösler och medarbetare[44] randomiserade 359 vuxna med ADHD till medellångverkande metylfenidat (Medikinet kapsel) eller placebo och följde upp effekten i 24 veckor. Avhoppen från studien var måttliga i metylfenidatgruppen (76 procent kvarstod), men högre i placebogruppen (56 procent kvarstod). LOCF-analysen[45] visar att fler patienter svarade kliniskt på metylfenidat än placebo, och detta avspeglas även i en förbättring i ADHD-symtom som blev uppenbar i slutet av titreringsfasen vid vecka fem. Vanliga biverkningar i metylfenidatgruppen var aptitförlust (38 procent), muntorrhet (30 procent), sömnstörning (25 procent), hjärtklappning (23 procent), törst (24 procent), menstruationsproblem (11 procent), minskad sexuell lust (11 procent) och svettningar (9 procent). Inga statistiskt säkerställda förändringar i blodtryck noterades, men en ökad puls observerades i metylfenidatgruppen vid flera mättillfällen (dock inte vid endpoint). Inga förändringar i kroppsvikt noterades i någon av grupperna.

I en öppen studie av Adler och medarbetare[46] titrerades 550 vuxna med ADHD till optimal dos av långverkande metylfenidat (Concerta) och följdes i ett år. Slutgiltiga doser var 36 (22,4 procent), 54 (25,1 procent), 72 (22 procent) 90 (17,1 procent) och 108 mg per dag (13,5 procent). 57 procent fullföljde 6-månaders och 44 procent 12-månaders uppföljningen. Små ökningar i blodtryck och puls noterades, och i genomsnitt minskade kroppsvikten med 2,3 kg. Vanligaste biverkningarna var aptitförlust (27 procent), huvudvärk (24 procent) och insomni (21 procent). Förbättring av ADHD-symtom (mätt med AISRS) från baslinje uppmättes, och var stabil under uppföljningen.

---

[43] Castells X et al., Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder, *CNS Drugs* 2011 25:157-69.

[44] Rösler M et al., A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009 259:120-9.

[45] LOCF = Last observation carried forward.

[46] Adler LA et al., Long-term safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder, *J Clin Psychopharmacol* 2011 31:108-14.

Casas och medarbetare[47] randomiserade 279 vuxna med ADHD till långverkande metylfenidat (Concerta) 54 eller 72 mg per dag eller placebo och följde upp effekt och säkerhet under 13 veckor. I gruppen som fick 72 mg per dag metylfenidat var effekten på ADHD-symtom (CAARS) bättre än i placebogruppen. Avhoppen var relativt stora, cirka 60 procent fullföljde studien i metylfenidatgrupperna, och cirka 70 procent i placebogruppen. De vanligaste biverkningarna var aptitförlust, illamående, insomni, muntorrhet, aptitförlust, viktminskning och insomni.

Biederman och medarbetare[48] randomiserade vuxna med ADHD till långverkande metylfenidat (Concerta) eller placebo i en studie med tre faser, en sex veckors effektstudie (n=223) följt av en 24 veckors dubbelblind fortsättningsstudie (n=96) och därefter en dubbelblind, placebokontrolerad, fyra veckors utsättningsttudie (n=23). I slutet av den första fasen var den genomsnittliga dosen 78,4 mg per dag metylfenidat. Effekt på ADHD-symtom (Adult AISRS[49]) var bättre i metylfenidatgruppen i slutet av den första fasen, och den kvarstod under uppföljningsstudien. Vid utsättningen var det ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna som fick metylfenidat eller placebo. Aptitförlust, insomni, irritabilitet, muntorrhet och neurologiska symtom förekom i gruppen som fick metylfenidat.

I en dubbelblind crossoverstudie av Wender och medarbetare[50] randomiserade 116 vuxna med ADHD till kortverkande metylfenidat eller placebo. Patienter som svarade kliniskt på metylfenidat ingick i en öppen studie med tolv månaders uppföljningstid. I den dubbelblinda studien förbättrades 74 procent av metylfenidat och 21 procent av placebo. I uppföljningsstudien minskade symtomen med 80 procent från baslinje (WRAADDS[51]). Cirka 61 procent av deltagarna fullföljde studien.

Bejerot och medarbetare[52] följde upp 133 vuxna patienter med ADHD som påbörjade behandling med centralstimulerande läkemedel mellan år 2001 och 2006 under två år. Studien utfördes vid en klinik i Stockholm. 45 procent behandlades samtidigt för depression eller ångest. 65 procent av patienterna fick metylfenidat, resten dexamfetamin. Hälften av patienterna kvarstod vid tvåårsuppföljningen (44 procent av de som fick metylfenidat). Endast 15 procent avbröt behandling på grund av bristande effekt. Statistiskt säkerställda förbättringar i ADHD-symtom från baslinjen noterades. Pulsen var förhöjd vid tvåårsuppföljningen, men inte blodtrycket. Inga allvarliga biverkningar eller skadligt bruk av drogerupptäcktes. Vanligaste biverkningarna var muntorrhet, aptitförlust, insomni, takykardi, yrsel, huvudvärk och illamående.

---

[47] Casas M et al., Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study, *World J Biol Psychiatry* 2013 14:268-81.

[48] Biederman J et al., A randomized, 3-phase, 34-week, double-blind, long-term efficacy study of osmotic-release oral system-methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder, *J Clin Psychopharmacol* 2010 30:549-53.

[49] ADHD investigator symptom rating scale (AISRS) är ett verktyg som mäter förekomst och svårighetsgrad av de 18 olika symtom som utgör kriterium för ADHD enligt diagnosmanualen DSM-IV. Den urpsrungliga skalan är utvecklad för barn, men en modifierad version för vuxna finns också tillgänglig (Adult AISRS).

[50] Wender PH et al., A one year trial of methylphenidate in the treatment of ADHD, *J Attent Dis* 2011 15:36.

[51] Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale (WRAADDS) är en klinikerledd strukturerad intervju som utvärderar sju olika symtom på en skala mellan 0 och 4.

[52] Bejerot S et al., Two-year outcome of treatment with central stimulant medication in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a prospective study, *J Clin Psychiatry* 2010 71:1590-7.

Det medellångverkande metylfenidatpreparatet Ritalin kapsel har också utvärderats hos vuxna patienter med ADHD i en randomiserad placebokontrollerad studie med 725 patienter[53]. Studien inleddes med en tre veckor lång titreringsfas och en efterföljande sex veckor lång fas med fast dosering (40, 60 och 80 mg/dag eller placebo), följt av titrering till optimal dos under en femveckorsperiod. Därefter utvärderades bibehållen effekt av preparatet i en sex månaders lång dubbelblind, randomiserad utsättningsstudie där patienter randomiserades till placebo (25 procent) eller till den uttitrerade dosen. Studien kompletterades sedan med en öppen sex månaders förlängning. Studien visar att Ritalin kapsel är effektivt med avseende på ADHD-symtom hos vuxna. I utsättningsfasen var risken för behandlingsmisslyckande betydligt lägre för gruppen som fick Ritalin. De vanligaste biverkningarna av metylfenidat var aptitförlust, huvudvärk, muntorrhet, illamående och insomni. Förekomsten av allvarliga biverkningar var densamma i grupperna som fick metylfenidat respektive placebo.

4.1.2 Atomoxetin jämfört med placebo

TLV har även tagit del av ett stort antal placebokontrollerade studier av atomoxetin, som sammantaget visar att atomoxetin har god effekt på ADHD-symtom jämfört med placebo. Atomoxetin är godkänt vid behandling av både barn och vuxna. Av den anledningen har redovisningen av befintliga studier nedan begränsats till systematiska litteraturöversikter/metaanalyser och endast enstaka primärstudier.

I SBU-rapporten[54] identifierades sex randomiserade, placebo-kontrollerade studier av minst medelhög kvalitet som utvärderade medelhög dos av atomoxetin hos barn och ungdomar, varav en studie var utförd i Sverige. Uppföljningstiderna var mellan sex och tolv veckor. Ytterligare tio studier av minst medelhög kvalitet utvärderade hög dos av atomoxetin, med uppföljningstider på mellan sex och nio veckor. SBU bedömer att det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att atomoxetin ger bättre effekt än placebo på ADHD-symtom vid korttidsbehandling av barn med ADHD (mätt med ADHD-RS[55]). Däremot bedömer man att underlaget är otillräckligt för att avgöra om atomoxetin ger bättre effekt än placebo på ADHD-symtom vid långtidsbehandling av barn med ADHD. Några studier med uppföljningstid längre än sex månader med minst medelhög kvalitet kunde inte identifieras.

I SBU-rapporten identifierades också fyra placebokontrollerade RCT utförda på vuxna med tio till tolv veckors uppföljningstid. SBU bedömer att det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att atomoxetin ger bättre effekt än placebo på ADHD-symtom (mätt med CAARS[56]) vid korttidsbehandling av vuxna med ADHD. För långtidsbehandling av vuxna med ADHD bedömer SBU att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om atomoxetin ger bättre effekt än placebo på ADHD-symtom. Detta baserades på två studier med brister i studiekvalitet och precision.

En metaanalys av Cunill och medarbetare [57] inkluderade tolv placebokontrollerade atomoxetinstudier utförda på vuxna med ADHD, motsvarande totalt 3375 patienter. Studierna

---

[53] 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 31:44-65.

[54] SBU 2013.

[55] ADHD Rating Scale (ADHD-RS) är ett skattningsformulär som innehåller de 18 kriterierna i DSM-IV för diagnos av ADHD. Funktionsnedsättning inom varje domän graderas i en skala från 0 till 3 med högre värde för svårare symtom.

[56] Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS) är ett skattningsformulär med frågor för vart och ett av de 18 kriterierna i DSM-IV för diagnos av ADHD. Skalan innehåller också subskalor för uppmärksamhetssvårigheter (9 symtom) och hyperaktivitet/impulsivitet (9 symtom).

[57] Cunill R et al., Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression, *Pharmacoepidem Drug Saf* 2013 22:961-9.

hade uppföljningstider på upp till 26 veckor (i genomsnit 17 veckor). Författarna konstaterar att behandlingsavbrott var vanligare med atomoxetin än placebo, även behandlingsavbrott orsakade av biverkningar. Dessutom visar metaanalysen att atomoxetin har en statistiskt säkerställd men relativt liten effekt på ADHD-symtom. Författarna konkluderar att atomoxetin har en ofördelaktig nytta-riskbalans för behandling av vuxna med ADHD och rekommenderar inte att läkemedlet används i denna population. Studien har dock fått kritik för valet av kliniskt utfallsmått i analysen (studieavbrott)[58].

Kohn och medarbetare utvärderade i en systematisk översikt[59] 33 studier med olika design och syften av atomoxetin hos barn med ADHD. Slutsatsen av denna genomgång är att atomoxetin är kliniskt effektivt, säkert och kostnadseffektivt.

I en studie av Upadhyaya och medarbetare[60] genomgick drygt 2000 patienter en tolv veckor lång oblindad titreringsfas med atomoxetin. De patienter som uppfyllde kraven för kliniskt respons gick över i en dubbelblind tolv veckor lång fas med 80 eller 100 mg per dag atomoxetin. De patienter som inte försämrades under denna fas gick vidare till en 25 veckor lång fas av randomiserad utsättning, där hälften av gruppen fick placebo. Primärt effektmått var kvarstående kliniskt respons under den randomiserade utsättningsfasen. Atomoxetin minskade ADHD-symtomen jämfört med placebo under de första 24 veckornas behandling, och vid utsättning var det fler patienter i atomoxetingruppen som bibehöll klinisk effekt än i placebogruppen.

4.1.3 Lisdexamfetamin jämfört med placebo

Lisdexamfetamin är det senaste godkända ADHD-läkemedlet på den svenska marknaden. Antalet placebokontrollerade studier av lisdexamfetamin är därför av förklarliga skäl mindre än för de äldre preparaten. De studier som TLV har tagit del av visar dock på god effekt på ADHD-symtom.

Lisdexamfetamin har utvärderats mot placebo hos barn med ADHD bland annat i en sju veckors studie som också inkluderade en aktiv arm (långverkande metylfenidat, Concerta)[61]. Effekten av lisdexamfetamin jämfört med placebo var statistiskt säkerställd och kliniskt relevant, både avseende symtom mätt som ADHD-RS och andel responders mätt med CGI-I.

I en studie av Ginsberg och medarbetare[62] randomiserades 414 vuxna med ADHD till lisdexamfetamin (30, 50 eller 70 mg/dag) eller placebo i fyra veckor. I en öppen uppföljningsstudie av Mattingly och medarbetare[63] titrerades 345 av studiedeltagarna till optimal dos av lisdexamfetamin under en fyraveckorsperiod och följdes i ytterligare elva månader. Totalt 191 (54,7 procent) fullföljde studien. Förbättringar i ADHD-symtom kvarstod under hela studien. I den dubbelblinda studien uppnådde 69 procent respons, jämfört med 37 procent i placebogruppen. I uppföljningsstudien var det 75 procent som bibehöll respons

---

[58] Ramos-Quiroga JA et al., Response to Cunill et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014 23:435-6.
[59] Kohn MR et al., Efficacy and safety of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder, *Clin Med Insights Pediatr* 2012 6:95-162.
[60] Upadhyaya H 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, randomised withdrawal study, *Eur J Psychiat* 2013 27:185-205.
[61] Coghill DR et al., Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate throughout the day in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a randomized controlled trial, *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014 23:61-8..
[62] Ginsberg L et al., Long-term treatment outcomes with lisdexamfetamine dimesylate for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder stratified by baseline severity, *Curr Med Res Opin* 2011 27:1097-107.
[63] Mattingly GW et al., Clinical response and symptomatic remission in short- and long-term trials of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder, BMC Psychiatry 2013 13:39.

under hela tolvmånadersperioden. De vanligaste biverkningarna var luftvägsinfektion (22 procent), insomni (20 %), huvudvärk (17 %), muntorrhet (17 %), aptitförlust (14 %) och irritabilitet (11 %).

4.1.4 Jämförelser mellan olika metylfenidatberedningar

Arbetsgruppen har tagit del av ett flertal studier som direkt jämför effekten av två eller flera metylfenidatpreparat. Den stora majoriteten av dessa studier försöker besvara frågor om farmakokinetik och bioekvivalens vid olika tidpunkter under dagen. De allra flesta är dessutom utförda på vuxna. I en systematisk översiktsartikel av Coghill och medarbetare[64] sammanfattas de studier som berör skillnader mellan metylfenidatpreparat. Denna sammanställning bekräftar de uppgifter om farmakokinetik och ekvipotens som presenteras i avsnitt 4.6 och 4.7.

4.1.5 Atomoxetin jämfört med metylfenidat

TLV har tagit del av flera studier som jämför effekten av atomoxetin med metylfenidat, men de flesta har mycket korta uppföljningstider.

I SBU-rapporten[65] identifierades två studier som jämförde effekten av atomoxetin med metylfenidat hos barn med ADHD. Den ena jämförde atomoxetin 0,8-1,8 mg/kg/dag med långverkande metylfenidat (Concerta; 18-54 mg/dag), och hade en uppföljningstid på sex veckor[66]. Den andra studien jämförde atomoxetin 0,8-1,8 mg/kg/dag och direktverkande metylfenidat (0,2-0,6 mg/kg/dag) och hade åtta veckors uppföljningstid[67]. I den första studien var effekten av metylfenidat i genomsnitt bättre än av atomoxetin, och andelen responders var större. Men studiedesignen kan ha missgynnat atomoxetin. Barn som tidigare testat metylfenidat och antingen inte svarat på behandlingen eller fått svåra biverkningar var nämligen exkluderade. Den andra studien visade inte på någon effektskillnad mellan atomoxetin och metylfenidat, men värdet av studien begränsas av att metylfenidat administrerades i en låg dos. SBU bedömer att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om det finns skillnader mellan atomoxetin och metylfenidat avseende effekt på ADHD-symtom hos barn med ADHD.

I en metaanalys av van Wyk och medarbetare[68] undersöktes om förekomst av oppositionalitet, uppmärksamhetsstörning och hyperaktivitet leder till skillnader i respons mellan atomoxetin och metylfenidat. Metaanalysen inkluderade sju studier med data från 1 391 barn. Slutsatsen var att det inte förelåg någon skillnad i respons mellan atomoxetin och metylfenidat som kan förklaras av förekomst av trotsbeteende, uppmärksamhetsstörning eller hyperaktivitet.

Hanwella och medarbetare[69] utförde en metaanalys med data från nio studier som jämför atomoxetin med metylfenidat hos barn med ADHD. Uppföljningstiden varierade mellan tre och tio veckor, och kvaliteten på studierna varierade (fyra av studierna var t ex oblindade). Metaanalysen visade på en numerisk men inte statistiskt säkerställd fördel för metylfenidat

---

[64] Coghill D et al., Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies, *BMC Psychiatry* 2013 13:237.
[65] SBU 2013.
[66] Newcorn JH et al., Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 2008 165:721-30.
[67] Wang Y et al., Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial, *Aust N Z J Psychiatry* 2007 41:222-30.
[68] van Wyk GW et al., How oppositionality, inattention, and hyperactivity affect response to atomoxetine versus methylphenidate: a pooled meta-analysis, *J Attent Disord* 2012 16:314-24.
[69] Hanwella R et al., Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis, *BMC Psychiatry* 2011 11:176.

avseende symtomlindring (mätt med ADHD-RS). Slutsatsen i studien är att metylfenidat är mer effektivt än atomoxetin och därför kan utgöra första linjens behandling av ADHD hos barn och ungdomar.

I en metanalys av Hazell och medarbetare[70] inkluderades sju studier med 1 368 barn med ADHD med åtminstone sex veckors uppföljningstid. Vid sex veckor var andelen som uppnådde respons detsamma för de båda läkemedlen (ca 54 procent). I alla utom en av studierna[71] utgjordes behandling med metylfenidat av direktverkande beredningar.

Det saknas direkt jämförande studier av atomoxetin och metylfenidat hos vuxna med ADHD. SBU drar slutsatsen att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om det finns skillnader mellan atomoxetin och metylfenidat avseende effekt på ADHD-symtom hos vuxna med ADHD[72].

4.1.6 Lisdexamfetamin jämfört med metylfenidat

Lisdexamfetamin har utvärderats i en placebokontrollerad studie på barn med långverkande metylfenidat (Concerta) som aktiv kontroll[73]. Studien var inte designad för att detektera en statistiskt säkerställd skillnad i effekt mellan lisdexamfetamin och metylfenidat, men *post hoc*-analyser visade på en större numerisk effekt jämfört med placebo för lisdexamfetamin än för långverkande metylfenidat. Tid till respons var också kortare för lisdexamfetamin än långverkande metylfenidat.

I en metaanalys av Faraone och Buitelaar[74] utvärderades effekten av olika centralstimulerande medel hos barn med ADHD. I studien sammanvägdes effekten av lisdexamfetamin med andra amfetaminberedningar. Effektstorleken var större för amfetaminpreparat än för metylfenidat.

4.1.7 Lisdexamfetamin jämfört med atomoxetin

Lisdexamfetamin har utvärderats i jämförelse med atomoxetin i en studie med barn som svarat otillräckligt på behandling med metylfenidat[75]. Uppföljningstiden var nio veckor. Studien visade att mediantiden till respons mätt med CGI-I var 12 dagar för lisdexamfetamin och 21 dagar för atomoxetin. Andelen som svarade på behandlingen i slutet av studien var också större för lisdexamfetamin (80 procent) jämfört med atomoxetin (60 procent).

TLV:s kommentarer:

TLV bedömer att det finns evidens för att samtliga ADHD-läkemedel har en god effekt på ADHD-symtom jämfört med placebo, både hos barn och vuxna. Andelen patienter som uppnår tillräcklig klinisk effekt av behandlingen utan att drabbas av oacceptabla biverkningar varierar mellan preparaten, men också mellan studierna, vilket kan bero på skillnader mellan de studerade grupperna. TLV:s bedömning är också att inget av preparaten kan anses ha god effekt på samtliga patienter.

---

[70] Hazell PL et al., Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis, *J Attent Disord* 2011 15:674.
[71] Newcorn 2008.
[72] SBU-rapporten 2013.
[73] Coghill et al., 2014.
[74] Faraone SV & Buitelaar J, Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis, *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010 19:353-64.
[75] Dittmann RW 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 27:1081-92.

De få studier som direkt jämför olika ADHD-läkemedel som har utförts har varierande och i vissa fall otillfredsställande kort uppföljningstid, från några veckor upp till ett par månader. Dessa studier kan inte användas för att dra slutsatser om skillnader i effekt på längre sikt. Särskilt problematiska är jämförelser med kort uppföljningstid som inkluderar atomoxetin, eftersom effekten till skillnad från de centralstimulerande läkemedlen byggs upp långsamt över flera veckors tid.

Några studier har undersökt effekten av ett eller flera läkemedel på en studiepopulation som tidigare inte svarat väl på ett annat preparat, alternativt upplevt oacceptabla biverkningar. Till exempel gäller detta studien av Dittmann och medarbetare (2013) som jämför effekten av lisdexamfetamin och atomoxetin hos patienter som inte uppnått kliniskt respons med metylfenidat. Sådana studier är särskilt intressanta eftersom de visar att patienter som inte svarat väl på ett preparat kan svara bättre på ett annat (se avsnitt 4.3).

Sammantaget bedömer TLV att de kliniska studierna visar att det finns behov av ett brett sortiment av ADHD-läkemedel.

4.2 Risk-nyttaprofil, skillnader i biverkningsprofil

Samtliga ADHD-läkemedel utövar sin effekt huvudsakligen genom påverkan på frisättning och/eller återupptag av katekolaminer i centrala nervsystemet. Metylfenidat och lisdexamfetamin hör till gruppen centralstimulerande medel, vilket innebär att de har en uttalad stimulerande effekt på mental funktion och beteende, kan leda till upprymdhet och eufori, minskar trötthetskänslor och aptit samt ökar motorisk aktivitet. Såväl de centralstimulerande medlen och den icke centralstimulerande substansen atomoxetin har sympatomimetiska effekter. Detta innebär att de genom att öka frisättningen av noradrenalin leder till ökad puls och blodtryck, och hämmar tarmmotiliteten. De sympatomimetiska egenskaperna leder också ofta till biverkningar som illamående, buksmärta, muntorrhet och huvudvärk, men för samtliga preparat är dessa biverkningar ofta av övergående natur.

Läkemedelsverket bevakar säkerheten av ADHD-läkemedel, dels genom monitorering av biverkningsrapporter, och dels genom frågor till Giftinformationscentralen om förgiftningstillbud. Enligt en årsrapport från Läkemedelsverket[76] förekommer ingen ökning av antalet biverkningsrapporter eller någon väsentlig förändring av biverkningsmönstret jämfört med tidigare års rapportering. Under 2013 inkom 37 biverkningsrapporter för metylfenidat, varav 25 klassades som allvarliga och fyra som livshotande (två hjärtinfarkter, en hjärnblödning och ett självmordsförsök). Tre rapporter gällde förgiftningar, varav en överdos i samband med intravenöst intag av metylfenidat. Inga dödsfall rapporterades. Mest rapporterade var hjärtkärlbiverkningar samt psykiska och neurologiska biverkningar. Under 2013 inkom tolv biverkningsrapporter för atomoxetin. Av dessa var fem klassade som allvarliga, varav en livshotande (hjärnblödning, medicinerades även med metylfenidat). En rapport avsåg förgiftning. Mest rapporterade var psykiska biverkningar.

4.2.1 Metylfenidat

De vanligaste biverkningarna av metylfenidat är sömnlöshet, nervositet, huvudvärk (mer än tio procent), aptitförlust (med måttligt reducerad viktuppgång och längdtillväxt som möjlig följd), humörsvängningar och andra affektiva tillstånd, initial sömnlöshet, minskad libido, somnolens, yrsel m.m. Flertalet får också förhöjd puls och blodtryck. I översikten av Coghill

[76] Läkemedelsverket 2014.

och medarbetare[77] konstaterar författarna att det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma huruvida det finns skillnader i biverkningsprofil mellan de olika metylfenidatberedningarna.

