



Deres ref.	Dato	Vår ref.	Saksbehandler
	17.09.2024	24/17226-2	Monica Hallem Akerholdt

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) viser til deres dokumentasjon innsendt 16-07-2024 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for lisdeksamfetamin (Lisarol) etter folketrygdloven § 5-14, if. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er lisdeksamfetamin (Lisarol) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, if. 1b med følgende informasjon:

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 495262

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/ indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf. legemiddelforskriften § 14-9. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon.

Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften kapittel 12 legges til grunn.



Direktoratet for
medisinske produkter

17.09.2024

24/17226-2

Monica Hallem Akerholdt

side 2 av 9

Vedtaket trer i kraft 01-10-2024. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

DMP har gjennomført en metodevurdering.

Bakgrunn

FrostPharma har levert dokumentasjon for metodevurdering av lisdeksamfetamin mikstur (Lisarol) *indisert som del av et omfattende behandlingsprogram hos barn fra og med 6 år med hyperkinetiske forstyrrelser (ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder) når respons på tidligere metylfenidatbehandling ikke anses som klinisk tilstrekkelig.* Dette er i tråd med godkjent indikasjon for preparatet (1). Preparatet fikk markedsføringstillatelse (MT) 19.03.2024.

Andre preparater med lisdeksamfetamin, formulert som kapsler, er allerede innvilget forhåndsgodkjent refusjon til behandling av hyperkinetisk forstyrrelse (ADHD) hos barn og ungdom (fra 6 til og med 17 år) og hos voksne, som del av et behandlingsopplegg når respons på tidligere metylfenidatbehandling ikke anses som klinisk tilstrekkelig.

ADHD

Hyperkinetisk forstyrrelse eller Attention Deficit/Hyperactivity Disorder forkortet til ADHD, er en tilstand som er karakterisert ved konsentrasjonsproblemer, hyperaktivitet og impulsivitet i så stor grad at det skaper funksjonsvansker i hverdagen. ADHD gir risiko for å utvikle tilleggsp problemer, derfor er det viktig med tidlig diagnostisering. Diagnosen blir satt etter grundig utredning, og er basert på en helhetsvurdering (2).

Psykososiale tiltak er førstelinjebehandling ved ADHD, men det kan være aktuelt å kombinere dette med legemidler. Hvis behandling med legemidler er indisert, vil det igangsettes en utprøvningsfase for å evaluere effekt og bivirkning av behandlingen. Sentralstimulerende legemidler er førstevalg, hvor metylfenidat prøves først. Ved utilstrekkelig klinisk respons kan deretter lisdeksamfetamin og deksamfetamin forsøkes.

For voksne er lisdeksamfetamin rangert som andrevalg fremfor deksamfetamin blant de sentralstimulerende legemidlene (3) Tall fra Legemiddelregisteret¹ viser at også for barn forskrives lisdeksamfetamin i andre rekke etter metylfenidat, og det ble forskrevet syv ganger så mye lisdeksamfetamin sammenlignet med deksamfetamin i aldersgruppen 5-19 år i 2023.

Andre alternative ikke-sentralstimulerende legemidler til behandling av ADHD er atomoksetin og guanfacin (4).

I 2016 utga Folkehelseinstituttet en statusrapport om ADHD i Norge (4). I rapporten kom det frem at 4,3 % av gutter og 1,7 % av jenter i alderen 6 til 17 år var registrert med en ADHD-diagnose minst en gang i perioden 2008-2013. I samme aldersgruppe fikk 3,0 % av gutter og 1,2 % av jenter utlevert et sentralstimulerende legemiddel minst én gang i løpet av 2014. Det er observert en økning i ADHD-diagnoser for barn og ungdom i årene 2020-2022. Den største økningen har vært blant jenter i alderen 12-24 år (5).

¹ Legemiddelregisteret er et helseregister med oversikt over legemidler utlevert i apotek etter resept og rekvisisjon. Tidligere Reseptregisteret.

Lisdeksamfetamin mikstur (Lisarol)

Lisarol mikstur er en ny formulering av det etablerte virkestoffet lisdeksamfetamin. Lisdeksamfetamin er et sentralstimulerende legemiddel, hvor effekten antas å skyldes evnen til å blokkere reopptak av noradrenalin og dopamin i det presynaptiske nevron og øke frisettingen av disse monoaminene i det ekstranevronele rom (1). Preparatet er tilgjengelig i styrke på 10 mg/ml i en 100 ml flaske. Anbefalt startdosering er 30 mg en gang om morgenen, og dosen kan økes med 10 eller 20 mg en gang i uken til maksimal dose på 70 mg en gang om dagen.