4.2.2 Strattera

Enligt produktresumén för Strattera är de vanligaste biverkningarna för barn och ungdomar huvudvärk, buksmärtor och minskad aptit, som drabbar 15-20 procent av patienterna. Normalt leder dessa biverkningar inte till att läkemedlet behöver sättas ut, och buksmärtor och aptitförlust är vanligtvis övergående. Ungefär tio procent av patienterna drabbas av övergående illamående, kräkningar och somnolens. Flertalet som behandlas med atomoxetin har också förhöjd puls och blodtryck. Psykiska biverkningar som irritabilitet, humörsvängningar, sömnlöshet, agitation, depression, nedstämdhet, ångest och tics rapporteras som vanliga (drabbar mellan en och tio procent).

4.2.3 Lisdexamfetamin

Produktresumén för Elvanse anger att lisdexamfetamin är förknippat med typiska centralstimulerande biverkningar som nedsatt aptit, insomni, muntorrhet, huvudvärk, viktminskning och buksmärta. Detta bekräftas av de studier som utgjorde grund för godkännande och subvention av Elvanse.

4.2.4 Hjärt-kärlbiverkningar

Både metylfenidat, atomoxetin och lisdexamfetamin påverkar puls och blodtryck, och kan orsaka förändringar i EKG hos en del barn. För de flesta är puls- och blodtrycksökningen av behandlingen måttlig (mindre än 10 slag per minut, och mindre än 5 mm Hg), men för vissa patienter kan ökningen vara större. Dessa biverkningar är reversibla och upphör om behandlingen avbryts. Data från en direkt jämförande studie visar att pulsökningen kan vara något högre för atomoxetin än för metylfenidat[78]. Hos patienter med underliggande strukturella hjärtfel finns en ökad risk för plötslig död, varför ADHD-läkemedel inte rekommenderas för dessa patienter. Regelbunden uppföljning av blodtryck ska göras hos samtliga användare.

I översiktsartikeln av Fredriksen och medarbetare[79] dras slutsatsen att centralstimulerande medel och atomoxetin är förenade med blygsamma ökningar av puls och blodtryck, men att patienter som har hjärtfel ska undvika dessa läkemedel. Det finns exempel i litteraturen på fall av plötslig hjärtdöd som associeras med ADHD-läkemedel. Detta är dock sällsynt. I en retrospektiv kohortstudie av Cooper och medarbetare[80] med data från barn och unga vuxna som behandlats med ADHD-läkemedel under cirka 370 000 personår observerades 1,87 kardiovaskulära händelser per 100 000 personår hos användare av ADHD-läkemedel, jämfört med 3,1 händelser per 100 000 personår hos obehandlade patienter. Varken nuvarande användare eller före detta användare av ADHD-läkemedel bedömdes i denna studie löpa en ökad risk för att drabbas av en svår kardiovaskulär händelse[81].

---

[77] Coghill et al., 2013.
[78] Newcorn et al., 2008.
[79] Fredriksen M et al., Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: a review of controlled and naturalistic studies, *Eur Neuropsychopharmacol* 2013 23:508-27.
[80] Cooper WO et al., ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults, *N Engl J Med* 2011 365:1896-904.
[81] Habel LA et al., ADHD medications and risk of serious cardiovascular eventes in young and middle-aged adults, *J Am Med Assoc* 2011 306:2673-83.

I Läkemedelsverkets rekommendationer[82] anges att systoliskt och diastoliskt blodtryck ökar omkring 3-4 mm Hg och puls med omkring 5-6 slag/min, med liknande effekter för både barn och vuxna, vid behandling med såväl metylfenidat som atomoxetin. Försiktighet är därför tillrådigt vid behandling av patienter med hypertoni, och blodtryck och puls bör kontrolleras regelbundet. Efter rapporter i USA om enstaka fall av plötslig död hos barn med strukturella hjärtfel som använt centralstimulerande läkemedel är metylfenidat kontraindicerat hos patienter med svår angina pectoris, hjärtarytmi och allvarlig hypertoni, aterosklerotisk hjärtsjukdom, tidigare hjärtinfarkt, hjärtsvikt, känd cerebrovaskulär sjukdom eller hög risk för cerebrovaskulär sjukdom. Metylfenidatbehandling av barn med medfödda hjärtfel bör ske i samråd med barnkardiolog.

4.2.5 Sömnbesvär

Samtliga ADHD-läkemedel kan leda till sömnsvårigheter, och sömnstörning/insomni anges i produktresuméerna som vanliga eller mycket vanliga. Samtidigt är ADHD i sig förknippat med sömnstörningar. På grund av brister i studiekvalitet, överensstämmelse och precision bedömer SBU att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om vare sig atomoxetin eller metylfenidat leder till sömnstörningar i större utsträckning än placebo hos barn. Hos vuxna däremot finns enligt SBU ett begränsat underlag för att metylfenidat leder till mer biverkningar i form av sömnstörningar än placebo.

Sangal och medarbetare[83] utvärderade effekten av atomoxetin två gånger dagligen jämfört med kortverkande metylfenidat tre gånger dagligen avseende insomningstid och andra sömnrelaterade parametrar. Studien hade en crossover-design med sju veckors behandlingstid, och visade att insomningstiden var kortare vid behandling med atomoxetin.

Newcorn och medarbetare[84] randomiserade barn med ADHD till atomoxetin, långverkande metylfenidat (Concerta) eller placebo och följde dem under sex veckor. Syftet med studien var att utvärdera effekten på andelen patienter som svarade på behandling (definierat som en 40 procent minskning av ADHD-RS). I gruppen som fick metylfenidat var frekvensen av insomni större än i gruppen som fick atomoxetin (13 jämfört med 7 procent). Samtidigt var förekomsten av somnolens något högre i gruppen som fick atomoxetin (6 jämfört med 2 procent i metylfenidatgruppen).

Dittman och medarbetare[85] jämförde lisdexamfetamin med atomoxetin under nio veckor hos barn som inte svarat eller fått besvärande biverkningar av metylfenidat. Förekomsten av många vanliga biverkningar var densamma i båda grupperna, men aptitförlust och sömnbesvär var vanligare i gruppen som fick lisdexamfetamin.

I en studie av Banaschewski och medarbetare[86] jämfördes lisdexamfetamin med långverkande metylfenidat (Concerta) hos barn med ADHD under sju veckor. Biverkningsrapporteringen talar för att effekterna på aptit och sömn är mer uttalade för lisdexamfetamin än för metylfenidat.

---

[82] Läkemedelsverket 2009.
[83] Sangal RB et al., Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD, *SLEEP* 2006 29:1573-85.
[84] Newcorn et al., 2008.
[85] Dittmann et al., 2013.
[86] Banaschewski T 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 27:829-40.

Sonuga-Barke och medarbetare[87] analyserade frekvens och magnitud av olika biverkningar i data från en randomiserad cross-overstudie med 184 barn (COMACS). Där noterades en ej statistisk säkerställd trend för att sömnbiverkningarna är mindre uttalade vid behanding med Equasym Depot än med Concerta.

Kohn och medarbetare konstaterar i en systematisk översikt[88] att resultaten från en enda studie inte är tillräckligt för att fastställa vetenskapligt om det föreligger någon egentlig skillnad mellan metylfenidat och atomoxetin avseende risken för sömnstörning. Där konstateras också att i flera atomoxetinstudier har förekomsten av insomni varierat kraftigt, mellan 10 och 60 procent. I en annan översikt av Aagaard och medarbetare[89] rapporteras sömnstörning i placebokontrolleradestudier av metylfenidat i större omfattning än i studier av atomoxetin (metylfenidat/placebo 2-44/3-10 procent; atomoxetin/placebo 3-19/1-13 procent). I Läkemedelsverkets rekommendation[90] framgår att sömnstörningar förekommer ofta vid behandling med centralstimulerande läkemedel, och är mindre förekommande med atomoxetin. Sedering kan dock utgöra ett problem dagtid med atomoxetin. Frekvensen av insomni utifrån placebokontrollerade studier av atomoxetin och metylfenidat utvärderades också i SBU-rapporten om ADHD[91]. Analysen visar att insomni förekommer med båda preparaten i studier med vuxna patienter med ADHD. För barn analyserades inte insomni, men däremot dagtrötthet/dåsighet som var vanligt vid behandling med atomoxetin.

4.2.6 Aptit och tillväxt

Centralstimulerande läkemedel är förknippade med en minskad längdtillväxt på cirka 1 cm/år de första ett till tre åren, sannolikt till följd av aptitförlust[92]. I Läkemedelsverkets rekommendation[93] framgår att denna effekt som regel är begränsad och avtar med tiden. Metylfenidat ger inte upphov till uppenbar kortvuxenhet eller undervikt på gruppnivå. Studier har inte påvisat några kliniskt relevanta effekter på längdtillväxt och viktökning hos barn som behandlas med atomoxetin. I SBU-rapporten om ADHD[94] gjordes metaanalyser för förekomst av aptitförlust med placebokontrollerade studier för både atomoxetin och metylfenidat. Båda preparaten påverkade aptit negativt hos barn och vuxna.

I studien av Newcorn och medarbetare[95] randomiserades barn med ADHD till atomoxetin, långverkande metylfenidat (Concerta) eller placebo och följdes under sex veckor. I gruppen som fick metylfenidat var frekvensen av insomni något större än i gruppen som fick atomoxetin (17 jämfört med 14 procent). I studien mättes också förändring i vikt under studiens gång. I placebogruppen ökade vikten med 1,1 kg under de sex veckorna som studien pågick, medan vikten minskade med 0,6 respektive 0,9 kg i atomoxetin- respektive metylfenidatgruppen.

---

[87] Sonuga-Barke E et al., Adverse reactions to methylphenidate treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder: structure and associations with clinical characteristics and symptom control, *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009 19:683-90.
[88] Kohn et al., 2012
[89] Aagaard L & Hansen EH, The occurence of adverse drug reactions reported for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in the pediatric population: a qualitative review of empirical studies, *Neuropsych Dis Treat* 2011 7:729-44.
[90] Läkemedelsverket 2009.
[91] SBU 2013.
[92] Feldman PD et al., Methylphenidate in children with seizures and attention-deficit disorder, *Am J Dis Child* 1989 143:1081-6.
[93] Läkemedelsverket 2009.
[94] SBU 2013.
[95] Newcorn et al., 2008.

Dittman och medarbetare[96] jämförde lisdexamfetamin med atomoxetin under nio veckor hos barn som inte svarat eller fått besvärande biverkningar av metylfenidat. Förekomsten av många vanliga biverkningar var densamma i båda grupperna, men aptitförlust och sömnbesvär var vanligare i gruppen som fick lisdexamfetamin.

4.2.7 Psykiska biverkningar

Psykotiska symtom, självmordstankar/självmordsförsök och aggressivitet i sällsynta fall har rapporterats i samband med behandling med metylfenidat[97]. I klinisk praxis ses relativt ofta vid inledning av behandlingen psykiska symtom som nedstämdhet, irritation och humörsvängningar som försvinner efter en tid. Vid behandling med atomoxetin har psykiska biverkningar som självmordstankar och självmordsförsök, hypomani/mani och aggressivitet rapporterats. I SBU-rapporten om ADHD[98] konstaterades att metylfenidat kan öka risken för oro/ångest vid korttidsbehandling hos vuxna.

Psykotiska symtom är hallucinationer eller vanföreställningar som inträffar hos personer som är vid medvetande, och utan feber eller i insomnings- eller uppvakningsfas. I de allra flesta fall är psykotiska biverkningar milda och övergående och inte behandlingskrävande. Prevalensen av psykotiska symtom hos barn som behandlas med ADHD-läkemedel i kontrollerade studier uppgår till cirka 0,2 procent. Detta är avsevärt lägre än självrapporterade psykotiska symtom i den allmänna populationen, och den låga rapporteringen i studier beror sannolikt på avsaknaden av systematisk insamling av biverkningsdata. Från en genomgång av 49 randomiserade studier[99] av barn som behandlades med ADHD-läkemedel uppskattades att number needed to harm (NNH) är 526, vilket innebär en låg risk.

Nedstämdhet, humörsvängningar, irritabilitet och andra affektiva symtom kan orsakas av samtliga ADHD-läkemedel. Samtidigt har både metylfenidat och atomoxetin visats kunna reducera ADHD-symtom hos barn med samtidig depression, utan att försämra depressionen[100]. Atomoxetin har visats kunna förbättra ångestsymtom hos barn med samtidig ADHD och ångestsjukdom[101]. I placebokontrollerade studier av atomoxetin har en ökad risk för självmordstankar observerats i grupperna som fått atomoxetin[102]. Riskökningen är statistiskt säkerställd, men i absoluta mått liten, motsvarande ett number needed to harm (NNH) på 227. Sammantaget finns därför inget övertygande stöd för att behandling med ADHD-läkemedel skulle öka risken för självmordstankar.

4.2.8 Tics och dyskinesier

Tics och dyskinesier är vanligt förekommande hos patienter med ADHD. Enligt Läkemedelsverkets rekommendationer[103] har dyskinesier rapporterats som biverkan av centralstimulerande läkemedel. På gruppnivå förvärras dock inte dessa problem vid behandling med centralstimulerande läkemedel. Enstaka individer kan uppleva förvärrade tics

---

[96] Dittmann et al., 2013.
[97] Läkemedelsverket 2009.
[98] SBU 2013.
[99] Graham J et al., European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD, *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011 20:17-37.
[100] Waxmonsky J, Assessment and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children with comorbid psychiatric illness, *Curr Opin Pediatr* 2003 15:476-82.
[101] Geller D et al., Atomoxetin treatment for pediatric patients with ADHD and comorbid anxiety, *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007 46:1119-27.
[102] Bangs ME et al., Meta-analysis of suicide-related behavior events in patients treated with atomoxetine., *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008 47:209-18.
[103] Läkemedelsverket 2013.

av centralstimulerande medel, men andra kan uppleva en förbättring. Det finns enstaka fallrapporter om att också atomoxetin kan förvärra tics[104].

4.2.9 Kramptröskel

ADHD är mellan tre och fem gånger vanligare hos barn med än utan epilepsi[105]. ADHD-läkemedel kan enligt produktresuméerna sänka kramptröskeln och utlösa krampanfall. Men i genomgångar av prospektiva studier och retrospektiva kohortstudier har man inte lyckats identifiera någon skillnad i incidens för kramp mellan ADHD-läkemedel och placebo.

Enligt Läkemedelsverkets rekommendationer finns studier som tyder på att metylfenidat kan användas hos barn med välkontrollerad epilepsi, liksom att risken för utveckling av kramper hos barn utan epilepsi eller hos barn med enbart epileptiform EEG-aktivitet inte är förhöjd. Hos barn med aktiv krampsjukdom är dock försiktighet tillrådlig vid behandling med metylfenidat, och behandling bör inte inledas förrän epilepsin är under god kontroll. Metylfenidat har också i fallrapporter noterats kunna interagera med antiepileptika och kan hämma metabolismen av fenobarbital, fenytoin och primidon. Fallrapporter om kramper har förekommit vid behandling med atomoxetin, varför samma försiktighet som för metylfenidat bör iakttas[106].

4.2.10 Leverpåverkan

Enligt Läkemedelsverkets rekommendationer[107] har enstaka fall av allvarlig leverpåverkan rapporterats för atomoxetin. Detta förefaller dock vara mycket ovanligt, och det är inte fastställt att risken är högre vid behandling med atomoxetin än i en normalpopulation[108].

4.2.11 Erektil dysfunktion

SBU bedömer att det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att vuxna med ADHD som behandlas med atomoxetin får mer biverkningar i form av erektil dysfunktion än placebo[109]. Denna bild bekräftas också av de kliniska experter som TLV har konsulterat. Erektil dysfunktion anges också som en vanlig biverkning i produktresuméer för metylfenidatpreparat.

TLV:s kommentarer:

Eftersom samtliga ADHD-läkemedel på den svenska marknaden har sympatomimetiska egenskaper finns en stor överlappning i deras biverkningsprofiler.

De olika metylfenidatpreparaten innehåller samma substans så biverkningsprofilerna för dessa preparat är mer eller mindre identiska. TLV bedömer att det främst är den farmakokinetiska profilen som skiljer preparaten från varandra, till exempel tid till maximal effekt och total duration. Indirekt kan detta få konsekvenser för vissa biverkningar, åtminstone i teorin. Det är till exempel rimligt att anta att preparat som har kortare duration orsakar mindre biverkningar på kvällen än preparat med längre duration, förutsatt att de tas vid samma tidpunkt på morgonen. Inte minst kan detta få effekter på sömn och aptit på kvällen. En crossoverstudie visar exempelvis att det långverkande metylfenidatpreparatet Concerta leder till högre

[104] Graham et al., 2011.
[105] Graham et al., 2011.
[106] Graham et al., 2011.
[107] Läkemedelsverket 2009.
[108] Graham et al., 2011.
[109] SBU 2013.

frekvens av aptitförlust, sömnstörningar och viktförlust än det medellångverkande preparatet Medikinet kapsel[110].

Sömnproblem anges ofta som en vanlig biverkning både vid behandling med centralstimulerande medel och atomoxetin. Jämförelser har gjorts mellan preparaten i studierna av Sangal och Newcorn[111]. Studien av Sangal och medarbetare har några begränsningar. Dels analyserades endast de patienter som genomförde hela behandlingen, och flera patienter exkluderades dessutom från analysen eftersom aktigrafidata (information från rörelseaktivitetsregistrering) understeg 70 procent av dagarna i respektive behandlingsperiod. Totalt analyserades därför endast 50 av 85 randomiserade patienter. Det finns självklara invändningar mot att jämförelsealternativet till atomoxetin var kortverkande metylfenidat givet tre gånger dagligen. Ett långverkande preparat hade varit mer relevant, givet att det är sådana som används i klinisk praxis. Arbetsgruppen noterar också att den sista dosen av det kortverkande metylfenidatpreparatet gavs mellan klockan 16 och 17. Givet att durationen av kortverkande metylfenidat är 4-5 timmar kan alltså den centralstimulerande effekten av en sådan doseringsregim fortfarande kvarstå vid tiden för sänggåendet, vilket kan ha påverkat resultaten. Barn som är känsliga för sömnbiverkningar av metylfenidat kan sannolikt reducera problemen genom att använda preparat med medellångverkande duration i stället för långverkande eller tre doser kortverkande. En uppföljningstid på sju veckor är bättre än många andra direkt jämförande studier, men sannolikt inte tillräckligt lång för att utvärdera biverkningar av övergående natur. Studien av Newcorn är väl utförd, men uppföljningstiden på sex veckor är sannolikt inte tillräckligt lång för att utvärdera biverkningar som kan vara av övergående natur. En annan begränsning är att atomoxetin i den studien jämförs endast med långverkande metylfenidat (Concerta). Det är sannolikt att patienter som upplever svårare sömnproblem vid behandling med långverkande metylfenidat skulle ha mindre problem av ett preparat med medellång duration. TLV anser att det saknas stöd för att det föreligger någon skillnad mellan atomoxetin och metylfenidat avseende risk för sömnstörningar vid längre tids behandling.

I studien av Newcorn uppmättes också en högre frekvens av aptitförlust hos barn som fick långverkande metylfenidat än atomoxetin. TLV bedömer att det är troligt att ett metylfenidatpreparat med medellångverkande duration skulle ha mindre aptithämmande effekter kvällstid än ett långverkande preparat.

Få direkt jämförande studier har utförts med olika ADHD-läkemedel, och de som har utförts är relativt kortvariga. De flesta biverkningarna av ADHD-läkemedel är milda och övergående. Möjligen kan atomoxetin har något mindre sömn- och aptitrelaterade biverkningar än metylfenidat vid korttidsbehandling, men det saknas stöd för att skillnader mellan preparaten kvarstår över längre tids behandling. Byte från långverkande till medellångverkande metylfenidat kan ha en gynnsam effekt om besvären med sömn och aptit är för stora. Hjärt-kärlbiverkningarna är för både metylfenidat och atomoxetin i de flesta fall milda, men hos enskilda individer kan puls- och blodtrycksökningen vara kliniskt betydelsefull.

TLV bedömer att biverkningarna delvis överlappar mellan de olika ADHD-läkemedlen, men att det sannolikt förekommer en viss variation i biverkningsprofilen som motiverar ett visst sortiment av ADHD-läkemedel på marknaden.

---

[110] Döpfner M et al., Comparison of the efficacy of two different modified release methylphenidate preparations for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a natural setting: comparison of the efficacy of Medikinet Retard and Concerta - a randomized, controlled, double-blind multicenter clinical crossover trial, *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011 21:1-10.

[111] Sangal et al., 2006 och Newcorn et al., 2008.

4.3 Byte av preparat

Flera studier har undersökt effekten av byte från ett preparat till ett annat. Kortvariga cross-overstudier med syfte att bland annat jämföra preparatens farmakokinetik och effekt över dygnet diskuteras i avsnitt 4.6 nedan. Nedan presenteras de studier arbetsgruppen har identiferat med minst nio veckors uppföljningstid. Sammanfattningsvis visar studierna att byte av preparat kan vara framgångsrikt när till exempel ett första preparat inte ger tillfredsställande effekt.

I en randomiserad studie av Cardo och medarbetare[112] utgjorde studiepopulationen drygt 100 barn och ungdomar med ADHD som inte uppnått tillfredsställande respons med centralstimulerande medel, främst långverkande metylfenidat. De randomiserades till antingen en snabb (två veckor) eller långsam (tio veckor) övergång till atomoxetin. Effekten utvärderades efter 14 veckor. Förbättring av symtom skedde i båda grupperna, och studien visade att båda protokollen var lika framgångsrika.

Dittmann och medarbetare[113] randomiserade 267 barn och ungdomar som inte uppnått tillräckligt kliniskt respons med metylfenidat till lisdexamfetamin eller atomoxetin och följde patienterna i nio veckor. I båda grupperna förbättrades symtombilden, men andelen som uppnådde klinisk respons var något större i gruppen som fick lisdexamfetamin, och effekten uppstod också snabbare.

Niederkirchner och medarbetare[114] utförde en observationell studie där studiepopulationen utgjordes av barn och ungdomar som efter ca 19 veckors behandling inte svarade tillräckligt bra på atomoxetin, eller upplevde oacceptabla biverkningar. De ställdes över till långverkande metylfenidat (Concerta) och följdes i tolv veckor. Symtombilden förbättrades, liksom en del mått på funktionalitet. Vissa biverkningar ökade i omfattning, till exempel sömnproblem, men i stort tolererades bytet väl. 62 procent uttryckte att de var nöjda med bytet.

I en observationell studie av Wolff och medarbetare[115] undersöktes 180 barn och ungdomar med otillräckligt svar på behandling med medellångverkande metylfenidat (Medikinet). De ställdes över till långverkande metylfenidat (Concerta) och följdes i tolv veckor avseende symtom, funktionalitet, hälsorelaterad livskvalitet och biverkningar. Förbättrad symtombild kunde observeras. Cirka 40 procent upplevde bättre sömnkvalitet och aptit efter bytet, medan det omvända förekom i fem till sju procent av fallen. Drygt 70 procent uttryckte att de var nöjda med bytet.

Hoare och medarbetare[116] ställde över 105 barn som behandlades med kortverkande metylfenidat till långverkande metylfenidat (Concerta) och utvärderade effekten efter tre veckor. Majoriteten (88 procent) föredrog långverkande metylfenidat och fortsatte behandlingen i ett år. Slutsatsen av studien var att kortverkande metylfenidat med fördel kan bytas mot långverkande preparat med bibehållen effekt och säkerhet.

---

[112] Cardo E et al., Fast vs. slow switching from stimulants to atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder, *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013 23:252-61.
[113] Dittmann et al., 2013.
[114] Niederkirchner K et al., Transitioning to OROS methylphenidate from atomoxetine is effective in children and adolescents with ADHD, *Expert Rev Neurother* 2011 11:499-508.
[115] Wolff C et al., Effect of transitioning from extended-release methylphenidate onto osmotic, controlled-release methylphenidate in children/adolescents with ADHD: results of a 3-month non-interventional study, *Curr Med Res Opin* 2011 27:35-44.
[116] Hoare P et al., 12-month efficacy and safety of OROS MPH in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder switched from MPH, *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005 14:305-9.

TLV:s kommentarer:

Ett flertal studier har gjorts som undersöker effekten av att vid otillräckligt kliniskt svar med ett ADHD-läkemedel byta till ett annat. Ett par av studierna har en randomiserad design och håller hög kvalitet, medan andra har en observationell före/efterdesign utan kontrollgrupp, och deras vetenskapliga värde är lågt. Sammantaget bedömer TLV att studierna visar att det är praktiskt möjligt att ställa över patienter från ett preparat till ett annat när man inte uppnår klinisk respons eller upplever besvärande biverkningar med förstahandspreparatet.

4.4 Missbrukspotential

Såväl metylfenidat som lisdexamfetamin tillhör gruppen centralstimulerande medel, som i högre doser har tillvänjande effekter på hjärnans belöningssystem som gör dem attraktiva hos personer med risk att utveckla beroende. Gemensamt för substanser med tillvänjande effekter är att en snabbt inträdande effekt medför en förhöjd beroendepotential, medan fördröjning av effekten kan dämpa detta. Detta påstås vara en av fördelarna med de lång- och medellångverkande metylfenidatberedningarna, där endast en viss del av innehållet är direktverkande, och återstoden frigörs genom fördröjd frisättning.

ADHD är i sig en stark riskfaktor för skadligt bruk av beroendeframkallande medel, och det finns farhågor om att behandling med centralstimulerande läkemedel i barnaåren ökar risken för framtida skadligt bruk av beroendeframkallande medel. I SBU-rapporten om ADHD identifierades sex observationsstudier som adresserade denna fråga. I tre av studierna fann man att behandling med centralstimulerande medel inte ökade risken för framtida skadligt bruk/beroende. I två studier fann man att behandlingen minskade risken. Endast en studie visade på en riskökning för beroende bland de barn som behandlades med centralstimulerande medel, men den hade metodologiska problem. Slutsatsen var att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns en ökad eller minskad risk att senare i livet utveckla skadligt bruk/beroende hos barn med ADHD som behandlas med centralstimulerande läkemedel.

Resultaten av SBU-rapporten om ADHD[117] bekräftas av en metaanalys av Humphreys och medarbetare[118], där inga statistiskt säkerställda skillnader i risk för att utveckla skadligt bruk av alkohol, kokain, marijuana eller nikotin kunde observeras mellan barn som behandlats med centralstimulerande medel eller inte. Efter att litteratursökningen i SBU-rapporten utfördes har en analys från åttaårsuppföljningen av MTA-studien avseende skadligt bruk av beroendeframkallande medel publicerats[119]. Där observerades inte heller något samband mellan behandling med centralstimulerande medel och senare skadligt bruk.

Icke-medicinsk användning av centralstimulerande medel förekommer också, där syftet kan vara att motverka trötthet och öka energitillgången, att öka koncentrationsförmågan eller att uppnå ett rus. Icke-medicinskt bruk förekommer både hos personer som får läkemedlen förskrivna (personer med ADHD) och hos personer utan ADHD. En annan farhåga med centralstimulerande läkemedel är nämligen risken för läckage, eller spridning, alltså när en person som får centralstimulerande medel förskrivet delar med sig till andra. I SBU-rapporten identifierades åtta studier som undersöker dessa två aspekter, de flesta utförda i USA.

---

[117] SBU 2013.

[118] Humphreys KL et al., Stimulant medication and substance use outcomes, a meta-analysis, *JAMA Psychiatry* 2013 70:740-9.

[119] Molina BSG et al., Adolescent substance use in the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (MTA) as a function of childhood ADHD, random assignment to childhood treatments, and subsequent medication, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013 52:250-63.

Förekomsten av icke-medicinskt bruk av centralstimulerande medel varierade mycket mellan olika studier, hos collegestudenter i USA mellan 15 och 34 procent. I Sverige bedöms risken för läckage vara betydligt lägre, bland annat beroende på att förskrivningen av centralstimulerande medel är starkt reglerad med exempelvis begränsad förskrivningsrätt. Knappt en tiondel av förskrivarna anser att läckage är ett vanligt problem, enligt en praxisundersökning som SBU har utfört.

TLV:s kommentarer:

TLV bedömer att det inte finns vetenskapligt stöd för hypotesen att korrekt användning av läkemedel – oavsett typ – vid behandling av ADHD ökar risken för skadligt bruk/beroende senare i livet. Men till följd av de centralstimulerande medlens missbrukspotential finns en viss risk för läckage. I Sverige är dock risken för detta sannolikt lägre än i många andra länder. Vid misstanke om läckage eller annan felaktig användning kan det vara olämpligt att förskriva centralstimulerande medel.

4.5 Samsjuklighet

Det är snarare regel än undantag att ADHD förekommer tillsammans med en eller flera ytterligare psykiatriska diagnoser. Se avsnitt 3.3.

4.5.1 Effekt av ADHD-läkemedel vid psykiatrisk samsjuklighet

MTA-studien[120] (se även avsnitt 3.3) visade att knappt en tredjedel av barn med ADHD av den kombinerade varianten (både uppmärksamhetsstörning och impulsivitet/hyperaktivitet) har okomplicerad ADHD, det vill säga utan förekomst av andra psykiatriska diagnoser. Studien jämförde effekten av centralstimulerande medel (i första hand kortverkande metylfenidat), beteendeterapi och kombinationen metylfenidat-beteendeterapi med sedvanlig vård. Effekterna följdes upp i 14 månader, och studien visade att läkemedelsbehandling hade bättre effekt på de flesta ADHD-symtom än beteendeterapi och sedvanlig vård, och att kombinationsbehandlingen i de flesta fall inte ökar effekten ytterligare. Ett undantag var för patienter med ångestsjukdom vid studiens början, där metylfenidat inte var mer effektivt än beteendeterapi, medan kombinationen av metylfenidat och beteendeterapi var mest effektiv[121].

I många studier av ADHD har patienter med komplicerande samsjuklighet uteslutits från den undersökta populationen, vilket gör att studiernas generaliserbarhet reduceras. Ibland har viss samsjuklighet tillåtits, till exempel ODD (oppositional defiant disorder). Men vissa kombinationer av samsjuklighet har undersökts specifikt.

Atomoxetin har utvärderats hos barn med ADHD och dyslexi, autismspektrumsjukdom, ångestsjudom och Tourettes syndrom. Wietecha och medarbetare[122] randomiserade barn med ADHD och dyslexi eller enbart dyslexi till atomoxetin eller placebo till 16 veckors dubbelblind behandling, följt av 16 veckors öppen atomoxetinbehandling. Förbättringar i ADHD-symtom uppmättes hos barn med ADHD och dyslexi efter 16 veckor. Harfterkamp och medarbetare[123] randomiserade barn med ADHD och autismspektrumstörning till

---

[120] MTA Cooperative group, A 14-month randomized clinical trial of tretament strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder, 1999 56:1073-86.

[121] Jensen PS et al., Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers, *Developmental Behav Pediatr* 2001 22:60-73.

[122] Wietecha L et al., Atomoxetine improved attention in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and dyslexia in a 16 week, acute, randomized, double-blind trial, *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013 23:605-13.

[123] Harfterkamp MA et al., A randomized couble-blind study of atomoxetine versus placebo for ADHD symptoms in children with ASD, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012 51:733-41.

atomoxetin eller placebo i åtta veckor, följt av 20 veckor öppen behandling med atomoxetin. Efter den placebokontrollerade fasen hade ADHD-symtomen förbättrats i gruppen som fick atomoxetin. Biverkningarna beskrivs som milda och övergående. Geller och medarbetare[124] randomiserade barn med ADHD och ångestsjukdom till atomoxetin eller placebo i 12 veckor. Både ADHD- och ångestsymtomen förbättrades i gruppen som fick atomoxetin, utan besvärande biverkningar. Spencer och medarbetare[125] randomiserade barn med ADHD och Tourettes syndrom till atomoxetin eller placebo i 18 veckor. Atomoxetin reducerade ADHD-symtomen och mildrade också graden av tics.

Metylfenidat har undersökts hos barn med ADHD och samtidig borderlinepersonlighet, svagbegåvning, ångestsjukdom och kroniskt tic-syndrom. Golubchik och medarbetare[126] behandlade en liten grupp flickor med ADHD och borderlinepersonlighet med lång- eller medellångverkande metylfenidat i tolv veckor. Behandlingen förbättrade symtom för såväl ADHD och borderline jämfört med baseline. Simonoff och medarbetare[127] randomiserade barn med ADHD och låg IQ till metylfenidat eller placebo i 16 veckor. ADHD-symtomen förbättrades i gruppen som fick metylfenidat, och 40 procent av metylfenidatgruppen (jämfört med 7 procent i placebogruppen) bedömdes uppnå stora förbättringar. Diamond och medarbetare[128] randomiserade barn med ADHD med eller utan ångestsjukdom till metylfenidat (kortverkande) eller placebo i fyra månader. Studien visade att barn med ADHD och samtidig ångestsjukdom uppvisar samma kliniska svar på behandlingen och samma känslighet för biverkningar som barn med ADHD utan ångestsjukdom. Rizzo och medarbetare[129] utförde en systematisk litteraturöversikt som visade att det finns starkt stöd för att använda såväl atomoxetin som metylfenidat vid behandling av ADHD och samtidigt kroniskt tic-syndrom.

TLV:s kommentarer:

Ovan nämnda studier är utförda på olika populationer. Alla studier har inte optimal studiedesign, och resultaten från studien av Golubchik bör till exempel verifieras i oberoende randomiserade studier. Sammantaget bedömer TLV att studierna visar att olika ADHD-läkemedel kan vara användbara även vid olika typer av psykiatrisk samsjuklighet. För vissa tillstånd är underlaget starkare för atomoxetin än för metylfenidat. Detta understryker värdet av en sortimentbredd inom terapiområdet.

---

[124] Geller D et al., Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007 46:1119-27.

[125] Spencer TJ et al., Atomoxetine treatment of ADHD in children with comorbid Tourette syndrome, *J Att Dis* 2008 11:470-81.

[126] Golubchik P et al., Methylphenidate in the tretament of female adolescents with cooccurrence of attention deficit/hyperactivity disorder and borderline personality disorder: a preliminary open-label trial, *Int Clin Psychopharmacol* 2008 23:228-31.

[127] Simonoff E et al., Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability, *J Clid Psychol Psychiatry* 2013 54:527-35.

[128] Diamond IR et al., Response to methylphenidate in children with ADHD and comorbid anxiety, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999 38:402-9.

[129] Rizzo R et al., Tourette syndrome and comorbid ADHD: current pharmacological treatment options, *Eur J Paed Neurol* 2013 17:421-8.

4.5.2 Behandling av ADHD och samtidigt skadligt bruk av beroendeframkallande medel

I SBU-rapporten om ADHD[130] gjordes också en sammanställning av den vetenskapliga litteraturen för effekten av metylfenidat och atomoxetin vid behandling av personer med ADHD och olika former av skadligt bruk av beroendeframkallande medel. Till följd av att studierna var få och av bristande kvalitet och överförbarhet, var slutsatsen att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om något av läkemedlen hade effekt jämfört med placebo på ADHD-symtom eller det skadliga bruket.

I en studie av Ginsberg och medarbetare[131] randomiserades 30 manliga fångar på Norrtäljeanstalten med ADHD i en fem veckor lång dubbelblind studie till långverkande metylfenidat (Concerta) eller placebo. Samtliga hade en historia av skadligt bruk av beroendeframkallande medel, och många hade också andra psykiatriska diagnoser. Metylfenidat var överlägset placebo med avseende på förbättring av ADHD-symtom, och den enda biverkning som rapporterades i högre utsträckning i den aktiva armen var torra slemhinnor. Efter den fem veckor långa dubbelblindade fasen erbjöds samtliga att övergå i en 47 veckor lång öppen, oblindad fas med aktiv behandling. Upptitrering av dosen skedde till i genomsnitt 105 mg per dag (motsvarande 1,22 mg/kg). Följsamheten till behandling var god. Fångarna testades för droger genom övervakade urinprover.

I en studie av Konstenius och medarbetare[132] rektryterades fångar från tre svenska anstalter med ADHD och amfetaminberoende, och som använt amfetamin intravenöst vid minst tolv tillfällen under de sista 12 veckorna före avtjänande av straff. Syftet med studien var att testa hypotesen att ADHD-behandling med metylfenidat skulle minska risken för återfall i skadligt bruk av beroendeframkallande medel, och det primära utfallsmåttet var andelen negativa urinprov. Studiedeltagarna (n=54) randomiserades till långverkande metylfenidat (Concerta) eller placebo under 24 veckor. Studien startade två veckor före villkorlig frigivning, som innebär obligatoriska möten med övervakare. Startdos var 18 mg metylfenidat som titrerades under 19 dagar i 36 mg upp till högst 180 mg per dag. Efter frigivning besökte deltagarna en öppenvårdsklinik två gånger i veckan för att lämna urinprov och hämta metylfenidat eller placebo för 2-4 dagars behov. Följsamheten till den aktiva behandlingen verifierades med mätning av metylfenidat i urin. Många deltagare hoppade av studien. De första 12 veckorna fick deltagarna KBT-terapi avsedd att förhindra återfall i skadligt bruk av droger. Vid återfall i skadligt bruk som varade mer än 3 veckor (sex positiva urinprov) exkluderades deltagare från studien. Jämfört med placebo ledde behandling med metylfenidat till förbättringar av ADHD-symtom, mätt med CAARS. Förekomsten av återfall i skadligt bruk var hög i båda grupperna, men i ITT-analysen var andelen negativa urinprov högre i metylfenidatgruppen, både för amfetamin (23 jämfört med 14 procent) och för beroendeframkallande medel generellt (23 jämfört med 16 procent). Inga statistiskt säkerställda förändringar i puls, blodtryck eller vikt förekom i metylfenidatgruppen, men två personer i metylfenidatgruppen behövde dosjustering till följd av högt blodtryck, en på grund av muskelkramper och en för irritabilitet. En så kallad överlevnadsanalys visar att tid till avhopp från behandling var längre

---

[130] SBU-rapporten 2013.

[131] Ginsberg Y et al., Long-term functional outcome in adult prison inmates with ADHD receiving OROS-methylphenidate, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012 262:705-24.
Ginsberg Y och Lindefors N, Methylphenidate treatment of adult male prison inmates with attention-deficit hyperactivity disorder: randomised double-blind placebo-controlled trial with open-label extension, *Br J Psychiatry* 2012 200:68-73.

[132] Konstenius M et al., Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder and drug relapse in criminal offenders with substance dependence: a 24-week randomized placebo-controlled trial, *Addiction* 2014 109:440-9.

vid behandling med metylfenidat. En brist i studien är att ungefär hälften av studiedeltagarna kunde avgöra korrekt om de fått metylfenidat eller placebo (återstoden var osäkra eller trodde sig veta men hade fel).

Riggs och medarbetare[133] randomiserade 303 ungdomar (13-18 år) med ADHD och substansberoende (främst cannabis, alkohol, kokain och hallucinogener) till långverkande metylfenidat (Concerta) eller placebo. Båda grupperna fick dessutom KBT. Studien avsåg att testa hypetesen att metylfenidat i kombination med KBT leder till bättre effekt på ADHD-symtom och mindre substansintag (undantaget tobak) än placebo plus KBT. Studiens uppföljningstid var 16 veckor. I båda grupperna förbättrades ADHD-symtomen med ca 50 procent (ADHD-RS), och det förelåg ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna. Detsamma gällde det primära utfallsmåttet för skadligt bruk, självrapporterat substansintag. För vissa sekundära utfallsmått, t ex förmåga till problemlösning, förmåga att fokusera och negativa urinprov, förelåg en statistiskt säkerställd skillnad till förmån för gruppen som fick metylfenidat. Studien stöder inte påståendet att metylfenidat ger ett mervärde utöver KBT i behandling av ungdomar med kombinerad ADHD och substansberoende.

Kollins och medarbetare[134] gjorde en subgruppsanalys *post hoc* från en randomiserad placebokontrollerad studie av lisdexamfetamin med vuxna patienter med ADHD. Trettiosex deltagare (31 lisdexamfetamin, 5 placebo) med en historia av depression, och 17 deltagare (samtliga lisdexamfetamin) med en historia av skadligt bruk av beroendeframkallande medel eller beroende, främst alkohol, cannabis, metamfetamin eller opioider ingick i analysen. Analysen visar att effekten av lisdexamfetamin på ADHD-symtom i dessa grupper var likvärdig effekten i den population som inte hade en historia av depression eller skadligt bruk/beroende. Effekten på substansintag utvärderades inte i denna studie.

McRae-Clark och medarbetare[135] randomiserade 78 vuxna med ADHD och cannabisberoende till atomoxetin (upp till 100 mg) eller placebo och följde upp effekten i 12 veckor. Hypotesen var att atomoxetinbehandling skulle minska bruket av cannabis och minska drogsuget, sekundärt att atomoxetin skulle minska ADHD-symtomen jämfört med placebogruppen. Avhoppen var stora. Endast 16 personer fullföljde studien. Resultaten visar att ADHD-symtomen förbättrades något med atomoxetinbehandlingen, men ingen statistiskt säkerställd skillnad observerades i drogrelaterade utfallsmått.

Thurstone och medarbetare[136] randomiserade 70 ungdomar (13-19 år) med ADHD och skadligt bruk av beroendeframkallande medel (främst cannabis och alkohol) till KBT i kombination med atomoxetin eller placebo. Hypotesen var att atomoxetin skulle ge bättre effekt på ADHD-symtom och minska bruket av droger jämfört med placebo. Avhoppen var stora, endast hälften av patienterna fullföljde den 12 veckor långa studien. Resultaten visade inte på någon skillnad vare sig på ADHD-symtom eller drogbruk.

---

[133] Riggs PD et al., Randomized controlled trial of osmotic-release methylphenidate with cognitive-behavioral methylphenidate with cognitive-behavioral therapy in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011 50:903-14.

[134] Kollins SH et al., Lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults with a history of depression or history of substance use disorder, Innov Clin Neurosci 2011 8:28-32.

[135] McRae-Clark AL et al., A placebo-controlled trial of atomoxetine in marijuana-dependent individuals with attention deficit hyperactivity disorder, *Am J Addict* 2010 19:481-9.

[136] Thurstone C et al., Randomized, controlled trial of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents with substance use disorder, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010 49:573-82.

Winhusen och medarbetare[137] randomiserade 255 vuxna rökare med ADHD till långverkande metylfenidat (Concerta; upp till 72 mg/dag) eller placebo. Alla deltagare fick individuell rökstoppsrådgivning en gång i veckan, och uppmanades att sluta röka vid dag 27. De förseddes med nikotinplåster under återstoden av den 11 veckor långa studien, och följdes sedan upp efter ytterligare en månad. Hypotesen var att behandling med metylfenidat skulle leda till större avhållsamhet från rökning än placebo. Avhoppen var måttliga, 80 procent fullföljde studien. Avhållsamhet från rökning skilde sig inte mellan grupperna, men behandling med metylfenidat ledde till förbättringar i ADHD-symtom jämfört med placebo. Liknande resultat uppnåddes i en annan studie med liknande frågeställning av Covey och medarbetare[138], men i den studien observerades en skillnad *post hoc* mellan olika etniciteter (metylfenidat hade en bättre effekt på rökstopp jämfört med placebo i den icke-vita populationen i studien).

En svensk registerstudie[139] undersökte sambandet mellan behandling med ADHD-läkemedel och kriminalitet, mätt som fällande domar, hos över 25 000 patienter med ADHD-diagnos. I känslighetsanalyser utvärderades typ av brott, till exempel våldsbrott och drogrelaterade brott. Antalet brott var lägre under perioder då patienterna behandlades med ADHD-läkemedel hos de personer som växelvis stod på eller utan behandling. Liknande effekter sågs vid behandling med centralstimulerande medel och atomoxetin.

Flera äldre studier har också gjorts med frågeställningar som involverar personer med ADHD och olika former av skadligt bruk av beroendeframkallande medel. Atomoxetin har utvärderats hos vuxna med ADHD och skadligt bruk av alkohol (ingen tydlig effekt på skadligt bruk)[140]. Metylfenidat har utvärderats hos personer med kokainberoende (ingen tydlig effekt på skadligt bruk)[141]. Metylfenidat har utvärderats hos personer med ADHD och metadonberoende (ingen tydlig effekt på skadligt bruk)[142].

I produktresuméer för metylfenidatprodukter anges under rubriken *Varningar och försiktighet* att metylfenidat ska användas med försiktighet hos patienter med känt drog- eller alkoholberoende på grund av risken för skadligt bruk av beroendeframkallande medel, felanvändning eller avvikande användning. Dessutom uttrycks att för vissa patienter med hög risk för skadligt bruk kan metylfenidat eller andra centralstimulerande medel vara olämpliga och behandling med icke- centralstimulerande medel ska övervägas.

TLV:s kommentarer:

Frågan om metylfenidat eller atomoxetin har effekt på drogbruk hos patienter med ADHD och skadligt bruk av beroendeframkallande medelhar utvärderats i ett flertal placebokontrollerade

---

[137] Winhusen TM et al., Impact of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) treatment on smoking cessation intervention in ADHD smokers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Clin Psychiatry* 2010 71:1680-8.

[138] Covey LS et al., OROS-methylphenidate or placebo for adult smokers with attention deficit hyperactivity disorder: racial/ethnic differences, *Drug Alcohol Dep* 2010 110:156-9.

[139] Lichtenstein P et al., Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality, *N Engl J Med* 2012 368:776.

[140] Wilens TE et al., Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders, *Drug Alcohol Dep* 2008 96:145-54.

[141] Levin FR et al., Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo, *Drug Alcohol Dependence* 2007 87:20-9.
Schubiner H et al., Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence, *Exp Clin Psychopharmacol* 2002 10:286-94.

[142] Levin FR et al., Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo, *Drug Alcohol Dep* 2006 81:137-48.

studier. I de flesta studier har den aktiva behandlingen god effekt på ADHD-symtom, men inga effekter på drogbruket. Å andra sidan finns heller inga signaler om att risken för drogbruk ökar vid behandling med vare sig metylfenidat eller atomoxetin. Trots varningarna i metylfenidatpreparatens produktresuméer bedömer TLV därför att båda läkemedlen förefaller vara användbara vid behandlingen av patienter med ADHD och vissa former av skadligt bruk. För vissa patienter med risk för skadligt bruk av beroendeframkallande medel kan dock atomoxetin vara att föredra, eftersom det saknar beroendepotential.

Registerstudien av Lichtenstein tyder på ett samband mellan behandling med ADHD-läkemedel och minskad frekvens av fällande domar, inklusive domar för drogrelaterade brott. På grund av studiens observationella design kan dock orsakssamband inte styrkas.