Ettersom lisdeksamfetamin er et veletablert virkestoff, er det kun utført en bioekvivalensstudie i forbindelse med MT-søknad. Bioekvivalensstudien var en to-trinns, åpen, to-periode, to-sekvens, enkeltdose, crossover studie. Målet med studien var å sammenligne hastigheten og omfanget av absorpsjon av lisdeksamfetamin mikstur med lisdeksamfetamin kapsler 70 mg, samt overvåke uønskede hendelser for å sikre sikkerhet og toleranse av en enkelt dose av lisdeksamfetamin. 90 % konfidensintervall ble beregnet for C_{max}^2 og $AUC(0-t)^3$ og var innenfor det akseptable 80 – 125 % rekkevidde. Begge behandlingene ble godt tolerert, og ingen nye bivirkninger ble oppdaget.

DMPs vurdering av nytte

Basert på bioekvivalensstudien som ligger til grunn for MT mener DMP at tilstrekkelig sammenlignbar effekt og sikkerhet er vist for lisdeksamfetamin mikstur og lisdeksamfetamin kapsler.

FrostPharma søker i sin innsendelse om forhåndsgodkjent refusjon for Lisarol for aldersgruppen 6-17 år, men antar at miksturformulering av legemidlet primært er aktuelt for barn under 13 år. I sin argumentasjon fremhever de at flytende formulering kan være fordelaktig ved svelge vansker, og at pasienter som trenger doser under 20 mg i dag må åpne lisdeksamfetamin kapsler, noe som kan føre til upresis dosering, samt svinn av resterende dose.

DMP mener det er positivt med flere alternative formuleringer for barn og ungdom med ADHD. DMP ser verdien av å ha lisdeksamfetamin mikstur tilgjengelig på forhåndsgodkjent refusjon for barn og ungdom som trenger denne formuleringen, enten for å dosere riktigere eller fordi de har problemer med å svelge tabletter/kapsler. DMP støtter antagelsen om at det hovedsakelig er de yngste barna som er aktuelle for denne formuleringen, men at den også kan være aktuell for eldre barn og ungdom med svelge vansker.

DMP legger til grunn salgstall som beskriver at lisdeksamfetamin kapsler forskrives i andre rekke til behandling av ADHD i aktuell pasientpopulasjon og vurderer derfor Elvanse som aktuell komparator til Lisarol i denne metodevurderingen.

Elvanse (inkludert generika) er allerede oppført på refusjonslisten til behandling av ADHD/hyperkinetisk forstyrrelse av barn og ungdom. DMP mener at nyttekriteriet for Lisarol er oppfylt hos barn fra og med 6 år på samme linje som Elvanse.

DMPs vurdering av ressursbruk

FrostPharma har levert inn en budsjettkonsekvensanalyse og sammenligning av legemiddelkostnader med Elvanse kapsler som komparator. DMP har gjennomført en sammenligning av legemiddelkostnader.

² Maksimal serumkonsentrasjon etter en dose

³ Area under the curve (arealet under plasmakonsentrasjonskurven)

Tabell 1 viser legemiddelkostnader per pasient med Lisarol og Elvanse, med hensyn på ulike daglige doseringer. Tallene viser at ved daglige doseringer på 20 mg og 30 mg har Lisarol lavere årskostnader sammenlignet med Elvanse, men Elvanse har lavere kostnader for de øvrige doseringene. Lisarol har høyere gjennomsnittlig årskostnad sammenlignet med Elvanse dersom alle styrkene er inkludert.

Tabell 1: Legemiddelkostnader per pasient med Lisarol og Elvanse (NOK, maksimal AUP inkludert mva.)

Preparat	Daglig dose (mg)	Varenr	Maks AUP ⁴	Årskostnad	Gjennomsnittlig årskostnad
Lisarol mikstur 10 mg/ml 100 ml	20	495262	1016,30	7418,99	16692,73
	30			11128,49	
	40			14837,98	
	50			18547,48	
	60			22256,97	
	70			25966,47	
Elvanse kapsel 30 stk	20	128554	903,90	10997,45	12661,24
	30	199085	954,50	11613,08	
	40	393059	1007,00	12251,83	
	50	588016	1063,20	12935,60	
	60	199017	1132,60	13779,97	
	70	526289	1182,70	14389,52	

⁴ Maksimal utsalgspris fra apotek

⁵ Det var i 2023 leveringsvansker på preparater med lisdeksamfetamin og tilgangen på flere av styrkene har vært variabel. Dette kan påvirke tallene som er presentert i Figur 1 da pasienter kan ha måtte hente ut andre styrker, og andre preparater med lisdeksamfetamin, enn det som opprinnelig var forskrevet. Det er av samme grunn tatt med salgstall for alle preparater med lisdeksamfetamin, ikke kun Elvanse og generika.