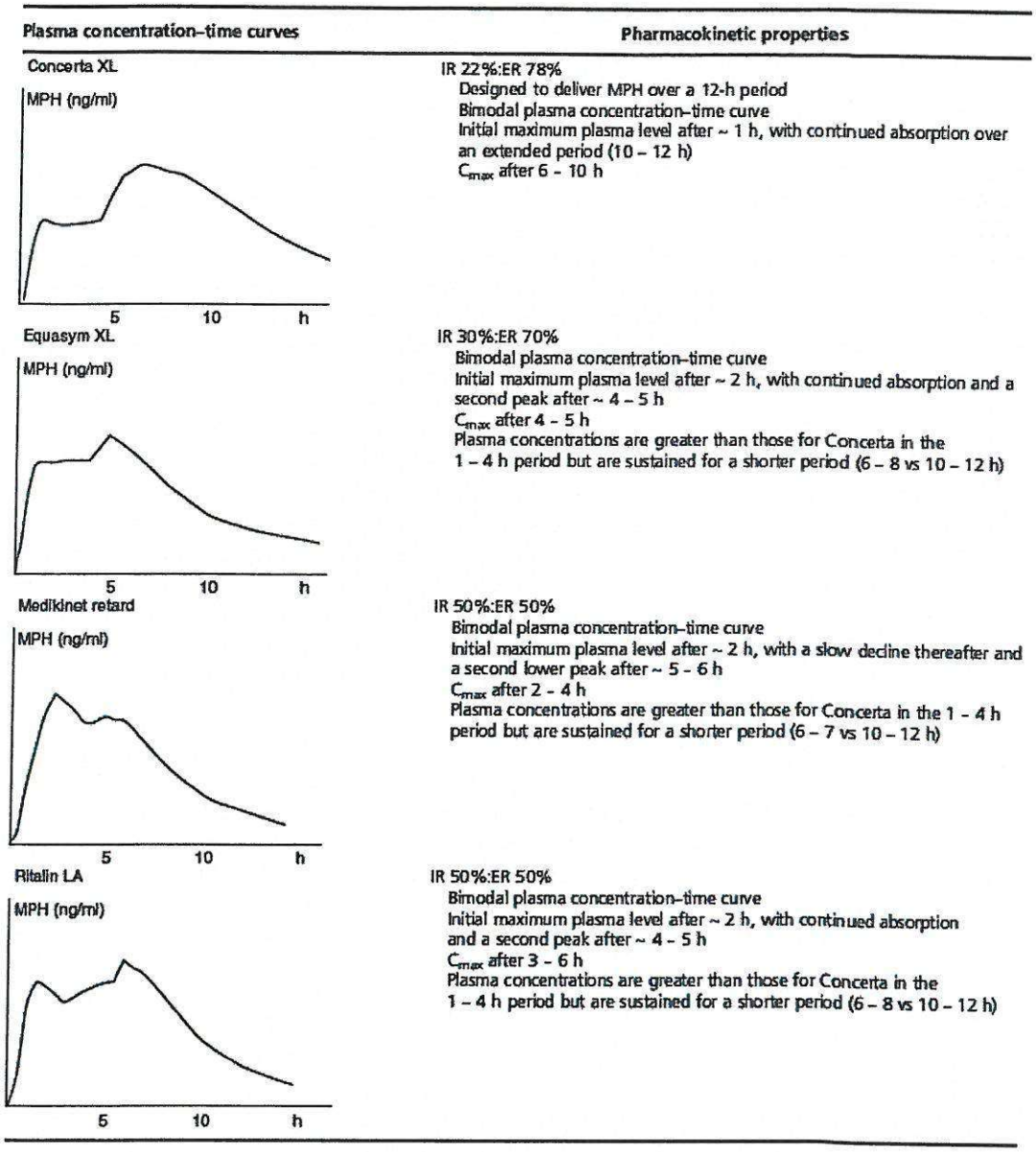
4.6 Farmakokinetisk profil av olika metylfenidatpreparat

Den långverkande metylfenidatberedningen Concerta tas i form av en kapsel på morgonen. Concerta har ett ytterhölje av metylfenidat som frisätts omedelbart och en plasmakoncentration som når en topp inom 1-2 timmar. De två inre kamrarna i kapseln utnyttjar ett osmotiskt kontrollerat frisättningssystem (så kallad OROS-teknologi) som ger en förlängd duration och en andra topp efter 8-9 timmar och en total duration på upp till tolv timmar. Den farmakokinetiska profilen av Concerta liknar den som man får av ett upprepat intag av direktverkande metylfenidat tre gånger under en dag, men koncentrationen är jämnare och saknar de toppar och dalar som erhålls med kortverkande metylfenidat. Eftersom endast 22 procent av metylfenidatet i Concerta är direkverkande är den initiala morgondosen relativt låg.

Efter att omprövningen inleddes har ett generikum till Concerta introducerats på marknaden, Methylphenidate Sandoz, som till skillnad från Concerta är tabletter med depoteffekt, och inte kapslar. De farmakokinetiska egenskaperna för Methylphenidate Sandoz har dock av Läkemedelsverket bedömts som likvärdiga mot Concerta, och läkemedlen är utbytbara mot varandra.

På den svenska marknaden finns tre medellångverkande metylfenidatberedningar: Ritalin kapsel, Medikinet kapsel och Equasym Depot kapsel. Ritalin kapsel och Medikinet kapsel innehåller en 50:50-blandning av korn med direkt och fördröjd frisättning. Equasym Depot kapsel använder en liknande teknologi, men endast 30 procent av kornen är direktverkande. Durationen av de medellångverkande metylfenidatberedningarna är kortare än för Concerta, ungefär 8 timmar, och motsvarar upprepat intag av två direktverkande tabletter, men med mindre toppar och dalar. Alla medellångverkande preparat har bimodala plasmakoncentrationskurvor med en tydlig andra topp efter 4-6 timmar. Beroende på att andelen direktverkande metylfenidat skiljer sig mellan Equasym depot och de båda andra beredningarna är den initiala morgondosen mindre uttalad för denna.

Plasmakoncentration över tid för de olika lång- och medellångverkande beredningarna illustreras i figur 3. Det som främst skiljer beredningarna åt vid intag av jämförbara doser är dels storleken på den initiala toppen – eftersom mängden direktverkande metylfenidat varierar – dels durationen, som på gruppnivå är längre för Concerta än för de medellångverkande beredningarna (givet en dos som innebär motsvarande mängd kortverkande metylfenidat, se avsnitt 4.7).



Figur 3. Plasmakoncentration av metylfenidat över tid för Concerta, Equasym Depot, Medikinet kapsel och Ritalin kapsel, från en översiktsartikel av Maldonado[143].

TLV:s kommentarer:

De olika lång- och medellångverkande metylfenidatpreparaten har olika farmakokinetiska profiler som medför att plasmakoncentration över tid av metylfenidat varierar på olika sätt efter administrering. Detta kan få konsekvenser för effekt och biverkningar vid olika tidpunkter på dygnet. TLV bedömer att detta motiverar ett brett sortiment av metylfenidatpreparat.

[143] Maldonado R, Comparison of the pharmacokinetics and clinical efficacy of new extended-release formulations of methylphenidate, *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013 9:1001-14.

4.7 Ekvipotenta doser av olika metylfenidatpreparat

Ett flertal studier har jämfört lång- och medellångverkande metylfenidatberedningar med placebo och/eller upprepat intag av kortverkande metylfenidat[144]. Sammantaget visar dessa studier att lång- och medellångverkande beredningar har bättre effekt än placebo, och likvärdig effekt och säkerhet som kortverkande, men att variationer i effekt över dagen till följd av toppar och dalar i plasmakoncentration inte är lika vanligt förekommande. Vissa studier styrker också antagandet att lång- och medellångverkande preparat är förenade med ökad följsamhet till behandlingen[145].

Flera studier har jämfört biotillgänglighet och effekt mellan olika lång- och medellångverkande metylfenidatberedningar. Nedan redovisas fyra sådana studier.

Schulz och medarbetare[146] jämförde Ritalin kapsel, Medikinet kapsel (båda 20 mg) och placebo på 147 barn med ADHD i en crossoverstudie med non-inferioritydesign över 7 dagar, där den sjunde dagen i varje period var en effektutvärdering i klassrumsmiljö. Studien, som sponsrades av företaget som tillhandahåller Ritalin kapsel, hade som syfte att påvisa överlägsenhet (superiority) jämfört med placebo, och icke-underlägsenhet (non-inferiority) jämfört med Medikinet kapsel under de första 4,5 timmarna efter intag. Effekten mättes med SKAMP-skalan[147]. Resultaten visar att båda metylfenidatberedningarna är mer effektiva än placebo. Medikinet kapsel hade en något bättre absolut effekt än Ritalin kapsel, men givet den förutbestämda non-inferioritymarginalen på 0,25 enheter på SKAMP-skalan har preparaten en likvärdig effekt.

I en bioekvivalensstudie utförd av Haessler och medarbetare[148] jämfördes Ritalin kapsel och Medikinet kapsel (båda 40 mg) avseende farmakokinetikiska egenskaper hos vuxna män utan ADHD. Biotillgängligheten var något högre för Medikinet kapsel. Studien visar också att föda förlångsammar absorptionen för båda beredningarna. Ritalin kapsel har samma plasmakoncentrationsprofil oavsett om intag sker i samband med måltid eller inte. För Medikinet kapsel däremot, skiljer sig profilen så att den bifasiska plasmakoncentrationskurvan som man önskar uppnå med de medellångverkande metylfenidatpreparaten endast sker om läkemedlet tas tillsammans med måltid. Om Medikinet kapsel tas på fastande mage frisätts enligt studien innehållet för snabbt, vilket ger en kortare duration (se figur 4).

---

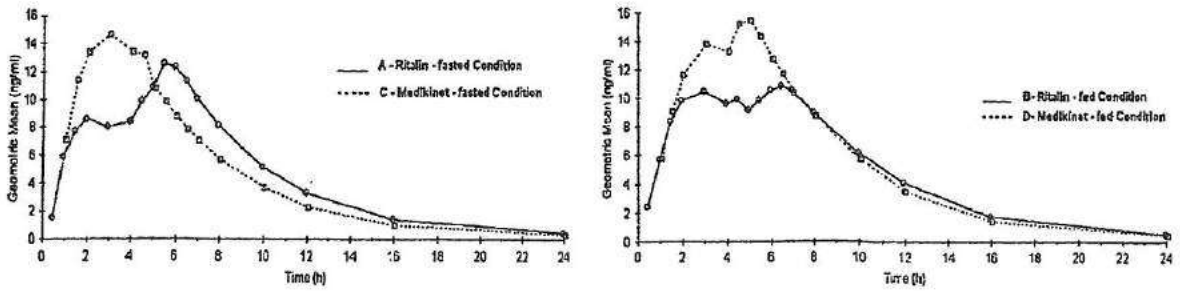
[144] Findling RL et al., Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin® and once-daily Equasym™ XL with placebo in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006 15:450-9.
Wigal SB et al., Selection of the optimal dose ratio for a controlled-delivery formulation of methylphenidate, *J Appl Res* 2003 3:46-63.
Biederman J et al., Efficacy and safety of Ritalin LA, a new, once daily, extended-release dosage form of methylphenidate, in children with attention deficit hyperactivity disorder, *Pediatr Drugs* 2003 5:833-41.

[145] Steele M, A randomized, controlled, effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Can J Clin Pharmacol* 2006 13:e50-62.

[146] Schulz E et al., A double-blid, randomized, placebo/active controlled crossover evaluation of the efficacy and safety of Ritalin LA in Children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting, *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010 20:377-85.

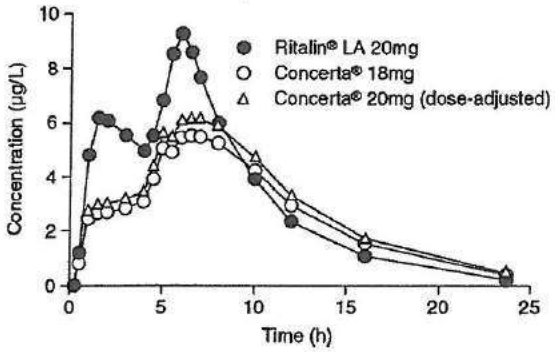
[147] Swanson, Kotlin, Agler, M-Flynn and Pelham scale (SKAMP) är ett verktyg utformat för att mäta effekten på beteende vid ADHD i en simulerad klassrumsmiljö. Verktyget innehåller tretton olika symtomdomäner som mäts på skalan 0 (min) till 6 (max).

[148] Haessler F et al., A pharmacokinetic study of two modified-release methylphenidate formulations under different food conditions in healthy volunteers, *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008 46:466-76.



Figur 4. Farmakokinetisk profil för metylfenidat efter administrering av Ritalin kapsel och Medikinet kapsel vid fasta (vänster panel) och i samband med måltid (höger panel). Anpassad från Haessler och medarbetare (2008).

Markowitz och medarbetare (2003)[149] undersökte farmakokinetiken efter en singeldos av Ritalin kapsel (20 mg) och Concerta (18 mg) hos 19 vuxna män och kvinnor. Studien visade att plasmakoncentrationen snabbt når en första platå efter intag av Concerta, följt av en andra topp efter cirka fem timmar (se figur 4). Efter intag av Ritalin uppnås en större initial topp, och även en större andra topp efter cirka sex timmar (se figur 5).



Figur 5. Farmakokinetisk profil för metylfenidat efter administrering av Ritalin kapsel och Concerta hos friska vuxna individer. Anpassad från Markowitz och medarbetare (2003).

Sonuga-Barke och medarbetare (2004)[150] jämförde effekten av Equasym Depot (under namnet Metadate), Concerta och placebo på barn med ADHD i en dubbelblindad crossoverstudie med effektutvärdering i skolmiljö efter sju dagars behandling. Jämförelsen gjordes mellan likartade totaldoser som delades in i hög (Equasym Depot 60 mg, Concerta 54 mg), medium (Equasym Depot 40 mg, Concerta 36 mg) eller låg (Equasym Depot 20 mg, Concerta 18 mg). För varje barn valdes en dos baserat på tidigare dosering av kortverkande metylfenidat. Utfallet utvärderades med avseende på SKAMP-skalan. Studien visar att symtomkontrollen 1,5 till 6 timmar efter dos var lika god med lägre doser av Equasym Depot (20 och 40 mg) som högre doser av Concerta (36 och 54 mg). Lägre doser av Concerta (18 och 36 mg) och högre doser av Equasym Depot (40 och 60 mg) hade likartad effekt vid 7,5 och 12 timmar, medan Equasym Depot hade bättre effekt mellan 1,5 och 6 timmar efter dos. Plasmakoncentration av metylfenidat undersöktes också.

[149] Markowitz JS et al., Pharmacokinetics of methylphenidate after oral administration of two modified-release formulations in healthy adults, *Clin Pharmacokinet* 2003 42:393-401.

[150] Sonuga-Barke EJS et al., Efficacy of two once-daily methylphenidate formulations compared across dose levels at different times of the day: preliminary indications from a secondary analysis of the COMACS study data, *BMC Psychiatry* 2004 4:28.

TLV:s kommentarer:

Till följd av till exempel beredningarnas biotillgänglighet kan det finnas små effektskillnader mellan Ritalin kapsel och Medikinet kapsel, men de faller inom ramen för non-inferiority. Studien av Haessler utfördes på en liten population av friska, vuxna individer, enbart bestående av män, och det är oklart i vilken mån resultaten är generaliserbara till exempelvis barn med ADHD. Men resultaten från studien avspeglas i produktresumén för Medikinet, där det anges att Medikinet kapslar ska tas med eller efter frukost. Någon sådan rekommendation finns inte i produktresumén för Ritalin kapsel. Man kan fråga sig om det har någon praktisk betydelse för patienterna om man behandlas med en beredning som bör tas i samband med måltid eller inte, eftersom dosen ska tas på morgonen och många patienter ändå äter frukost. I studien av Markowitz är det tveksamt om doserna i denna studie kan anses vara ekvipotenta eftersom den dos av Concerta som används endast innehåller cirka 4 mg direktverkande metylfenidat, jämfört med 10 mg för Ritalin kapsel 20 mg. Om syftet med behandlingen är att uppnå samma plasmakoncentration av metylfenidat hade en mer korrekt jämförelse varit mot Concerta 36 eller 54 mg som innehåller 8 respektive 12 mg direktverkande metylfenidat. Samma invändning gäller för studien av Sonuga-Barke, även om skillnaderna mellan Concerta och Equasym Depot är mindre avseende den initiala dosen direktverkande metylfenidat (22 jämfört med 30 procent). Frisättningen av metylfenidat från Concerta sker också under längre tid, varför man inte bör övertolka resultaten av denna studie.

TLV bedömer att det är rimligt att beakta proportionerna mellan direktverkande och långverkande metylfenidat i de olika lång- och medellångverkande beredningarna, och deras duration, vid jämförelser dem emellan.

4.8 Icke-medicinska skillnader mellan metylfenidatpreparat

Utöver skillnader mellan olika läkemedelssubstanser (metylfenidat, atomoxetin, lisdexamfetamin) finns skillnader mellan olika beredningar av metylfenidat. De farmakokinetiska skillnaderna har belysts tidigare (se avsnitt 4.6). En naturlig följd av de farmakokinetiska skillnaderna är att preparaten även uppvisar effektskillnader vid olika tidpunkter på dygnet. TLV har identifierat ytterligare några skillnader som inte direkt är relaterade till preparatens medicinska effekt. Dessa icke-medicinska skillnader är följande:

4.8.1 Intag tillsammans med föda

Equasym Depot ska ges på morgonen före frukost. Kapslarna kan sväljas hela med hjälp av vätska. Alternativt kan kapseln öppnas och innehållet strös på en liten mängd äppelmos.

Medikinet kapsel ska ges på morgonen tillsammans med eller efter frukost. De bör sväljas hela tillsammans med vätska, men kan också öppnas och innehållet fördelas över en liten mängd äppelmos eller yoghurt.

Ritalin kapsel kan tas med eller utan föda. Kapslarna sväljes vanligen hela, alternativt kan kapselinnehållet strös ut över en mindre mängd föda såsom äppelmos.

Concerta ska sväljas hela tillsammans med vätska och får inte tuggas, delas eller krossas. Concerta kan ges oberoende av måltid.

4.8.2 Tillgängliga styrkor och förpackningar

Medikinet kapsel är godkänt för fler styrkor än Ritalin kapsel och Equasym Depot kapsel: 5, 50 och 60 mg.

Medikinet tablett (kortverkande metylfenidat) är godkänt för fler styrkor än Ritalin tablett: 5 och 20 mg.

TLV:s kommentarer:

TLV bedömer att det inte finns några avgörande skillnader i icke-medicinska fördelar mellan metylfenidatpreparaten.

4.9 Övrig klinisk dokumentation/argumentation från företagen

I bilaga 3 redogör TLV för de medicinska argument som respektive företag har framfört för sin produkt.

5 EXPERTUTLÅTANDEN

Tre experter (se avsnitt 12) har deltagit i denna omprövning. Experternas svar redovisas nedan.

5.1 Val av ADHD-läkemedel

Experterna bekräftar att metylfenidat är vårdens förstahandsval av ADHD-läkemedel både för barn och för vuxna. Detta har inte ändrats sedan Strattera blev godkänt för nyinsättning hos vuxna med ADHD. Valet av metylfenidatpreparat påverkas av behandlingstradition. Vid de flesta kliniker är Concerta förstahandspreparat, men på vissa kliniker är det Ritalin kapsel. Det finns en skepsis inom vården mot kortverkande preparat, särskilt vid kliniker som träffar patienter med beroendeproblematik. I dessa grupper är preparat med förlängd frisättning förstahandsvalet eftersom de anses förknippade med mindre stimulerande effekt.

Enligt Läkemedelsverkets rekommendationer kan atomoxetin utgöra förstahandspreparat vid misstanke om skadligt bruk/beroende, men inom beroendevården är det ändå relativt ovanligt att atomoxetin används. Bedömningen är att patienter med skadligt bruk/beroende sällan svarar bra på atomoxetin. Däremot bedömer experterna att atomoxetin bör fortsätta att utgöra ett förstahandsval för vissa personer med skadligt bruk/beroende eftersom det inte interagerar med till exempel alkohol.

Samtidig social fobi eller alkoholberoende hos patienter med ADHD, liksom ångesttillstånd, sömnstörning, depression och tics hos ungdomar, kan ibland förbättras vid behandling med metylfenidat. Om symtomen i stället förvärras, sätter man ut metylfenidat och sätter in något annat preparat, såsom atomoxetin eller lisdexamfetamin. När ADHD förekommer samtidigt med t ex egentlig depression eller ångestsyndrom är uppfattningen att centralstimulerande medel inte har en sämre effekt än för patienter utan denna samsjuklighet. Däremot förekommer att patienter upplever sänkt stämningsläge initialt i behandlingen. Vid samsjuklighet med autismspektrum (till exempel Aspergers syndrom) har dock centralstimulerande medel vanligen sämre effekt än när en sådan inte föreligger. Vid en symtombild av ADHD med perceptuella och motoriska nedsättningar och nedsatt förmåga till socialt samspel är behandlingsresultaten med läkemedel ofta sämre än hos andra med ADHD. Det finns också en allmän uppfattning att läkemedel ger bättre effekt för normalbegåvade än för svagbegåvade (som dock inte är utvecklingsstörda).

5.2 Användning av metylfenidat

Förskrivning av metylfenidat sker för upp till en månad i taget. För individer där det föreligger hög risk för spridning av läkemedlet till andra individer deponeras det på mottagningen, alternativt hämtas läkemedlet ut i mindre dospåsar på apotek med förinställda intervall (Apodos). I grupper där risken för spridning bedöms vara hög är det vanligt att vårdgivare och vårdtagare upprättar ett kontrakt som innebär att man inte får ersättning för förlorad medicin.

I många fall, särskilt för vuxna, krävs urinprover för fortsatt behandling med metylfenidat. Många vårdtagare accepterar detta, särskilt där det finns ett dokumenterat skadligt bruk av beroendeframkallande medel. Andra finner detta kränkande. Uppfattningen i vården är att återkommande övervakade urinprover, förutom deras medicinska syfte, stärker behandlingens legitimitet i samhället. Hantering och analys av urinprover är kostnader som tillkommer behandlingen med centralstimulerande ADHD-läkemedel.

Expertgruppen instämmer i TLV:s bedömning att metylfenidatpreparaten från praktisk synpunkt kan delas in i långverkande (Concerta och Methylphenidate Sandoz), medellångverkande (Ritalin kapsel, Medikinet kapsel och Equasym depot) och kortverkande (Medikinet tablett och Ritalin tablett). Experterna instämmer också i att läkemedlen inom respektive grupp är ungefär likvärdiga och bör kunna användas av ungefär samma grupper av brukare. Experterna stämmer även in i påståendet att Ritalin kapsel och Medikinet kapsel är mer lämpade för barn vars ADHD-symtom är som mest uttalade tidigt på dagen.

En del patienter utan beroendeproblematik använder tillskott av kortverkande metylfenidat vid behov, antingen på morgonen eller eftermiddagen och kan på så sätt hålla dygnsdosen totalt lägre genom att inte medicineras när kraven på uthållighet och koncentration är låg.

Medikinet kapsel finns tillgänglig i en lägre styrka än de övriga medellångverkande metylfenidatpreparaten. Den har mycket liten försäljning, men expertgruppens bedömning är att den bör finnas kvar på marknaden, eftersom det finns patienter med behov av mycket låga doser. Det faktum att Medikinet kapsel måste tas tillsammans med föda påverkar enligt experterna knappast förskrivningen. Bedömningen är att få läkare är medvetna om detta, och att det är viktig information som bör spridas.

Biverkningar av metylfenidat är till största delen reversibla, och försvinner vid utsättning av läkemedlet. Hjärtkärlbiverkningar är sällan ett problem, med reservation för att det saknas långtidsuppföljningar. Vad gäller sömnstörningar understryker experterna att många personer med ADHD har sömnproblem redan från början, och att en del faktiskt upplever bättre sömnkvalitet med metylfenidat. Aptiten kan också påverkas positivt i vissa fall, men särskilt hos personer med beroendesjukdom som redan från början är undernärda kan aptitförlust vara ett kliniskt relevant problem. Hos barn finns en viss risk för tillväxtstörning till följd av aptitpåverkan, och i Sverige finns därför en tradition med "drug holidays" som antas mildra denna effekt. Även psykiska biverkningar är till stor del reversibla, och mycket få patienter får kvarstående psykiska biverkningar. När det förekommer gäller det främst personer som har predisponerande riskfaktorer för psykiatrisk sjukdom. Vid behandling av individer med sårbarhet för psykossjukdom kan det finnas behov av tillägg av lågdos neuroleptika i preventivt syfte. Hos patienter med samtidig bipolär sjukdom finns en klar risk för att behandlingen kan göra att sjukdomen slår över i mani. Risken för detta är större vid högre doser, vilket främst förekommer hos patienter med beroendesjukdom. Patienter med hjärnskada eller låg begåvning kan bli förvirrade av centralstimulerande medel, och för dessa manas till försiktighet vid behandling med sådana läkemedel.

5.3 Användning av atomoxetin

Experterna bekräftar att atomoxetin kräver färre vårdkontakter än metylfenidat i titreringsfasen, särskilt vid samtidigt skadligt bruk av beroendeframkallande medel eller beroendesjukdom. Anledningen till att atomoxetin används i så liten utsträckning är att det upplevs som ett mindre effektivt läkemedel, och att det tar lång tid till effekt, samt har besvärande biverkningar. Experterna ser ingen särskild grupp av patienter som skulle vara särskild lämpad för atomoxetin, annat än som andrahandspreparat.

Atomoxetin är enligt experterna inte mindre förknippat med biverkningar än metylfenidat. För vuxna bedömer experterna att det inte är någon betydelsefull skillnad mellan preparaten avseende till exempel sömnstörning eller aptitpåverkan. Risken för leverbiverkningar och självmordstankar med atomoxetin bidrar till att det har relativt liten användning i verksamheten. Sexuella biverkningar är vanliga vid behandling med atomoxetin, särskilt

erektil dysfunktion hos män, men förekommer i viss mån även vid behandling med metylfenidat.

5.4 Övrigt

I många landsting återkopplas förskrivningskostnaderna till klinikerna och kan påverka deras budget, men trots detta är läkemedelskostnader något som sällan diskuteras. Medvetandegraden om den inbördes kostnaden för olika ADHD-läkemedel är låg. Till exempel finns en uppfattning om att Concerta inte är dyrare än upprepad förskrivning av motsvarande dos kortverkande metylfenidat, vilket är felaktigt. Medvetandegraden om förmånsbegränsningar är däremot hög. Läkemedelskostnader påverkar knappast beslut om val av läkemedel.

Experterna instämmer i att påståendet att vuxna med måttlig ADHD som svarar på behandling har två dagars sjukfrånvaro i månaden, och anser att det är rimligt att de som inte svarar på behandling har tio dagars sjukfrånvaro. Men de menar att siffrorna är mycket osäkra och beror på samsjuklighet, social situation och andra individuella faktorer. Personer med svår ADHD är sannolikt överrepresenterade bland gruppen arbetslösa.

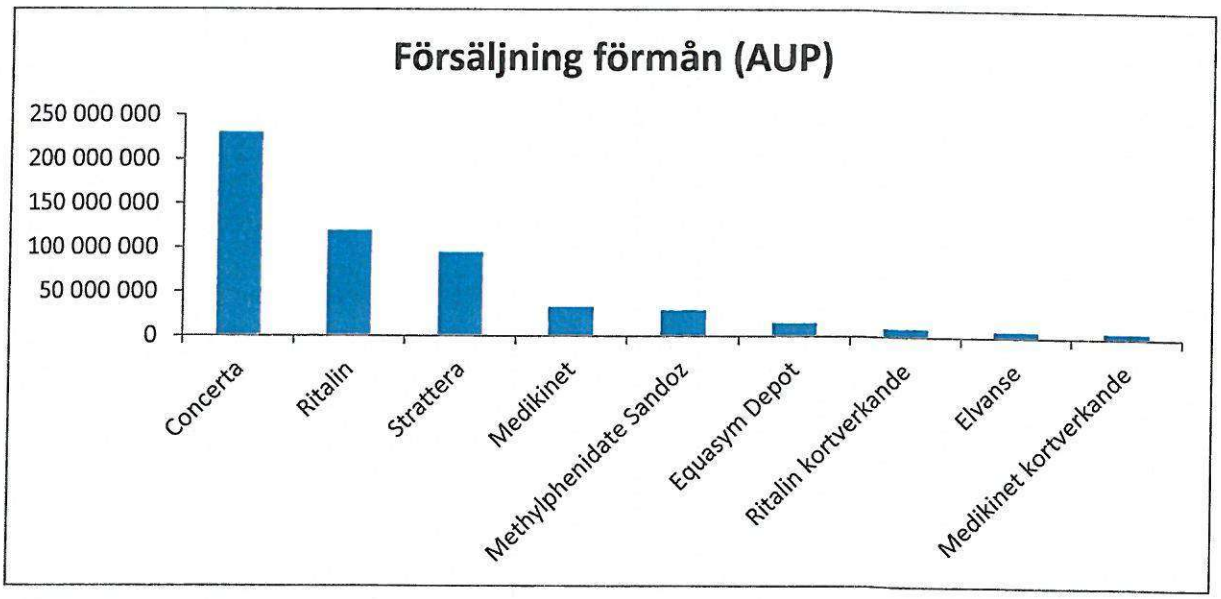
Tidigare förekom användning av andra läkemedel *off label* (utanför godkänd indikation) vid behandling av ADHD. Reboxetin är ett antidepressivt läkemedel, med egenskaper som är mycket lika atomoxetins (selektiv noradrenalinåterupptagshämmare), och som i ett par små studier har visats ha likvärdig effekt som metylfenidat. Modafinil, ett centralstimulerande sympatomimetikum som främst används vid narkolepsi, har också prövats vid ADHD-behandling, bland annat vid samtidigt skadligt bruk av beroendeframkallande medel.

6 MARKNADEN

Läkemedel som omfattas av denna omprövning omsätter stora summor inom läkemedelsförmånerna. Under det senaste året har dessa läkemedel förskrivits för omkring 645 miljoner kronor inom öppenvården, varav cirka 539 miljoner kronor (84 procent) är kostnader inom läkemedelsförmånerna. Endast tre procent av försäljningen sker inom slutenvården.

Storsäljarna är det långverkande metylfenidatpreparatet Concerta och medellångverkande Ritalin. Långverkande Concerta säljer för omkring 230 miljoner kronor årligen, följt av medellångverkande Ritalin, som säljer för omkring 119 miljoner kronor. Metylfenidatpreparaten tillsammans står för cirka 81 procent av marknaden. Kortverkande metylfenidat står för endast 2,7 procent av marknaden.

En annan storsäljare är Strattera, som idag säljer för omkring 94 miljoner kronor inom förmånerna. Strattera står för de resterande 18 procent av marknaden och har sin största försäljning i styrkan 40 mg.



Figur 6. Försäljning inom läkemedelsförmånerna (från och med maj 2013 till och med april 2014). Observera att siffrorna är presenterade för rullande 12, vilket tenderar att underskatta den aktuella marknadsandelen för produkter som nylanserats under denna period, såsom Elvanse och Methylphenidate Sandoz. Dessa siffror bör därför tolkas med försiktighet.

Tabell 4. Förskrivning, förskrivning inom förmånerna, och andelar av total förskrivning inom förmånerna, försäljningssiffror från Concise med periodtyp rullande 12 (från och med maj 2013 till och med april 2014)

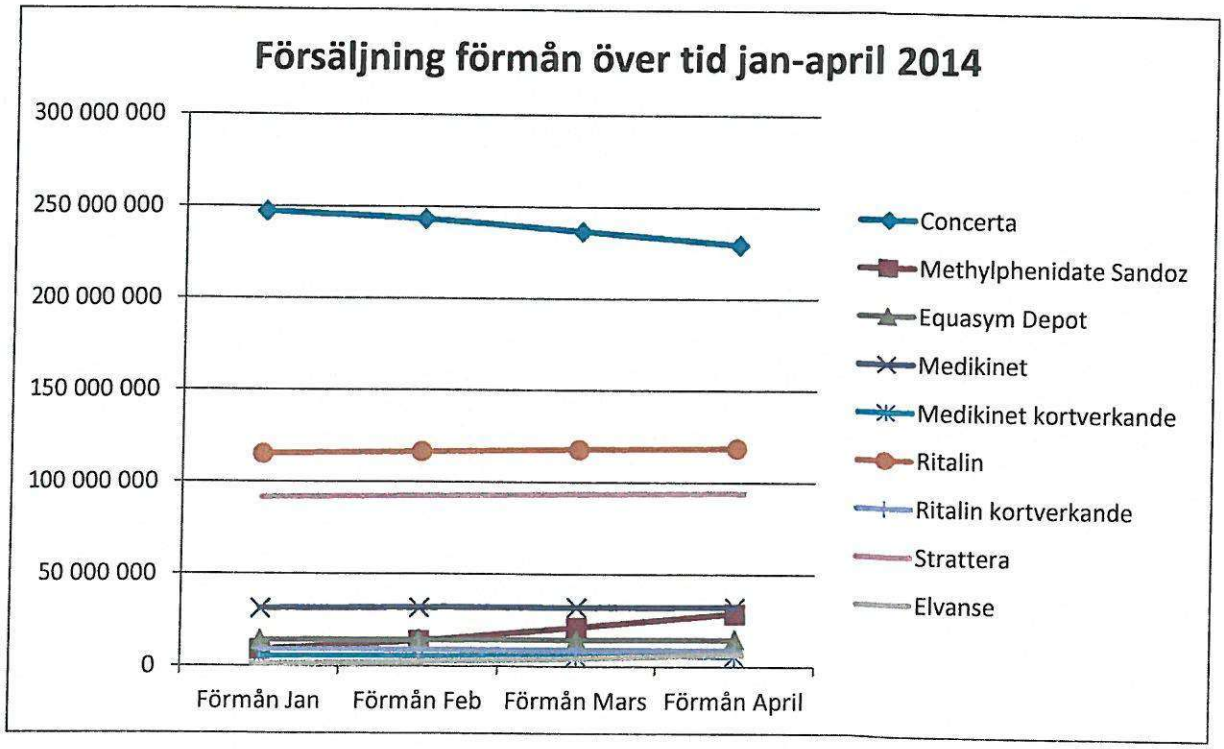
Produkt	Förskrivning (AUP)*	Förskrivning Förmån (AUP)*	Andel av total Förskrivning Förmån (AUP)
Concerta	279 336 467	229 634 904	42,63%
Methylphenidate Sandoz	34 309 310	28 733 380	5,33%
Equasym Depot	17 979 596	14 379 239	2,67%
Medikinet kapsel	39 186 276	32 247 135	5,99%
Medikinet tablett	6 913 173	5 640 910	1,05%
Ritalin kapsel	139 439 781	118 602 422	22,02%
Ritalin tablett	10 815 017	8 713 799	1,62%
Strattera	107 935 565	94 187 523	17,49%
Elvanse	8 612 749	6 497 219	1,21%
Totalsumma	**644 527 933**	**538 636 532**	**100%**

*Inklusive parallellförsäljning

Generiskt Concerta, Methylphenidate Sandoz, kom in i läkemedelsförmånerna den 1 december 2013 och står idag för omkring 5,33 procent av marknaden. Methylphenidate Sandoz är utbytbart mot originalläkemedlet Concerta vilket har inneburit en viss prispress på långverkande Concerta.

Elvanse kom också in i läkemedelsförmånerna i december 2013 och står idag för lite mer än en procent av marknaden.

En mer rättvisande bild på försäljningen för Elvanse och Methylphenidate Sandoz är således försäljning över tid under de senaste fyra månaderna som dessa läkemedelspreparat har ingått i läkemedelsförmånerna, se figur nedan.



Figur 7. Total försäljning inom läkemedelsförmånerna månadsvis över tid (från och med jan 2014 till och med april 2014).

Av figuren framgår att Methylphenidate Sandoz har ökat sin försäljning med 26 procent från och med mars till och med april 2014 samtidigt som Concerta minskat med cirka tre procent. Under samma period har Elvanse ökat sin försäljning med 38 procent[151].

Sett över en längre tid så har både metylfenidat (främst långverkande Concerta och medellångverkande Ritalin) och atomoxetin (Strattera) kraftigt ökat i försäljning under de senaste två åren. Detta stöds av Socialstyrelsens senaste rapport på läkemedelsstatistik (2013)[152]. Av rapporten framgår att kostnaderna för läkemedel vid ADHD, i synnerhet metylfenidat, har ökat betydligt mellan åren 2012 och 2013.

Eftersom den största delen av försäljningen sker via receptförskrivning inom öppenvården (97 procent) ger Socialstyrelsens statistikdatabas en god bild av hur många patienter som någon gång fått ADHD-läkemedel förskrivet.

Totalt fick cirka 79 680[153] personer atomoxetin, lisdexamfetamin och/eller metylfenidat förskrivet till sig under 2013 och liksom tidigare år är förskrivningen av metylfenidat helt dominerande.

[151] Observera att den främsta orsaken till den höga procentuella tillväxten av de nya produkterna Elvanse och Methylphenidate Sandoz beror på att produkterna är relativt nyetablerade på marknaden. Utgångsläget ligger därmed nära noll.

[152] Läkemedel – Statistik för år 2013. Socialstyrelsen. Sveriges Officiella Statistik, Hälso- och Sjukvård. Publiceringsår 2014.

[153] Beräknat utifrån ATC kod N06BA04 och N06BA09

Tabell 5. Antal patienter som någon gång under 2013 fått metylfenidat, lisdexamfetamin och/eller atomoxetin förskrivet

ATC-kod	Antal patienter
N06BA04 Metylfenidat	66 505
N06BA09 Atomoxetin	12 759
N06BA12 Lisdexamfetamin	416
Summa	**79 680**

Andelen användare är störst bland pojkar. Den största procentuella ökningen har dock skett bland vuxna, se tabell nedan[154]. I en årsrapport från Läkemedelsverket (2013)[155] framgår också att förskrivningen av ADHD fortsätter att öka, inte minst hos just vuxna.

[154] Socialstyrelsens läkemedelsstatistik, period 2012-2013. Hämtat 2014-05-07. Tillgänglig: http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/lakemedel

[155] Uppföljning av ADHD-läkemedel Årsrapport från Läkemedelsverket 2013. Läkemedelsverket.

Tabell 6. Antal män och kvinnor som någon gång fått metylfenidat och/eller atomoxetin förskrivet under åren 2012 och 2013, uppdelat på åldersgrupp.

ATC-kod	Kön	Ålder	2012	2013	% ökning
N06BA04 Metylfenidat	Män	10-14	9 919	11 350	13%
		15-19	8 873	9 699	9%
		20-24	3 730	4 127	10%
		25-29	2 454	2 872	15%
		30-34	2 092	2 366	12%
		35-39	1 918	2 128	10%
		40-44	1 603	1 779	10%
		45-49	1 470	1 569	6%
	Kvinnor	10-14	3 037	3 458	12%
		15-19	4 993	5 457	9%
		20-24	3 110	3 635	14%
		25-29	2 147	2 516	15%
		30-34	1 795	2 007	11%
		35-39	1 551	1 802	14%
		40-44	1 500	1 719	13%
		45-49	1 275	1 422	10%
N06BA09 Atomoxetin	Män	10-14	2 353	2 626	10%
		15-19	1 892	1 968	4%

	20-24	630	709	11%
	25-29	395	472	16%
	30-34	312	359	13%
	35-39	265	328	19%
	40-44	226	273	17%
	45-49	204	214	5%
Kvinnor	10-14	698	825	15%
	15-19	1 046	1 133	8%
	20-24	505	633	20%
	25-29	317	389	19%
	30-34	249	318	22%
	35-39	213	262	19%
	40-44	234	257	9%
	45-49	165	235	30%

7 PRISER OCH KOSTNADER

I detta avsnitt redovisas vilka läkemedelskostnader och vilka övriga kostnader som är förknippade med behandling av ADHD.

7.1 Läkemedelskostnader

Eftersom produkterna finns i olika styrkor och förpackningsstorlekar är det inte helt enkelt att jämföra priserna mellan dem. För att inte missgynna mindre förpackningar (egentligen förpackningar med lägre pris) bedömer arbetsgruppen att det först är lämpligast att titta på AIP per tablett i denna omprövning.

Därtill är doserna väldigt individanpassade och skiljer sig i stor utsträckning beroende på vilken referens man utgår från.

Enligt WHO är den rekommenderade dagliga dygnsdosen (DDD) för metylfenidat (både kortverkande, medellångverkande och långverkande) 30 mg. För atomoxetin är den rekommenderade dagliga dygnsdosen 80 mg[156]. Enligt FASS är den maximalt rekommenderade dygnsdosen för Concerta 54 mg, Ritalin/Medikinet/Equasym Depot 60 mg, Elvanse 70 mg och Strattera efter kroppsvikt[157].

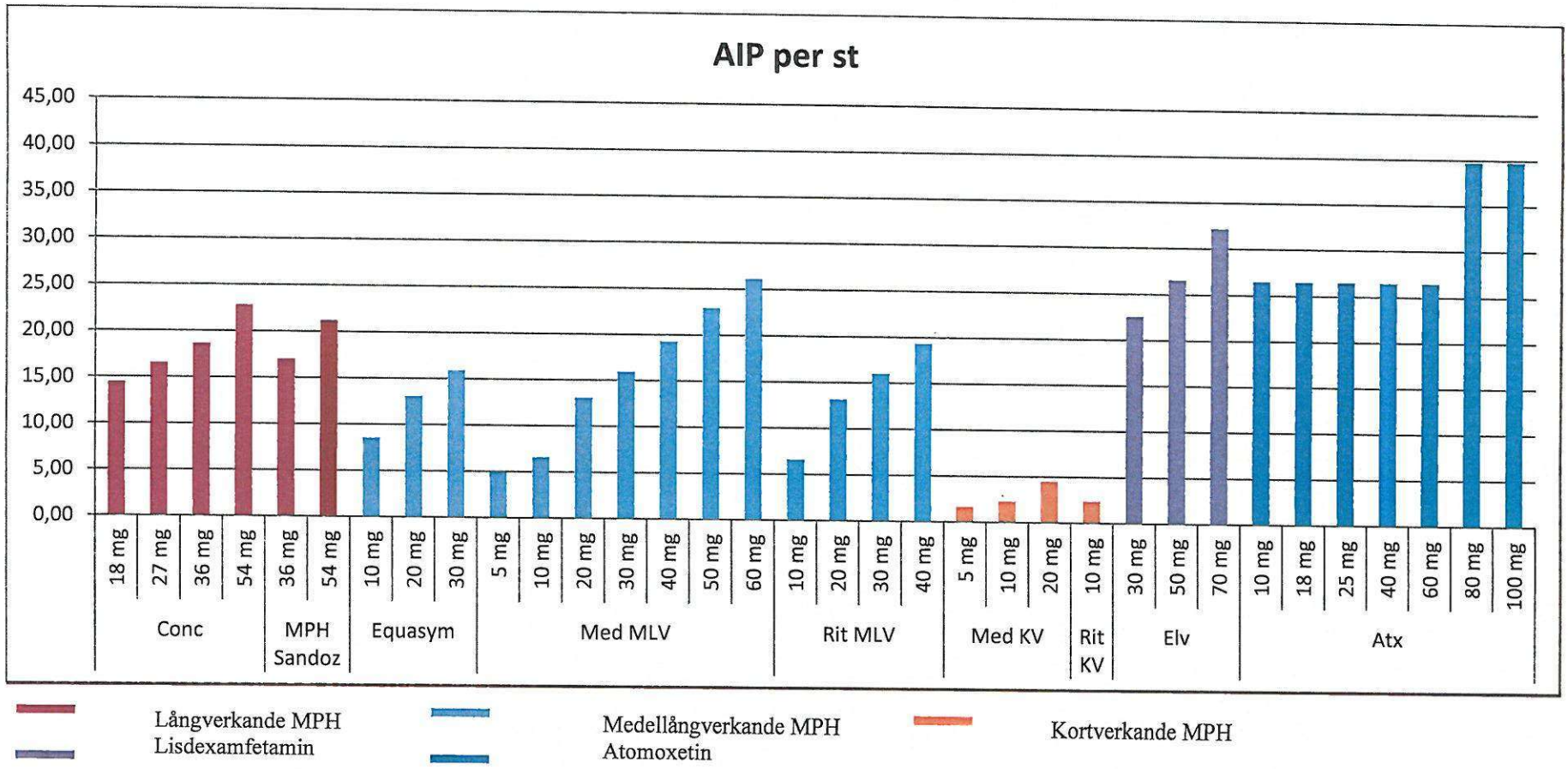
Andra siffror framgår emellertid från Socialstyrelsens läkemedelsstatistik samt till viss del i diskussion med arbetsgruppens kliniska experter.

Läkemedlen kan därtill tas olika ofta och ha olika durationer över dygnet. Långverkande metylfenidat tas normalt en gång per dag men kan vid behov tas i kombination med kortverkande metylfenidat. Kortverkande metylfenidat tas normalt två gånger per dag men kan också vid behov tas upptill tre gånger per dag. Atomoxetin tas normalt en gång per dag men kan även den vid behov tas upptill två gånger per dag. Elvanse tas endast en gång per dag.

Tidigare har TLV jämfört priserna för metylfenidat i pris per tablett. Priset per tablett för de högre styrkorna är generellt sett högre än priset per tablett för de lägre styrkorna, se figur nedan.

[156] DDD efter substans enligt WHO (World Health Organization Collaboration Centre for Drug Statistics Methodoly). Tillgänglig: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

[157] Barn eller tonåring: Kroppsvikt upptill 70 kg daglig underhållsdos på 1,2 mg/kg (70 kg = 84 mg/dag) Kroppsvikt över 70 kg max 100 mg/dag (vanlig underhållsdos på 80-100 mg/dag); Vuxna: max 100 mg/dag (vanlig underhållsdos på 80-100 mg/dag)



Figur 8. Läkemedelskostnader (AIP per st). För en mer detaljerad prislista, se bilaga 2.

Concerta var det första metylfenidatpreparatet som fick subvention år 2003. Priserna för de övriga metylfenidatpreparaten har således kommit in i nivå eller lägre än priset på de olika styrkorna för Concerta.

När atomoxetin kom in i förmånerna år 2006 fick de ett något högre pris per tablett än de högsta styrkorna metylfenidat och oavsett styrka på atomoxetin ett så kallat "flat price". Det vill säga oavsett hur hög styrka (10 mg till 60 mg) så fick atomoxetin samma pris per tablett. Priset per tablett (AIP) för atomoxetin ligger idag på omkring 26,52 kronor. Atomoxetin kom vid ett senare tillfälle in med två högre styrkor, 80 mg och 100 mg, där TLV bortsåg från "flat price" och tilldelade styrkorna ett högre pris per tablett[158].

När lisdexamfetamin kom in i förmånerna år 2013 kom de in till liknande priser som Strattera (bortsett från "flat price"). Priset per tablett (AIP) för exempelvis lisdexamfetamin 50 mg ligger därmed också idag på omkring 26,52 kronor.

Det föreligger emellertid inga större prisskillnader mellan metylfenidatpreparaten. Priset för medellångverkande metylfenidatpreparat 30 mg ligger på omkring 15,90 kronor (AIP per tablett) medan priset på det dyrare långverkande metylfenidatpreparatet Concerta 36 mg ligger på omkring 18,67 kronor (AIP per tablett). Alla läkemedelspreparat kom in i förmånerna med en prisjämförelse mot Concerta. Concerta är idag utbytbart mot generikapreparatet Methylphenidat Sandoz. För närvarande ligger priset för Methylphenidate Sandoz cirka 8,1 procent under priset för Concerta. Relevant jämförelsealternativ till alla övriga läkemedelspreparat är således Methylphenidat Sandoz.

7.2 *Övriga behandlingskostnader*

Här redogörs för vilka övriga direkta och indirekta behandlingskostnader som tillkommer i samband med ADHD.

7.2.1 Direkta behandlingskostnader

Direkta hälso- och sjukvårdskostnader, såsom sjukvårdskostnader i samband med läkemedelbehandling, skiljer sig något mellan behandlingspreparaten. Exempelvis kan det krävas fler sjuksköterskebesök vid behandling med metylfenidat än atomoxetin. Färre receptförskrivningar under behandlingsåret vid behandling med atomoxetin och fler tester (främst tester på puls och blodtryck) vid behandling med metylfenidat är också troligt. Detta framgår bland annat av arbetsgruppens kliniska experter. Exakt hur många besök som krävs är emellertid individanpassat och anses fortfarande mycket oklart.

7.2.2 Indirekta behandlingskostnader

Indirekta kostnader, såsom kostnader för skadegörelse, socialtjänst och produktionsbortfall på grund av arbetsfrånvaro, har också en stor inverkan på de totala behandlingskostnaderna. Ett rimligt antagande hos arbetsgruppens kliniska experter är exempelvis upp emot tio dagars arbetsfrånvaro per månad hos vuxna om patienten inte svarar på läkemedelsbehandling och två dagars arbetsfrånvaro i månaden om patienten svarar på läkemedelsbehandling. Detta skiljer sig dock i ganska stor utsträckning beroende på hur stort stöd patienten får på jobbet, om patienten har någon ytterligare samsjuklighet, samt vilken typ av jobb patienten har.

---

[158] Anledningen till detta var att det ansågs billigare att ta 1x80 mg eller 1x100 mg jämfört med 2x40 mg = 80 mg eller 1x60 mg + 1x40 mg = 100 mg.

Det är en ännu större oklarhet kring arbetsfrånvaron bland föräldrar till barn med ADHD, och hur stora kostnaderna för socialtjänst och skadegörelse är bland barn med ADHD. Detta beror till mycket stor del på att symtomen varierar i stor utsträckning från individ till individ. Det går inte heller att säga i hur stor utsträckning de indirekta kostnaderna skiljer sig mellan läkemedelspreparaten.

7.2.3 Svenska studier på området

Arbetsgruppen har inte identifierat några publicerade studier på svenska patienter som visar på hur övriga direkta och indirekta behandlingskostnader i samband med ADHD skiljer sig mellan behandlingspreparaten. De studier som är identifierade av arbetsgruppen är istället på svenska kostnader i samband med ADHD och behandling med Strattera. Den ena studien utreder behandlingskostander för enbart läkemedlet Strattera jämfört med placebo och den andra studien undersöker kostnader generellt i samband med ADHD.

Den första studien av Myren och medarbetare (2010)[159], togs fram tillsammans med läkemedelsföretaget Eli Lilly, och studerar samhällskostnaderna för atomoxetin jämfört med placebo. Studien jämför samhällskostnaderna bland patienter som tar Strattera (n=49) jämfört med placebo (n=50) bland svenska patienter. Barn med ADHD blev randomiserade till att antingen få Strattera eller placebo under en tio veckors period. Föräldrarna till barnen fick fylla i resursförbrukningen för tio veckor före behandling och tio veckor under behandling. Resultaten visade signifikant lägre kostnader i Strattera-gruppen (4 558 kr) jämfört med placebo-gruppen (7 684 kr). Studien säger ingenting om hur kostnaderna för Strattera står i relation till andra läkemedelspreparat.

Den andra studien av Bernfort och medarbetare (2008)[160] analyserar samhällskostnaderna mer generellt vid ADHD. Styftet med studien av Bernfort var att baserat på en litteraturöversikt uppskatta samhällskostnaderna bland personer med ADHD samt övriga psykiatriska funktionsnedsättningar ur ett samhällsekonomiskt perspektiv. Produktionsbortfall, ökade hälso- och sjukvårdskostnader och en ökad kriminalitet var tydliga kostnadsposter som kunde tänkas öka i samband med ADHD. Ökade materiella kostnader var mer oklara. Litteraturöversikten i studien begränsades emellertid inte till svenska studier och flera beräkningar baserades på resursförbrukning från studier utförda i andra länder än Sverige.

TLV:s kommentarer:

TLV anser inte att studierna ovan kan ligga till grund för någon tydlig skillnad i behandlingskostnader mellan läkemedelspreparaten. Studierna på området är bristfälliga och det får fortfarande anses oklart exakt hur stor arbetsfrånvaro samt hur många läkarbesök/sjuksköterskebesök/telefonsamtal som krävs för en genomsnittlig patient som står på respektive läkemedel. Osäkerheten i expertantagandena är därtill fortfarande mycket stora.

Den stora osäkerheten och bristen på god evidens kring resursförbrukning vid läkemedelsbehandling är något som även uppmärksammats av författarna till de publicerade hälsoekonomiska modellerna på ADHD-området (se även avsnitt 9 Kostnadseffektivitet).

---

[159] Myrén KJ, Thernlund G, Nylén A, Schacht A, Svanborg P. Atomoxetine's effect on societal costs in Sweden. *J Atten Disord.* 2010 May;13(6):618-28.

[160] Bernfort L, Nordfeldt S, Persson J. ADHD from a socio-economic perspective. *Acta Paediatr.* 2008 Feb;97(2):239-45.

8 LIVSKVALITET

TLV bedömer att det finns skillnader mellan läkemedelspreparaten som påverkar patientens val av behandling.

Det råder emellertid en hög osäkerhet vad gäller frågan om att behandling med ADHD-läkemedel leder till ökad livskvalitet för patienterna. Det råder också en hög osäkerhet exakt hus stora livskvalitetsvinsterna är.

ADHD har en negativ påverkan på såväl patienter som deras familjemedlemmar. Barn med ADHD har större problem med självkänsla, beteenden, dagliga aktiviteter, interaktion med kamrater, kommunikation med föräldrar och skolprestation. Barnens problem sträcker sig även till sina familjer.

Vuxna med ADHD upplever större svårigheter med arbetet, har ökad frånvaro från arbetet och byter ofta arbete. Vuxna med ADHD tenderar också att ha större svårigheter med relationer och ökad skadligt bruk av beroendeframkallande medel.

Det finns studier som analyserar livskvaliteten hos vuxna och barn med ADHD samt hur livskvaliteten påverkas av läkemedelsbehandling. De flesta studier som analyserar livskvaliteten använder sig emellertid av ett hälsorelaterat mått som inte går att omvandla till en nyttovikt. En nyttovikt är ett hälsorelaterat mått på en skala mellan 0 och 1, där 1 motsvarar full hälsa och 0 motsvarar död[161].

I avsnitten nedan presenteras patientens upplevda hälsorelaterade livskvalitet endast från publicerade studier som presenterar nyttovikter mellan 0 och 1, och som därmed går att omvandla till ett livskvalitetsmått som i sin tur kan användas i en hälsoekonomisk utvärdering.

8.1 Nyttovikter hos barn med ADHD

Arbetsgruppen har identifierat tre studier som tittar på nyttovikter hos barn med ADHD.

I studien av Matza och medarbetare (2005)[162] skattade 43 amerikanska föräldrar till barn med ADHD 11 hypotetiska hälsotillstånd med hjälp av SG-metoden[163]. Nyttovikterna varierade från 0,90 (svår obehandlad ADHD) till 0,98 (effektiv behandling med icke-centralstimulerande medel).

I en annan större studie av Secnik och medarbetare (2005)[164] skattade 83 föräldrar till barn mellan 7-18 år med ADHD 14 hypotetiska hälsotillstånd också med hjälp av SG-metoden. De

---

[161] Fördelen med en nyttovikt är dess skala som gör det möjligt att använda nyttovikten i hälsoekonomiska beräkningar där QALY, kvalitetsjusterade levnadsår, används som effektmått. 1 QALY motsvarar 1 år i full hälsa hos en patient. För att få fram QALYs multipliceras patientens levnadsår med en årlig upplevd nyttovikt mellan 0 och 1.

[162] Matza LS, Secnik K, Rentz AM, Mannix S, Sallee FR, Gilbert D, Revicki DA. Assessment of health state utilities for attention-deficit/hyperactivity disorderin children using parent proxy report. *Qual Life Res*. 2005 Apr;14(3):735-47.

[163] Standard-Gamble är en direkt mätmetod (omvandlar direkt en siffra till en nyttovikt mellan 0 och 1) som används för att skatta livskvaliteten vid olika hälsotillstånd. Respondenterna skattar sin vilja att genomgå behandling som kan göra dem friska men som samtidigt medför en risk att avlida.

[164] Secnik K, Matza LS, Cottrell S, Edgell E, Tilden D, Mannix S. Health state utilities for childhood attention-deficit/hyperactivity disorder based on parent preferences in the United kingdom. *Med Decis Making*. 2005 Jan-Feb;25(1):56-70.

hypotetiska hälsotillstånden grundade sig bland annat på data från randomiserade kontrollerade studier på ADHD-området. Nyttovikterna sträckte sig från 0,88 (långverkande centralstimulerande medel, svarar inte på behandling, biverkningar) till 0,96 (icke centralstimulerande medel, svarar på behandling, inga biverkningar).

Den senaste identifierade publicerade studien på nyttovikter hos barn med ADHD är en brittisk studie författad av Lloyd och medarbetare (2011)[165]. Studien undersökte 100 personer, representativ för den brittiska generella populationen från fyra olika geografiska områden i Storbritannien. De 100 respondenterna fick skatta olika hypotetiska hälsotillstånd vid ADHD, bland annat med hjälp av TTO-metoden[166]. De hypotetiska hälsotillstånden togs dels fram genom kvalitativa intervjuer på 20 barn med ADHD, och dels genom kliniska studier och intervjuer med kliniska experter på ADHD-området. Nyttovikterna från TTO skattades utifrån CGI-I tillstånd, i sin tur tagna ur CGI-S definierade tillstånd. Nyttovikterna varierade beroende på svårighetsgraden på ADHD-symtomen, från 0,839 (CGI-S tillstånd "normal") till 0,444 (CGI-S tillstånd "svårt sjuk").

TLV:s kommentarer:

TLV bedömer att resultaten i studierna varierar och är mycket osäkra. Ingen av studierna är på svenska patienter och samtliga är sponsrade av läkemedelsföretag som också marknadsför läkemedel i denna omprövning. Något som TLV anser minskar tillförlitligheten till studierna.

Studien av Matza och medarbetare (2005) har en liten patientpopulation (endast 43 föräldrar) och data samlades endast in vid en tidpunkt. Det går därför inte att säga något om hur samma patientgrupp skiljer sig åt före och efter behandling. Studien är vidare på en amerikansk population och sponsrad av läkemedelsföretaget Eli Lilly. TLV anser att studier skattade på en amerikansk population är mindre representativ för den svenska populationen än en nordeuropeisk population. Därtill skattades de hypotetiska hälsotillstånden av föräldrar till barn med ADHD. TLV föredrar patientskattade hälsotillstånd över hypotetiskt skattade hälsotillstånd.

Studien av Secnik och medarbetare (2005) baseras på en större patientpopulation (83 föräldrar) och är skattade av en brittisk population. TLV anser att skattningar från en brittisk population är mer representativ för den svenska populationen än skattningar från en amerikansk population. Även denna studie är sponsrad av läkemedelsföretaget Eli Lilly och de hypotetiska hälsotillstånden skattades som ovan också av föräldrar till barn med ADHD.

Det får emellertid anses märkligt att nyttovikterna i studien av Secnik och medarbetare (2005) skiljer sig åt mellan läkemedelsbehandlingarna. Anledningen beskrivs av författarna till studien bland annat bero på beskrivningen av skillnaden i biverkningsprofil där exempelvis sömnbesvär inte beskrivs som ett problem för patienter som tar Strattera men som ett problem för patienter som tar metylfenidat.

Enligt TLV:s experter anpassas doserna vid metylfenidat efter individens dagliga aktiviteter och nattliga sömnbehov. Sömnbesvär är därmed inte ett påtagligt problem enligt experterna

---

[165] Lloyd A, Hodgkins P, Sasane R, Akehurst R, Sonuga-Barke EJ, Fitzgerald P, Nixon A, Erder H, Brazier J. Estimation of utilities in attention-deficit hyperactivity disorder for economic evaluations. *Patient.* 2011;4(4):247-57.

[166] TTO-metoden är en annan direkt mätmetod som används för att skatta livskvaliteten vid olika hälsotillstånd. Här utsätts respondenterna för en valsituation mellan två alternativ, att leva i x antal år med nuvarande hälsotillstånd eller att leva i full hälsa i y år.

som orsakas av att patienten tar metylfenidat. Dessutom har Strattera även andra biverkningar som inte omnämns i studien. De hypotetiska hälsotillstånden som beskrivs för Strattera är därmed missvisande och överskattar fördelarna med Strattera över metylfenidat.

Studien av Lloyd och medarbetare (2011) baseras på en generell population bestående av 100 vuxna brittiska personer som fick representera normalpopulationen. Som nämns ovan föredrar TLV patientskattade hälsotillstånd över hypotetiskt skattade hälsotillstånd. Studien är sponsrad av läkemedelsföretaget Shire.

8.2 Nyttovikter hos vuxna med ADHD

Arbetsgruppen har identifierat en publicerad studie på nyttovikter hos vuxna med ADHD.

I en multinationell studie av Upadhyaya och medarbetare (också kallad LYDO-studien, 2013)[167] följdes patienter behandlade med Strattera under tre olika studieperioder. Först i en öppen 12 veckors studie (n=2 017, 40-100 mg/dag), och sedan i en sluten förlängd 12 veckors studie (80 eller 100 mg/dag). Patienter som efter 24 veckor svarade på behandlingen med Strattera följdes i ytterligare 25 veckor, men nu i en dubbelblind placebokontrollerad studie. 266 patienter blev randomiserade till att få Strattera (80 mg eller 100 mg/dag) och 258 patienter placebo. Patienternas demografi och typ av ADHD var lika mellan grupperna. 184 (69,2 procent) och 165 (64,0 procent) fullföljde den 25 veckor långa placebokontrollerade studieperioden i Strattera respektive placebo armen.

Hälsorelaterad livskvalitet mättes med AAQoL och EQ-5D formulär under samtliga tre studieperioder (12 v öppen, 12 v sluten, 25 v RCT). Under de första icke-randomiserade 24 veckorna var skillnaden i AAQoL och EQ-5D före och efter behandling med Strattera signifikant bättre jämfört med placebo ($p<0,001$). Däremot var skillnaden mellan Strattera och placebo under den återstående placebokontrollerade 25 veckorsperioden inte signifikant. I studien togs nyttovikter fram både med brittiska och amerikanska tariffer.

TLV:s kommentarer:

Studien av Upadhyaya och medarbetare (2013) är den enda publicerade studie i arbetsgruppens vetskap som har studerat livskvaliteten med nyttovikter på vuxna patienter med ADHD (18-50 år). Studien kan enligt TLV inte ligga till grund för någon påvisad livskvalitetsförbättring hos vuxna patienter som behandlas med Strattera jämfört med placebo. Resultatet visar att det inte finns någon signifikant skillnad i livskvalitet mellan Strattera och placebo under den placebokontrollerade studieperioden. Därför anser TLV att det inte går att utifrån studien dra några slutsatser om livskvaliteten hos vuxna patienter med ADHD. Dessutom var inte livskvalitet något primärt effektmått i studien och studien är även sponsrad av läkemedelsföretaget Eli Lilly.

TLV anser vidare att frågeformuläret EQ-5D kan vara ett opassande frågeformulär för psykologiska hälsotillstånd såsom de vanligaste påvisade symtomen vid ADHD. EQ-5D-formuläret består av en beskrivning av fem olika hälsotillstånd, varav endast en av frågorna studerar psykisk hälsa. ADHD är ett hälsotillstånd med många psykiska symtom. Dessutom föredrar TLV direkta mätmetoder såsom TTO-metod och SG-metod över indirekta

---

[167] Upadhyaya HP, Ramos-Quiroga JA, Adler LA, Williams D, Tanaka Y, Lane JR, Escobar R, Trzepacz P, Camporeale A, Allen AJ. Maintenance of response after open-label treatment with atomoxetine hydrochloride in international European and non-European adult outpatients with ADHD: a placebo-controlled, randomized withdrawal study. *The European Journal of Psychiatry*. 2013; 27(3): 185-205. LYDO-studien)

mätmetoder såsom EQ-5D. Direkta mätmetoder kan bättre anpassas till ADHD-behandling då frågan inte begränsas till fördefinierade hälsotillstånd.

8.3 Nyttovikter i samband med läkemedelsbehandling

Nyttovikter i samband med läkemedelsbehandling framgår till viss del i studierna som omnämns ovan. Beroende på om patienten svarar på behandling eller inte och beroende på biverkningsprofil skiljer sig nyttovikterna något för de olika läkemedelspreparaten.

Exempelvis kan enligt en av studierna[168] långverkande metylfenidat (Concerta) där man inte svarar på behandling och upplever biverkningar generera en nyttovikt på 0,88 bland barn. Svarar man på behandling och inte upplever biverkningar med samma läkemedel kan det istället generera en nyttovikt på 0,93. Samma spann i nyttovikter för Strattera ligger enligt samma studie mellan 0,89 (svarar inte på behandling och upplever biverkningar) till 0,96 (svarar på behandling och upplever inga biverkningar), se nedan tabell.

Tabell 7. Nyttovikter vid olika läkemedelsbehandlingar, hämtad från Secnik och medarbetare (2005)

	Livskvalitet		
	Strattera	**Ritalin (kortverkande)**	**Concerta**
Patient svarar, inga Biverkningar	0,959	0,913	**0,930**
Patient svarar, Biverkningar	0,937	0,904	**0,912**
Patient svarar inte, inga Biverkningar	0,902	0,889	**0,898**
Patient svarar inte, Biverkningar	0,886	0,875	**0,884**
Patient ej behandlad, svarar		**0,880**	
Patient ej behandlad, svarar inte		**0,880**	

Bland vuxna ses ingen signifikant skillnad i den placebokontrollerade perioden mellan Strattera och placebo[169]. Arbetsgruppen har inte identifierat några andra publicerade studier på nyttovikter mellan olika läkemedelsbehandlingar bland vuxna med ADHD.

TLV:s kommentarer:

Mot bakgrund av de publicerade studierna ovan bedömer TLV att livskvaliteten hos barn med ADHD får anses vara något förbättrad med läkemedelsbehandling. Däremot bedömer TLV att

[168] Secnik et al., 2005.
[169] Upadhyaya et al., LYDO-studien, 2013

det utifrån publicerad litteratur inte går att säga något om livskvaliteten vid läkemedelsbehandling för vuxna med ADHD.

Det råder dock en hög osäkerhet både i hur stora livskvalitetsvinsterna är och om läkemedelsbehandling alltid leder till en livskvalitetsvinst hos barn med ADHD. TLV konstaterar att samtliga studier på barn med ADHD är hypotetiskt skattade av antingen en generell population eller av föräldrar till barn med ADHD. Dessutom används både direkta (TTO och SG) och indirekta (EQ-5D) mätmetoder för att generera nyttovikter. Studierna skiljer sig också i patientstorlek och i konstruktionen på de frågor som ställs kring de hypotetiska hälsotillstånden.

Värt att notera är också att samtliga publicerade studier på livskvalitet som omnämns ovan är sponsrade av läkemedelsföretag som tillhandahåller läkemedelspreparat i denna omprövning. Något som TLV anser minskar tillförlitligheten till studiernas resultat.

9 KOSTNADSEFFEKTIVITET

TLV bedömer den medicinska effekten och biverkningsprofilen hos metylfenidatpreparaten som likvärdig. Det som skiljer metylfenidatpreparaten åt är istället den farmakokinetiska profilen under dygnet. Långverkande metylfenidat har bland annat en längre effektduration över dygnet medan medellångverkande och kortverkande metylfenidat har en snabbare effekt på morgonen. Detta gör att även metylfenidatpreparaten sinsemellan kompletterar varandra. Patienter som svarar dåligt på ett läkemedel kan svara bra på ett annat. Det går också relativt enkelt och riskfritt att ställa över patienter från ett läkemedel till ett annat.

Andel patienter som svarar på behandlingen med atomoxetin bedömer TLV emellertid som något lägre än hos lisdexamfetamin och metylfenidatpreparaten. Däremot saknas vetenskapligt stöd att något läkemedel skulle vara mer eller mindre effektivt än något annat för patienter som väl uppnår klinisk effekt.

Biverkningsprofilerna varierar också något. Samtliga ADHD-preparat höjer puls och blodtryck. Centralstimulerande medel kan möjligen öka risken för sömnstörningar och aptitförlust i större utsträckning än atomoxetin. Atomoxetin å andra sidan ökar risken för somnolens (trötthet).

Vid en omprövning av befintligt läkemedelssortiment inom läkemedelsförmånerna görs emellertid en ny utredning av den kliniska effekten och kostnadseffektiviteten hos behandlingspreparaten.

TLV har därför först att titta på om samtliga läkemedel i aktuell omprövning är kostnadseffektiva jämfört med ingen behandling. Därefter görs en bedömning om läkemedlens priser står i rimlig relation till nyttan hos hela aktuella läkemedelssortimentet i denna omprövning.

TLV bedömer att samtliga läkemedel i aktuell omprövning är kostnadseffektiva jämfört med ingen behandling. Eftersom TLV bedömt den medicinska effekten hos preparaten som likvärdig är nuvarande prisskillnader inte motiverade.

Samtliga metylfenidatpreparat (Concerta, Ritalin, Medikinet och Equasym Depot) har tidigare blivit prövat enligt kostnadseffektivitetsprincipen. Concerta var det första metylfenidatpreparatet som fick subvention och kom in i förmånerna 2003 i jämförelse mot ingen behandling[170]. Concerta bedömdes som kostnadseffektivt efter avsaknad av annan tillgänglig läkemedelsbehandling.

Ritalin, Medikinet och Equasym Depot kom in i förmånssystemet senare än Concerta och eftersom den medicinska effekten bedömdes som likvärdig med Concerta gjordes endast en kostnadsjämförelse mellan läkemedelspreparaten.

Strattera kom in i förmånssystemet år 2006 och jämfördes både mot ingen behandling och mot långverkande Concerta och kortverkande Ritalin. TLV:s bedömning kvarstår avseende att Strattera får anses kostnadseffektivt jämfört med ingen behandling. En ny bedömning har emellertid gjorts av TLV i denna omprövning vad gäller kostnadseffektiviteten för Strattera jämfört med metylfenidat.

---

[170] Dnr 652/2003

Idag har marknadens enda lisdexamfetaminpreparat Elvanse en förmånsbegränsning som innebär att det endast subventioneras för barn i åldern 6 år och äldre när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt, och för unga vuxna vars symtom kvarstår i vuxen ålder och som haft klar nytta av behandlingen. I likhet med övriga metylfenidatpreparat subventioneras alltså inte Elvanse vid nyinsättning för vuxna. Metylfenidatpreparaten har emellertid inte ålagts med en formell åldersbegränsning till godkänd indikation på samma sätt som Elvanse har. Därför föreslår TLV att åldersbegränsningen ska tas bort. Till den nya begränsningen kvarstår TLV:s bedömning att Elvanse får anses kostnadseffektivt jämfört med Strattera.

Det billigaste långverkande metylfenidatpreparatet idag är emellertid inte längre Concerta utan generikapreparatet till Concerta, Methylphenidate Sandoz. Methylphenidate Sandoz ligger cirka 8,1 procent lägre i pris än originalpreparatet Concerta. Relevant jämförelsealternativ till Concerta och övriga metylfenidatpreparat är således Methylphenidate Sandoz. TLV bedömer Methylphenidate Sandoz som kostnadseffektivt jämfört med ingen behandling.

Avsnitten nedan redovisar hälsoekonomisk litteratur samt företagens inkomna argumentation och hälsoekonomiska antaganden.

9.1 Dokumentation från publicerad litteratur

Arbetsgruppen har identifierat fyra systematiska litteraturöversikter på hälsoekonomiska utvärderingar som arbetsgruppen bedömt vara relevanta att ta upp i samband med denna omprövning.

Studien av King och medarbetare (2006)[171] är den mest omfattande systematiska litteraturöversikten på området, författad av NIHR[172]. Den systematiska litteraturöversikten inkluderade barn under 18 år med ADHD och analyserade hälsoekonomiska utvärderingar som jämförde läkemedel, beteendeterapi och ingen behandling/placebo med varandra. Fem studier identifierades, varav två av dem endast bestod av kostnadsjämförelser. Alla studier hade mycket korta tidshorisonter, mellan 12-14 månader. Därför går det enligt författarna inte att säga något om långtidseffekterna. Samtliga studier brast även enligt författarna i kvalitet gällande nyttovikter och många studier förlitade sig endast på expertantaganden avseende resursförbrukning.

Studierna visade kostnadseffektiva resultat när läkemedelsbehandling jämfördes mot ingen behandling/placebo och mellan läkemedelsbehandlingarna skiljde sig kostnadseffektiviteten både beroende på typ av patientpopulation och typ av behandlingspraxis (i den ordning patienterna fick de olika läkemedelspreparaten).

Författarnas slutsats var att den dokumenterade evidensen avseende skillnader i effekt och biverkningsprofil mellan behandlingspreparaten var så bristfällig att det inte gick att säga något om någon påvisad effektskillnad.

---

[171] King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, Golder S, Taylor E, Drummond M, Riemsma R. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Assess*. 2006 Jul;10(23):iii-iv, xiii-146.

[172] NIHR, National Institute for Health Research, den brittiska motsvarigheten till TLV.

Studien av Wu och medarbetare (2012)[173] jämförde läkemedelsbehandling med placebo och läkemedelsbehandling med varandra. Hälsoekonomiska studier inkluderades endast om de var utförda i Europa, Nordamerika, Australien eller nya Zeeland samt om de tog hänsyn till både kostnader och effekter i den hälsoekonomiska analysen. Tretton studier identifierades. Studierna varierade i stor utsträckning i val av jämförelsealternativ, lokalisering, typ av kostnadsperspektiv och typ av patientpopulation. Sex av dessa 13 studier var kostnadsnyttoanalyser (med QALY som utfallsmått). Studierna visade kostnadseffektiva resultat (från dominant, billigare till en högre nytta, till en kostnad per QALY som i de allra flesta fall låg under 400 000 kronor) för läkemedelsbehandling jämfört med ingen behandling.

Sex studier jämförde läkemedelsterapier med varandra. Tre studier jämförde icke-centralstimulerande medel med centralstimulerande medel. Strattera jämfört med kortverkande metylfenidat och långverkande metylfenidat hade en kostnad per QALY på omkring 300 000 till 500 000 kronor. Om nyttoskillnaderna mellan behandlingspreparaten minskade för de olika hälsotillstånden i modellen kunde kostnaden per QALY stiga till över två miljoner kronor. Studier som jämförde centralstimulerande medel med varandra visade en kostnad per QALY på omkring 20 000 till 30 000 kronor.

Studien av Catala-Lopez och medarbetare (2013)[174] jämförde läkemedelsbehandling (endast atomoxetin och/eller metylfenidat) med ingen behandling och läkemedelsbehandling med varandra. Studien inkluderade endast barn och/eller unga diagnostiserad med ADHD och endast fullständiga hälsoekonomiska utvärderingar (som både tittar på kostnader och effekter) togs med i analysen. Nio studier identifierades varav sex av dem var utförda i Storbritannien och resten i Kanada. Samtliga studier visade att både metylfenidat och atomoxetin var kostnadseffektivt jämfört med placebo eller ingen behandling. Atomoxetin var kostnadseffektivt jämfört med metylfenidat i två av studierna sponsrade av läkemedelsföretaget till atomoxetin, medan långverkande metylfenidat var kostnadseffektivt jämfört med atomoxetin i studien sponsrad av läkemedelsföretaget till metylfenidat. Samma sak framgick när långverkande metylfenidat sågs som kostnadseffektivt jämfört med kortverkande metylfenidat, där båda studierna sponsrades av läkemedelsföretaget till långverkande läkemedelspreparat.

SBU publicerade 2013[175] en systematisk litteraturöversikt på ADHD-området där syftet bland annat var att undersöka hälsoekonomiska aspekter på diagnostik och behandling av personer med ADHD. Slutsatsen av studien var att det hälsoekonomiska underlaget på området är otillräckligt för att bedöma om metylfenidat alternativt atomoxetin ar kostnadseffektivt vid behandling av ADHD hos barn, ungdomar och vuxna. SBU identifierade endast två studier med enligt SBU stora brister i studiekvalitet och överförbarhet. Studier på hälsoekonomiska utvärderingar som anses överförbara till svensk klinisk praxis saknas enligt SBU för alla typer av interventioner vid ADHD.

Nedan presenteras några av de studier som inkluderades i de systematiska litteraturöversikterna som omnämnts ovan.

---

[173] Wu EQ, Hodgkins P, Ben-Hamadi R, Setyawan J, Xie J, Sikirica V, Du EX, Yan SY, Erder MH. Cost effectiveness of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic literature review. *CNS Drugs.* 2012 Jul 1;26(7):581-600.

[174] Catalá-López F, Ridao M, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S. Cost-effectiveness of pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: qualitative synthesis of scientific evidence. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2013 Oct-Dec;6(4):168-77.

[175] SBU-rapporten 2013.

9.1.1 Jämfört med placebo eller ingen behandling

Läkemedelsbehandling mot ADHD visade sig i studier vara kostnadseffektivt jämfört med ingen behandling. I vissa studier ledde det till lägre kostnader och bättre effekt[176] och i andra en kostnad per QALY som i grundanalysen inte överstiger omkring 500 000 kronor[177].

9.1.2 Jämfört mellan olika läkemedelsbehandlingar

Långverkande metylfenidat visade sig vara kostnadseffektivt jämfört med kortverkande metylfenidat[178]. Atomoxetin visade sig vara kostnadseffektivt jämfört med metylfenidat i vissa studier[179] medan metylfenidat i ett annat fall var kostnadseffektivt jämfört med atomoxetin[180] (här är definition kostnadseffektiv att kostnaden per QALY inte överstiger 500 000 kronor).

TLV:s kommentarer:

Den hälsoekonomiska litteraturen på ADHD-området är väldigt heterogen och beror till stor del på vilka kostnadsantaganden och nyttovikter som används. Samtliga hälsoekonomiska modeller är känsliga för skillnader i nyttovikter och de flesta kostnadsantaganden grundar sig enbart på expertantaganden. Dessutom är inga av studierna utförda på svenska patienter och därför är det också svårt att generalisera studieresultaten till svensk klinisk praxis. Därav också SBU:s anförande att det hälsoekonomiska underlaget på området får anses otillräckligt.

De hälsoekonomiska studierna visar allt ifrån att ett läkemedel är kostnadsbesparande (dominant, billigare till en bättre nytta) till en kostnad per QALY på omkring 500 000 kronor jämfört med ingen behandling. Mot bakgrund av detta får TLV anse, trots stora osäkerheter, att det är kostnadseffektivt att behandla med ADHD-läkemedel.

Avseende kostnadseffektiviteten mellan läkemedelspreparaten anser TLV att studierna får anses ännu mer heterogena. Beroende på vilken studie man väljer att titta på kan kostnadseffektiviteten skilja sig mellan behandlingspreparaten. Från att anses kostnadseffektiv i ena fallet till att inte göra det i det andra. Kostnadseffektiviteten beror också till stor del på vilken patientpopulation som studeras och vilken behandlingsalgoritm som används (vilket läkemedel som används som första respektive andralinjenspreparat).

---

[176] King et al., 2006.

[177] Gilmore A, Milne R. Methylphenidate in children with hyperactivity: review and cost-utility analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10:85---94

Narayan S, Hay J. Cost effectiveness of methylphenidate versus AMP/DEX mixed salts for the first-line treatment of ADHD. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2004;4:625---34

Cottrell S, Tilden D, Robinson P, Bae J, Arellano J, Edgell E, et al. A modeled economic evaluation comparing atomoxetine with stimulant therapy in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the United Kingdom. *Value Health.* 2008;11:376---88

Hong J, Dilla T, Arellano J. A modelled economic evaluation comparing atomoxetine with methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Spain. *BMC Psychiatry.* 2009;9:15

[178] Faber A, van Agthoven M, Kalverdijk LJ, Tobi H, de Jong-van den Berg LT, Annemans L, et al. Long-acting methylphenidate-OROS in youths with attention-deficit hyperactivity disorder suboptimally controlled with immediate-release methylphenidate: a study of cost effectiveness in The Netherlands. *CNS Drugs.* 2008;22:157-70.

[179] Cottrell et al., 2008 och Hong et al., 2009.

[180] Catala-Lopez et al., 2013.

TLV kan därför inte utifrån studierna ovan säga något om kostnadseffektiviteten mellan läkemedelspreparaten.

9.2 Övrig hälsoekonomisk dokumentation/argumentation från företagen

Företagen har kommit in med olika hälsoekonomiska analyser och jämfört sig mot olika läkemedel, samtliga aktuella i denna omprövning. Ibland har företagen ansett att det räckt med en kostnadsjämförelse, kostnadsminimeringsanalys eller en litteraturöversikt. I andra fall har en hälsoekonomisk modell legat som grund för motivering om ett högre pris.

Det billigaste långverkande metylfenidatpreparatet var vid utredningstillfället Methylphenidate Sandoz. Det relevanta jämförelsealternativet till övriga dyrare produkter i aktuell omprövning var således Methylphenidate Sandoz.

I bilaga 3 redogör TLV för de hälsoekonomiska argument som respektive företag har framfört för sin produkt.

10 PRISTOLERANS

TLV bedömer att samtliga preparat i aktuell omprövning visar huvudsaklig likvärdig medicinsk effekt. TLV bedömer även i samråd med sina kliniska experter att alla substanser (metylfenidat, atmoxetin, lisdexamfetamin) ska kvarstå inom förmånerna.

TLV bedömer också att utifrån de behov som finns och att metylfenidatpreparaten skiljer sig något åt i effektduration på dygnet så finns det ett behov av att ha kvar både långverkande, medellångverkande och kortverkande metylfenidatpreparat inom förmånerna. TLV föreslår därmed en pristolerans som innebär att förutsättningarna ovan uppfylls.

Det billigaste långverkande metylfenidatpreparatet var vid utredningstillfället Methylphenidate Sandoz. Det relevanta jämförelsealternativet till övriga dyrare produkter i aktuell omprövning är således Methylphenidate Sandoz. TLV gör också bedömningen att Methylphenidate Sandoz är kostnadseffektivt jämfört med ingen behandling.

Således framstår inte de aktuella prisskillnaderna som motiverade. TLV anser inte heller att samtliga preparat behövs givet nuvarande prisskillnader.

Ur ett strikt kostnadseffektivitetsperspektiv måste alla prisskillnader motiveras. Som framgår ovan bedömer TLV att inget av företagen har visat att produkternas merkostnad står i rimlig relation till dess marginalnytta, jämfört med Methylphenidate Sandoz.

TLV har dock en etablerad praxis av att använda pristoleranser i omprövningar[181]. En pristolerans gör att två produkter som har likvärdig effekt ändå tillåts kosta olika mycket. Syftet med en pristolerans är bland annat att tillgodose ett behov av sortimentsbredd.

TLV fastställer pristoleransen utifrån nedanstående kriterier:

1. Hur stor nyttan är av att det finns mer än ett läkemedel tillgängligt inom den aktuella gruppen.

2. Hur viktiga skillnaderna är i de särskiljande egenskaper som läkemedlet uppvisar.

3. Hur stor pristolerans som behövs för att upprätthålla en priskonkurrens inom eventuella utbytesgrupper inom ramen för det generiska utbytet.

I denna omprövning vägs alla tre principer in i bedömningen.

TLV har kommit fram till att alla substanser behövs inom förmånerna. TLV har också kommit fram till att både långverkande, medellångverkande och kortverkande metylfenidatpreparat behövs inom förmånerna för att uppfylla patienters medicinska behov. Däremot behövs inte alla preparat med nuvarande priser till en generell subvention.

10.1 Kortverkande metylfenidatpreparat (Ritalin och Medikinet)

TLV bedömer att kortverkande metylfenidatpreparat (Medikinet tablett och Ritalin tablett) behövs inom läkemedelsförmånerna. Kortverkande metylfenidatpreparat står för en mycket

[181] Se bland annat sidan 65 i *En genomgång av de läkemedel som sänker blodtrycket* samt sidan 80 i *Genomgången av läkemedel mot depression*

liten andel av den totala försäljningen och det förefaller finnas behov av komplettering med kortverkande metylfenidat hos vissa patientgrupper. Kortverkande metylfenidat uppfyller därmed en viktig del i behandlingsarsenalen. Kortverkande metylfenidat är också ett av de billgaste ADHD-preparaten inom förmånerna. TLV anser därför att kortverkande metylfenidat ska få kvarstå inom förmånerna till nuvarande priser utan att TLV vidtar några ytterligare åtgärder i nuläget.

10.2 Långverkande metylfenidatpreparat (Concerta och Methylphenidate Sandoz)

Alla läkemedelspreparat kom in i förmånerna med en prisjämförelse mot Concerta. Concerta är idag utbytbart mot generikapreparatet Methylphenidate Sandoz. Methylphenidate Sandoz har funnits inom förmånerna sedan december 2013 och ligger i snitt cirka 8,1 procent lägre i pris än Concerta[182]. Relevant jämförelsealternativ till alla övriga läkemedelspreparat är således Methylphenidate Sandoz.

TLV föreslår därför en pristolerans för alla övriga läkemedelspreparat, förutom lisdexamfetamin och kortverkande metylfenidat, på en 8,1 procent lägre prisnivå. Detta gäller för alla styrkor och förpackningar oavsett ursprungspris[183].

TLV bedömer att minst ett långverkande metylfenidatpreparat behövs inom förmånerna. Concerta måste därför sänka sitt pris med minst 8,1 procent för att få kvarstå inom förmånerna, annars utesluts preparatet ur högkostnadsskyddet. Concerta finns emellertid i fyra olika styrkor (18 mg, 27 mg, 36 mg och 54 mg) medan Methylphenidate Sandoz endast finns i två olika styrkor (36 mg och 54 mg). TLV bedömer att Concerta 18 mg och 27 mg behövs inom förmånerna och prissänkningen för Concerta gäller således enbart för styrkorna 36 mg och 54 mg. Concerta i de lägre styrkorna 18 mg och 27 mg har en rätt utbredd användning och används i stor utsträckning vid upptitrering eller i kombination med högre styrkor för att uppnå optimal behandlingseffekt. Därför är en uteslutning av de lägre styrkorna Concerta inte ett alternativ.

10.3 Medellångverkande metylfenidatpreparat (Medikinet, Ritalin och Equasym Depot)

Medellångverkande metylfenidatpreparat jämfördes tidigare mot Concerta. Eftersom medellångverkande metylfenidatpreparat bedöms som effektmässigt likvärdig med Concerta är relevant jämförelsealternativ till medellångverkande metylfenidatpreparat det billigaste långverkande metylfenidatpreparatet Methylphenidate Sandoz.

TLV bedömer att medellångverkande metylfenidatpreparat behövs inom förmånerna, dock inte med dagens priser till nuvarande generella subvention. Samtliga medellångverkande metylfenidatpreparat (Medikinet, Ritalin och Equasym Depot) måste därför sänka sitt pris med minst 8,1 procent för att få kvarstå inom förmånerna med generell subvention. Detta gäller för alla styrkor och förpackningar oavsett ursprungspris. De produkter som inte väljer att sänka sitt pris med minst 8,1 procent i samtliga av preparatets styrkor och förpackningar kommer att begränsas till när långverkande metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt.

---

[182] Genomsnittlig prisskillnad (AIP per st) mellan MPH Sandoz vs. Concerta 36 mg (21,17 vs. 22,83) och MPH Sandoz vs. Concerta 54 mg (17,00 vs. 18,67)

[183] Med undantag för långverkande metylfenidatpreparat, se bilaga 2.

10.4 Atomoxetin (Strattera)

Atomoxetin jämfördes också mot Concertas tidigare pris. Relevant jämförelsealternativ till atomoxetin är därmed också det billigaste långverkande metylfenidatpreparatet Methylphenidate Sandoz.

TLV bedömer att atomoxetin behövs inom förmånerna, men inte heller här med dagens priser till nuvarande generella subvention. Atomoxetin måste därför också sänka sitt pris med minst 8,1 procent för att få kvarstå inom förmånerna med generell subvention. Detta gäller också för alla styrkor och förpackningar oavsett ursprungspris. Atomoxetin är ett icke-centralstimulerande medel och därför finns det ingen risk för skadligt bruk. Om prissänkningen för samtliga styrkor och förpackningar uteblir kommer subventionen att begränsas till andra linjens behandling, när metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt, eller när behandling med centralstimulerande medel är olämpligt.

10.5 Lisdexamfetamin (Elvanse)

Idag har marknadens enda lisdexamfetaminpreparat Elvanse en förmånsbegränsning som innebär att det endast subventioneras för barn i åldern 6 år och äldre när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt, och för unga vuxna vars symtom kvarstår i vuxen ålder och som haft klar nytta av behandlingen. I likhet med övriga metylfenidatpreparat subventioneras alltså inte Elvanse vid nyinsättning för vuxna. Metylfenidatpreparaten har emellertid inte ålagts med en formell åldersbegränsning till godkänd indikation på samma sätt som Elvanse har. Därför föreslår TLV att begräsningen av Elvanse ändras till följande: "Subventioneras endast när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt."

För en mer detaljerad lista på till vilka priser (AIP) som samtliga företag måste sänka till för en fortsatt generell subvention hänvisas till bilaga 2.

10.6 Konsekvensanalys

Totalt omsätter området omkring 540 mkr årligen i förmånskostnader. Vid den föreslagna pristoleransen frigörs cirka 31 mkr kronor årligen i förmånskostnader. Detta under förutsättning att alla läkemedelspreparat utom kortverkande metylfenidat (Medikinet tablett och Ritalin tablett), Elvanse, Methylphenidate Sandoz och Concerta (i styrkorna18 mg och 27 mg) sänker sina läkemedelspriser med 8,1 procent (på alla sina förpackningar och styrkor, exklusive parallellimportföretagen).

Om Concerta i styrkorna 36 mg och 54 mg inte sänker priset kommer patienterna att tvingas byta till det billigare generikapreparatet Methylphenidate Sandoz i motsvarande styrkor. Detta bör redan ske på apoteken med tanke på att preparaten är utbytbara mot varandra och ingår i periodens vara-systemet. Dock är det fortfarande en stor del brukare, förskrivare och apotekspersonal som motsätter sig ett byte vilket också innebär att Concerta i nuläget fortfarande har en stor del av försäljningen trots sitt högre pris.

TLV bedömer att en rimlig ikraftträdandetid för en eventuell uteslutning av Concerta i styrkorna 36 mg och 54 mg är tre månader. Detta för att försäkra sig om att företaget till generikapreparatet Methylphenidate Sandoz får tid på sig att tillhandahålla den ytterligare försäljningsvolym som kommer att efterfrågas.

För en eventuell begränsning på atomoxetin, lisdexamfetamin och medellångverkande metylfenidatpreparat bedömer TLV att det inte är nödvändigt med en ikraftträdandetid, utan besluten kommer därför att gälla omedelbart[184].

11 JURIDIK

Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen).

8 § Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde.

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

De tre etiska principerna

De allmänna utgångspunkterna för en prövning av om ett läkemedel ska ingå i förmånerna är *människovärdesprincipen* samt *behovs- och solidaritetsprincipen* i hälso- och sjukvårdslagen. Därtill gäller också att bedöma om läkemedlet är kostnadseffektivt, *principen om kostnadseffektivitet*. När det gäller de två först nämnda principerna har dessa fått närmare utformning i de av riksdagen antagna prioriteringsriktlinjerna för hälso- och sjukvården[185].

Människovärdesprincipen innebär att alla har ett lika värde. Vid prioriteringar får alltså inte hänsyn tas till personers sociala ställning, inkomst, ålder eller begåvning. I detta hänseende är ingen mer betydelsefull än någon annan. Att alla har ett lika värde räcker inte som enda prioriteringsgrund utan det krävs något mer, samtidigt som det är viktigt att resurserna används där behovet är som störst.

---

[184] Se 27 § lag (2002:160) om läkemedelsförmånslagen m.m.
[185] Se prop. 1996/97:60.

Behovs- och solidaritetsprincipen syftar till att samhällets resurser ska fördelas efter behov. Detta innebär att om prioriteringar måste ske ska mer av vårdens resurser ges till de mest behövande med de svåraste sjukdomarna och de med den sämsta livskvaliteten. Solidaritet innebär också att särskilt beakta behoven hos de svagaste. Hit hör exempelvis barn, åldersdementa och andra som har svårt att kommunicera med sin omgivning. Detta gäller även om konsekvenserna blir att alla inte får sina behov tillgodosedda.[186]

Kostnadseffektivitetsprincipen innebär att man vid valet mellan olika verksamhetsområden eller åtgärder eftersträvar en rimlig relation mellan kostnaderna i form av insatta resurser av olika slag och effekt mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet. Kostnadseffektiviteten får i allmänhet bedömas med utgångspunkt i den kliniska dokumentationen.[187]

TLV ska därför vid prövningen av om ett läkemedel ska ingå i förmånerna att väga vilka kostnader för användningen av ett läkemedel som är rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Grundtankarna i förmånssystemet är därför att samhällets kostnader för läkemedel ska stå i rimlig proportion till den nytta de tillför och att läkemedelskostnaderna inte får medföra att utrymmet för annan angelägen sjukvård minskar[188].

Därför kan subvention inte beviljas för läkemedel vars kostnad inte står i rimlig relation till den marginalnytta, mätt i förbättrad hälsa och livskvalitet, det tillför.[189] Av TLV:s praxis framgår vad som bestämts vara rimligt att betala för marginalnyttan, mätt i kostnad per QALY, även för de patientgrupper som har de största behoven. För alla läkemedel som TLV beviljar subvention måste nyttan med läkemedlet vägas mot kostnaden. Även om läkemedel för sjukdomar som det är angeläget att behandla får kosta mer per QALY, kan kostnaden inte få vara hur stor som helst.

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (LFNAR 2003:2) bör kostnader och effekter av det aktuella läkemedlet jämföras med de i Sverige mest relevanta alternativa behandlingarna, såsom läkemedelsbehandling, annan behandling eller ingen behandling alls.

[186] Jfr Högsta förvaltningsdomstolens dom meddelad den 14 mars 2008 i mål nr 2713-05 [Viagra].
[187] Se prop. 2001/02:63 s. 44 ff.
[188] Se prop. 2001/02:63 s. 28 och 46.
[189] Jfr prop. 2001/02:63 s. 47 och Se Kammarrättens i Stockholm dom daterad den 19 juli 2006, mål nr 3888-05, (Xyzal).

12 EXTERNA EXPERTER

Följande personer har anlitats som experter i omprövningen av ADHD-läkemedel.

Susanne Bejerot: Docent i psykiatri, Karolinska Institutet, överläkare på Norra Stockholms Psykiatri.

Johan Franck: Professor i psykiatri, Karolinska Institutet, verksamhetschef på Beroendecentrum, Stockholm.

Astrid Lindstrand: Specialist i allmänpsykiatri och leg. psykoterapeut, överläkare på Behandlingsenheten City, Stockholm. Styrelseledamot i svenska psykiatriska föreningen.

13 BRUKARORGANISATIONER

TLV har haft dialog med följande representanter för Riksförbundet Attention, som är en intresseorganisation för personer med neuropsykiatriska funktionsnedsättningar, inklusive ADHD:

Anki Sandberg, förbundsordförande, Stockholm

Anna Norrman, intressepolitisk ombudsman, Stockholm

14 SYNPUNKTER PÅ PROMEMORIAN

Originalföretag som marknadsför produkter i denna omprövning, berörda myndigheter (SBU, Läkemedelsverket och Socialstyrelsen) samt arbetsgruppens externa experter har fått tillfälle att läsa och komma med synpunkter på promemorian som skickades ut under hand i juni 2014 samt på förslag till beslut.

Parallellimportföretag som marknadsför produkter i denna omprövning har enbart fått promemorian för kännedom. Beslutsförslagen i denna promemoria avser endast originalföretagen men nämndens beslut har en inverkan på den kommande prisbilden för parallellimportföretagen.

Samtliga berörda myndigheter – SBU, Läkemedelsverket och Socialstyrelsen – har lämnat synpunkter. TLV:s tre externa experter, Susanne Bejerot, Johan Franck och Astrid Lindstrand, har också framfört synpunkter.

Synpunkterna redogörs kortfattat nedan. Delar som TLV inte bemöter direkt nedan har till viss mån redan tagits hänsyn till i den aktuella promemorian.

14.1 SBU

SBU anser att förslagen till beslut är rimliga och hade endast små detaljsynpunkter som TLV tagit hänsyn till i den aktuella promemorian.

14.2 Läkemedelsverket

Läkemedelsverket delar i stort TLV:s förslag till beslut men ställer sig dock kritisk till TLV:s förslag på begränsningstext för Strattera som träder ikraft om företaget till Strattera inte väljer att prissänka. Att begränsa användningen till "subventioneras endast när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms som kliniskt otillräckligt eller när behandling med centralstimulerande medel är kontraindicerat" anser Läkemedelsverket kan framstå som lite väl strikt då det finns situationer, såsom vid skadligt bruk av beroendeframkallande medel, där metylfenidat kan vara olämpligt men inte kontraindicerat.

Ytterligare synpunkter från Läkemedelsverket på mindre rättelser och förtydliganden har också framförts som TLV tagit hänsyn till i den aktuella promemorian.

TLV:s kommentarer:

TLV instämmer i att den ursprungliga versionen av den föreslagna begränsningstexten för Strattera är för strikt, och har ändrat den till följande:

"Subventioneras när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt, eller när behandling med centralstimulerande medel är olämpligt."

14.3 Socialstyrelsen

Socialstyrelsen instämmer i stort till TLV:s förslag till beslut som innebär att såväl metylfenidat, atomoxetin som lisdexamfetamin även fortsättningsvis bör finnas inom läkemedelsförmånerna. Däremot saknar Socialstyrelsen en metodbeskrivning i promemorian för det vetenskapliga underlag som ligger till grund för de effekter och biverkningar TLV hänvisar till.

Socialstyrelsen har också framfört mindre synpunkter som TLV tagit hänsyn till i den aktuella promemorian.

TLV:s kommentarer:

TLV har inte utrett omprövningen som en systematisk litteraturgenomgång. En metodbeskrivning i linje med det Socialstyrelsen efterfrågar är därför inte genomförbar.

TLV:s omprövningar inleds alltid med att brev skickas till företagen där de ombeds motivera sitt pris i jämförelse med relevanta jämförelsealternativ utifrån ett kliniskt och hälsoekonomiskt perspektiv. Metoden för utredningsarbetet varierar beroende på vilket underlag som företagen lämnar in. För bedömning av enskilda studier använder TLV ofta konventionella checklistor, främst listor som anges i SBU:s handbok för utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården. För att undersöka enskilda påståenden, som exempelvis antaganden som företagen gör i hälsoekonomiska modeller, krävs ibland att TLV utför en egen utredning.

Eftersom utredningsarbetet inte har karaktären av en systematisk litteraturgenomgång, och eftersom det utvärderade underlaget skiljer sig mellan olika omprövningar, och även mellan olika läkemedel, ställer TLV exempelvis inte upp kriterier för inklusion och exklusion av studier.

14.4 Externa experter

Susanne Bejerot, Johan Franck och Astrid Lindstrand instämmer i stort med beslutsförslagen och innehållet i promemorian. De har även inkommit med detaljsynpunkter som TLV tagit hänsyn till i den aktuella promemorian.

Bilaga 1 Statistik från Socialstyrelsen

Sammanställning av förskrivningsstatistik från Socialstyrelsen

Concerta

1. Totalt fick 22 085 patienter Concerta förskrivet år 2012. Av dessa fick 62 procent (13 693) Concerta förskrivet som enda ADHD-läkemedel. Övriga fick utöver Concerta andra lång- eller kortverkande ADHD-läkemedel förskrivna. Statistiken är beräknad på de kombinationer av läkemedel som har en prevalens på minst 0,5 procent, totalt 20 499 individer motsvarande 92,8 procent av hela Concerta-populationen.
2. Av de patienter som fick Concerta förskrivet som enda ADHD-läkemedel år 2012 var den genomsnittliga konsumtionen över alla åldersgrupper 51 mg/dag. Ingen grupp fick mindre än 30 mg/dag. Män i åldern 35 år och äldre förskrevs i genomsnitt 73 mg/dag.
3. Minst 4 000 av de som fick Concerta förskrivet fick också andra lång- eller kortverkande ADHD-läkemedel i sådana mängder att det finns skäl att anta att denna grupp antingen bytte läkemedelsterapi under 2012, eller använder olika läkemedel växelvis över året (t ex använder läkemedel med olika duration under veckodagar och helger).
4. Ungefär 17 procent av de som fick Concerta förskrivet som enda lång- eller medellångverkande metylfenidatpreparat fick också kortverkande metylfenidat. I denna grupp är den totala dygnsdosen av metylfenidat i genomsnitt 19 procent högre än hos de som enbart använder Concerta.

Ritalin kapsel

5. Totalt fick 9 031 patienter Ritalin kapsel förskrivet år 2012. Av dessa fick 3059 Ritalin förskrivet som enda ADHD-läkemedel. Övriga fick Ritalin kapsel förskrivet i kombinationer med andra ADHD-läkemedel, varav 4 294 i kombinationer som klassades som vanliga (en prevalens på minst 0,5 procent).
6. Av de patienter som fick Ritalin kapsel förskrivet som enda ADHD-läkemedel år 2012 var den genomsnittliga konsumtionen över alla åldersgrupper 55 mg/dag. Förskrivningen varierade mellan 27 mg/dag (barn 5-9 år) och 91 mg/dag (vuxna ≥35 år).
7. Drygt 37 procent av de som fick Ritalin kapsel som enda lång- eller medellångverkande metylfenidatpreparat fick också kortverkande metylfenidat.I denna grupp är den totala dygnsdosen av metylfenidat i genomsnitt fem procent högre än hos de som enbart använder Ritalin kapsel.
8. För 2 613 personer kombineras Ritalin kapsel med andra långverkande läkemedel i mängder som tyder på antingen byte av läkemedelsterapi eller att man använder olika läkemedel växelvis över året. För kombinationen Medikinet kapsel och Ritalin kapsel (377 personer) uppgår den totala dygnsdosen av metylfenidat till en mängd som är mer än 50 procent högre än för respektive monoterapi.

Medikinet

9. Totalt fick 4 656 personer Medikinet kapsel förskrivet år 2012. Av dessa fick 794 personer Medikinet kapsel förskrivet som enda ADHD-läkemedel. Övriga fick Medikinet kapsel förskrivet i kombinationer med andra ADHD-läkemedel, varav 1 189 i kombinationer vanligare än 0,5 procent.

10. Av de patienter som fick Medikinet förskrivet som enda ADHD-läkemedel var den genomsnittliga förskrivningen över alla åldersgrupper 51 mg/dag. Förskrivningen varierade mellan 34 mg/dag (barn 5-9 år) och 90 mg/dag (åldern ≥35 år).
11. Ungefär 38 procent av de som fick Medikinet kapsel som enda lång- eller medellångverkande metylfenidatpreparat fick också kortverkande metylfenidat. I denna grupp är en totala dygnsdosen av metylfenidat i genomsnitt en procent lägre än hos de som enbart använder Medikinet kapsel.
12. För kombinationen Medikinet och Concerta (425 personer) tyder de förskrivna mängderna på antingen byte mellan terapier eller ett mönster med olika läkemedel växelvis över året.
13. För kombinationen Medikinet kapsel och Ritalin kapsel (377 personer) uppgår den totala dygnsdosen av metylfenidat till en mängd mer än 50 procent högre än monoterapi för respektive preparat.

Equasym Depot

14. Totalt 1 732 personer fick Equasym Depot förskrivet år 2012. Av dessa fick 700 Equasym Depot som enda ADHD-läkemedel. Övriga fick Equasym Depot förskrivet i kombinationer med andra ADHD-läkemedel, varav 223 i kombinationer vanligare än 0,5 procent.
15. Av de patienter som fick Equasym Depot förskrivet som enda ADHD-läkemedel var den genomsnittliga förskrivningen ca 31 mg/dag. Förskrivningen varierade mellan 25 mg/dag (barn 5-9 år) och 53 mg/dag (vuxna ≥35 år).
16. En relativt vanlig kombination är Equasym Depot och Concerta (223 personer). De förskrivna mängderna tyder på antingen ett byte mellan terapier eller ett mönster med olika läkemedel växelvis över året.
17. Ungefär 9 procent av de som fick Equasym depot som enda lång- eller medellångverkande metylfenidat fick även kortverkande metylfenidat.

Strattera

18. Totalt 6 815 personer fick Strattera förskrivet år 2012. Av dessa fick 2 766 personer Strattera förskrivet som enda ADHD-läkemedel. Övriga fick Strattera förskrivet i kombinationer med andra ADHD-läkemedel, varav 2 417 i kombinationer med en prevalens på 0,5 procent eller mer.
19. Av de patienter som fick Strattera förskrivet som enda ADHD-läkemedel var den genomsnittliga förskrivningen ca 49 mg/dag. Den genomsnittliga förskrivningen varierade mellan 31 mg/dag (barn 5-9 år) och 59 mg/dag (vuxna ≥35 år).
20. De vanligaste kombinationerna med Strattera är Concerta och Strattera (1 800 personer), Ritalin och Strattera (442 personer) och Concerta, Ritalin och Strattera (175 personer). I samtliga fall tyder de förskrivna doserna på antingen ett byte av läkemedelsterapi eller ett mönster med olika läkemedel växelvis över året.

Tabell 1. Genomsnittliga dygnsdoser (mg) hos patienter som enbart står på ett lång- eller medellångverkande metylfenidatpreparat eller atomoxetin (Strattera).

Ålder	Kön	Concerta	Equasym depot	Medikinet	Ritalin	Strattera
5- 9	Man	35	25	22	26	32
	Kvinna	30	22	22	28	30
	Totalt	34	25	22	27	31
10- 13	Man	39	26	26	31	42
	Kvinna	38	27	27	29	44
	Totalt	38	26	26	31	42
14- 17	Man	45	29	31	36	54
	Kvinna	42	31	25	32	47
	Totalt	44	29	30	35	52
18- 24	Man	49	30	41	45	52
	Kvinna	46	38	41	37	48
	Totalt	47	34	41	43	51
25- 34	Man	57	57	62	64	53
	Kvinna	54	41	42	58	43
	Totalt	56	48	52	62	49
35 +	Man	73	42	100	98	63
	Kvinna	62	61	70	82	55
	Totalt	68	53	90	91	59
Total	Man	51	29	47	54	50
	Kvinna	50	38	41	55	47
	Totalt	51	31	45	55	49

Tabell 2. Incidens för uttag av metylfenidat respektive atomoxetin år 2013 uppdelat på ålder och kön (incidens per 100 000 invånare). Data har inhämtats separat från Socialstyrelsens Läkemedelsregister (se tabell 3a och 3b). Beräkningarna är baserade på väntetidsfördelningar.

	Metylfenidat		Atomoxetin	
Ålder	Män	Kvinnor	Män	Kvinnor
5-9	782	258	57	28
10-17	1222	686	122	68
18-24	451	489	97	89
25-34	288	266	63	56
35-44	193	172	39	28
45-54	99	96	28	23
55-64	34	32	10	11
65+	6	6	1	1

Tabell 3a: Utdrag från Läkemedelsregistret, 2014-05-26, incidens baserat på första uttag av atomoxetin under 2013, rensat för de som står på andra preparat.

Män

Ålder	Januari	Februari	Mars	April	Maj	Juni	Juli	Augusti	September	Oktober	November	December	Medel-befolkning	Incidens per 100-tusen invånare
5-9	204	71	32	11	10	18	11	11	10	19	16	9	283019,5	57,24
10-17	1284	542	275	119	68	27	26	39	36	48	40	46	418418,5	121,89
18-24	364	209	107	65	43	30	16	27	33	51	32	36	467802,5	97,48
25-34	197	73	46	45	34	33	25	22	33	33	33	31	621903,5	62,71
35-44	173	52	34	28	17	15	19	19	11	27	26	19	636381,5	39,13
45-54	122	30	19	21	14	14	13	8	14	14	20	12	646696,0	27,83
55-64	36	17	10	5	5	4	2	5	3	9	4	4	577368,5	10,39
65+	4	1	2	1	1	1	2	1	0	0	2	0	842432,5	0,71

Kvinnor

Ålder	Januari	Februari	Mars	April	Maj	Juni	Juli	Augusti	September	Oktober	November	December	Medel-befolkning	Incidens per 100-tusen invånare
5-9	64	27	16	4	6	3	4	2	7	5	9	4	267952,0	27,99
10-17	467	179	90	49	33	18	18	22	20	24	27	19	394608,5	68,42
18-24	311	119	77	41	27	28	25	31	32	39	35	26	444551,5	89,08
25-34	188	53	37	22	26	29	14	20	20	33	30	27	593992,0	55,56
35-44	148	53	28	13	29	14	8	12	17	20	16	4	617410,5	27,70
45-54	102	42	19	13	9	10	8	4	16	10	10	13	627255,0	23,44
55-64	33	11	9	4	5	0	1	4	6	6	4	5	576473,0	10,93
65+	7	1	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	1007812,5	0,89

Tabell 3b: Utdrag från Läkemedelsregistret, incidens baserat på första uttag av metylfenidat under 2013, rensat för de som står på andra preparat.

Män

Ålder	Januari	Februari	Mars	April	Maj	Juni	Juli	Augusti	September	Oktober	November	December	Medel-befolkning	Incidens per 100-tusen invånare
6-9	1085	503	337	196	190	105	80	159	179	185	223	132	263019,5	782,14
10-17	6469	3406	2389	1267	747	288	225	519	445	489	480	311	418418,5	1222,46
18-24	2419	1316	948	541	379	220	171	192	191	168	199	146	467602,5	451,47
25-34	2156	836	535	295	231	145	120	143	154	155	152	135	621903,5	287,5
35-44	1758	638	352	215	134	110	73	86	112	112	108	78	636381,5	193,28
45-54	1293	411	259	147	93	73	40	45	41	50	59	63	846896	98,81
55-64	430	132	100	55	29	21	21	14	21	17	12	18	577368,5	34,29
65+	81	19	17	14	5	4	4	9	3	2	4	7	842432,5	5,7

Kvinnor

Ålder	Januari	Februari	Mars	April	Maj	Juni	Juli	Augusti	September	Oktober	November	December	Medel-befolkning	Incidens per 100-tusen invånare
6-9	300	139	92	55	52	40	18	40	54	58	59	59	267952	257,51
10-17	2140	1158	793	471	297	135	130	246	254	245	239	164	394608,5	685,74
18-24	2081	997	688	430	303	189	138	167	198	208	194	126	444551,5	488,58
25-34	1864	698	409	276	216	161	107	110	118	139	145	125	593992	266,17
35-44	1518	570	363	200	132	116	90	69	87	88	111	67	617410,5	171,52
45-54	1088	380	229	139	95	79	53	40	55	58	50	38	627255	96,13
55-64	313	128	62	44	34	24	11	14	14	22	13	13	576473	32,27
65+	55	33	13	18	6	2	1	6	4	8	3	5	1007813	5,95

Tabell 4: Utdrag från Läkemedelsregistret2014-02-24, förskrivning av Elvanse till vuxna inom respektive utom förmånen i januari 2014.

ATC	Produkt	Ålder	Tidesperiod		Recept	Patientkostnad	Förmånskostnad	Totalkostnad
N06BA12	Elvanse	>=19 år	1 januari 2014 - 31januari 2014	Inom förmånen - rabatterat	785	172 721	663 498	836 188
N06BA12	Elvanse	>= 19 år	1 januari 2014 - 31januari 2014	Utom förmånen - utan rabatt	26	18 249	0	18 249

Bilaga 2 Detaljerad prislista och prissänkningar för fortsatt generell subvention på alla originalförpackningar i denna omprövning

Produktnamn (företag)	Vnr	NPL pack-id	Styrka	AIP	AUP	AIP/st	AUP/st	Nytt AIP /st	Nytt AUP/st	Nytt AIP	Nytt AUP	Årlig besparing Förmån
Concerta (Janssen-Cilag AB)	132663	20080314101444	27 mg	497,28	554	16,58	18,47	-	-	-	-	0
	12326	**20021101100677**	**54 mg**	**685,00**	**758,5**	**22,83**	**25,28**	**20,98**	**23,40**	**629,42**	**702,01**	**7 056 517**
	11489	20021101100639	18 mg	435,00	490,5	14,50	16,35	-	-	-	-	0
	11555	**20021101100653**	**36 mg**	**560,00**	**631**	**18,67**	**21,03**	**17,15**	**19,50**	**514,56**	**584,85**	**4 824 259**
Methylphenidate Sandoz (Sandoz A/S)	148545	20120810100432	54 mg	635,00	707,5	21,17	23,58	-	-	-	-	0
	548168	20120810100401	36 mg	510,00	580	17,00	19,33	-	-	-	-	0
Ritalin (Novartis Sverige AB)	**19304**	**20050113100016**	**20 mg**	**393,50**	**448,5**	**13,12**	**14,95**	**12,05**	**13,86**	**361,57**	**415,80**	**2 739 707**
	19363	**20050117100159**	**30 mg**	**478,00**	**534,5**	**15,93**	**17,82**	**14,64**	**16,50**	**439,22**	**495,00**	**2 009 945**
	19385	**20050117100173**	**40 mg**	**578,75**	**637,5**	**19,29**	**21,25**	**17,73**	**19,65**	**531,79**	**589,43**	**4 354 876**
	19527	20041209100126	10 mg	235,44	286,5	2,35	2,87	-	-	-	-	0
	19537	20041209100133	10 mg	71,46	117	2,38	3,90	-	-	-	-	0
	154929	**20090317100283**	**10 mg**	**196,90**	**247**	**6,56**	**8,23**	**6,03**	**7,68**	**180,92**	**230,35**	**430 317**
Medikinet (Evolan Pharma AB)	77606	20070421100010	5 mg	50,00	91,5	1,67	3,05	-	-	-	-	0
	44079	20060704100141	10 mg	229,35	280	2,29	2,80	-	-	-	-	0
	77615	20070421100027	10 mg	67,49	112	2,25	3,73	-	-	-	-	0
	77624	20070109100554	20 mg	135,00	183	4,50	6,10	-	-	-	-	0
	77633	**20070109100578**	**10 mg**	**196,90**	**247**	**6,56**	**8,23**	**6,03**	**7,68**	**180,92**	**230,35**	**236 348**
	77642	**20070109100592**	**20 mg**	**393,50**	**448,5**	**13,12**	**14,95**	**12,05**	**13,86**	**361,57**	**415,80**	**749 774**
	77652	**20070109100615**	**30 mg**	**478,00**	**534,5**	**15,93**	**17,82**	**14,64**	**16,50**	**439,22**	**495,00**	**494 852**
	77661	**20070109100639**	**40 mg**	**578,50**	**637**	**19,28**	**21,23**	**17,72**	**19,64**	**531,56**	**589,19**	**913 865**

	145962	20110224100999	5 mg	147,81	196	4,93	6,53	4,53	6,13	135,82	183,89	54 425
	497000	20130409100057	60 mg	782,59	845	26,09	28,17	23,97	26,02	719,09	780,47	
	390828	20130409100040	50 mg	686,51	747	22,88	24,90	21,03	23,01	630,81	690,42	
Equasym Depot (Shire Sweden AB)	76906	20050310100093	10 mg	255,78	307,5	8,53	10,25	7,83	9,54	235,03	286,08	135 652
	76915	20050310100109	20 mg	393,50	448,5	13,12	14,95	12,05	13,86	361,57	415,80	494 782
	76924	20050310100116	30 mg	478,00	534,5	15,93	17,82	14,64	16,50	439,22	495,00	536 287
Strattera (Eli Lilly Sweden AB)	19800	20050720100874	10 mg	185,62	235	26,52	33,57	24,37	31,38	170,56	219,68	9 568
	19811	20050720100850	10 mg	742,48	804,5	26,52	28,73	24,37	26,53	682,24	742,88	1 164 033
	19833	20050720100911	18 mg	742,48	804,5	26,52	28,73	24,37	26,53	682,24	742,88	658 797
	19822	20050720100928	18 mg	185,62	235	26,52	33,57	24,37	31,38	170,56	219,68	11 526
	19849	20050720100935	25 mg	185,62	235	26,52	33,57	24,37	31,38	170,56	219,68	12 677
	19857	20050720100966	25 mg	742,48	804,5	26,52	28,73	24,37	26,53	682,24	742,88	1 338 003
	19868	20050720100997	40 mg	185,62	235	26,52	33,57	24,37	31,38	170,56	219,68	13 584
	19882	20050720100980	40 mg	742,48	804,5	26,52	28,73	24,37	26,53	682,24	742,88	1 751 913
	19904	20050720101017	60 mg	742,48	804,5	26,52	28,73	24,37	26,53	682,24	742,88	1 072 026
	146473	20071015101185	80 mg	1113,72	1183	39,78	42,25	36,55	38,96	1023,35	1090,82	184 505
	514840	20071015101222	100 mg	1113,72	1183	39,78	42,25	36,55	38,96	1023,35	1090,82	75 272
Elvanse (Shire Sweden AB)	510577	20120326100056	70 mg	964,71	1031	32,16	34,37	-	-	-	-	0
	370333	20120326100018	30 mg	675,00	735,5	22,50	24,52	-	-	-	-	0
	494648	20120326100032	50 mg	796,08	859	26,54	28,63	-	-	-	-	0
											Summa	31 323 511

Detaljerad prislista på Vnr och NPL-pack ID nivå (Priser från TLV:s prisdatabas (senast kollat 2014-06-02) samt besparingspotenital från Concise (periodtyp Rullande 12, från och med maj 2013 till och med april 2014).

Blåmarkerad kolumn "**nytt AIP**" avser de priser per förpackning som företagen måste sänka till på AIP-nivå för att få kvarstå inom förmånen med generell subvention. Det är endast förpackningsrader med **fetmarkerad stil** som behöver ändra sin aktuella prisbild för att få kvarstå inom förmånen med fortsatt generell subvention.

Frigjorda resurser avser den besparingspotential inom förmånen som beräknas fram om samtliga direktimporterade läkemedelsföretag till medellångverkande Medikinet, Ritalin och Equasym Depot, Strattera samt långverkande Concerta (i styrkorna 36 mg och 54 mg) prissänker med 8,1 procent på alla styrkor och förpackningar. Då ligger de frigjorda resurserna inom förmånen på omkring 31 miljoner kronor årligen (givet de försäljningsvolymer som framgick under perioden maj 2013 till april 2014).

Notering: Kortverkande metylfenidat (Medikinet och Ritalin tablett), Methylphenidate Sandoz, Concerta (i styrkorna 18 mg och 27 mg) behöver inte prissänka för att få kvarstå med fortsatt generell subvention. Lisdexamfetamin behöver inte heller prissänka för ny begränsning.

Bilaga 3 Kliniska och hälsoekonomiska argument som respektive företag har framfört för sin produkt

Bilaga 3.1 Eli Lilly

Bilaga 3.2 Evolan

Bilaga 3.3 Janssen Cilag

Bilaga 3.4 Novartis

Bilaga 3.5 Shire