FrostPharma har i sine budsjettberegninger lagt til grunn at Lisarol vil ta over 5-7 % av markedet til Elvanse kapsler i løpet av årene 2025-2029. DMP har undersøkt salget av atomoksetin (Strattera), som per i dag er eneste flytende formulering som er tilgjengelig på forhåndsgodkjent refusjon til behandling av ADHD i aldersgruppen 6-17 år. I 2023 bestod salget av mikstur for 6,8 % av det totale atomoksetin-salget i aldersgruppen 5-20 år⁶. DMP vurderer derfor FrostPharma sine antagelser om Lisarol sin markedsandel som plausible, og har beholdt disse i videre beregninger.

I sin innsendelse har FrostPharma kun lagt til grunn årlige kostnader for 20-40 mg Elvanse og Lisarol med begrunnelse at det hovedsakelig er barn mellom 6-12 år som har behov for mikstur, og at tall fra Reseptregisteret i 2019 viser at gjennomsnittlig daglig dose for denne populasjonen er 21 mg. DMP støtter påstanden om at det hovedsakelig er de yngste som trenger mikstur, men vurderer at de øvrige styrkene ikke kan utelukkes helt fra beregningene.

Da DMP vurderer at noen av tallene som FrostPharma har lagt til grunn i sin budsjettanalyse er utdaterte, er analysen oppdatert av DMP med nyere tall for nye årlige pasienter. Firma har lagt til grunn en seponeringsrate på 20 % for Lisarol og 10 % for Elvanse, dette er beholdt i analysen.

DMP vurderer, som tidligere nevnt, at de høyeste styrkene av Lisarol og Elvanse ikke kan fjernes fra budsjettberegningene selv om det er et lavere salg av disse, men har valgt å presentere to ulike beregninger av budsjettkonsekvenser, en hvor daglige doser på 20-50 mg er inkludert og en hvor alle doseringene 20-70 mg er inkludert, se Tabell 2 og Tabell 3.

Tabell 2: Forventet budsjettvirkning på folketrygdens legemiddelbudsjett av Lisarol gitt alle styrker 20-70 mg (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lisarol blir refundert	18 007 570	34 097 539	48 541 470	61 499 293	73 059 445
Lisarol blir ikke refundert	17 725 400	33 678 260	48 035 834	60 957 651	72 587 286
Budsjettvirkning	282 170	419 279	505 636	541 642	472 160

Tabell 3: Forventet budsjettvirkning på folketrygdens legemiddelbudsjett av Lisarol gitt styrker 20-50 mg (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lisarol blir refundert	16 800 980	31 830 981	45 299 753	57 359 784	68 134 563
Lisarol blir ikke refundert	16 728 600	31 784 340	45 334 506	57 529 655	68 505 290
Budsjettvirkning	72 380	46 641	-34 753	-169 871	-370 726

⁶ Kilde: Farmalogg legemiddelstatistikk

Tabell 2 og Tabell 3 viser at dersom det legges til grunn 1400 nye pasienter hvert år, med markedsandel for Lisarol på 7 % i det femte budsjettåret, vil budsjettkonsekvensene ligge på mellom – 370 000 og 470 000 NOK inkludert mva.

DMP påpeker at det er knyttet usikkerhet til budsjettvirkningene, men at disse trolig vil være nærmere tallene beskrevet i Tabell 3, altså en besparelse for folketrygdens legemiddelbudsjett. Dette på grunn av et lavt salg av styrkene 60-70 mg i aktuell pasientpopulasjon, i tillegg til at kostnadene for styrkene 20-30 mg er lavere for Lisarol sammenlignet med Elvanse.

Selv om legemiddelkostnadene for noen styrker er høyere for Lisarol enn for Elvanse, vurderer DMP at ressursbruken av Lisarol står i et rimelig forhold til nytten av behandling av barn og ungdom (fra 6 år til og med 17 år) med ADHD.

DMP påpeker at prisforholdet mellom Lisarol mikstur og Elvanse kapsler er vesentlig lavere enn forholdet mellom atomoksetin (Strattera) mikstur og tabletter, som per i dag er eneste flytende alternativ tilgjengelig til behandling av ADHD på forhåndsgodkjent refusjon.

Konklusjon:

DMP har tidligere vurdert at blåreseptforskriften § 1b om alvorlig sykdom og behov for langvarig behandling er oppfylt for barn med ADHD.

Lisarol er per i dag eneste flytende formulering av virkestoffet lisdexamfetamin, og DMP vurderer det som positivt med flere tilgjengelige formuleringer for barn og ungdom.

Innføring av forhåndsgodkjent refusjon for Lisarol vil trolig ikke føre til flere pasienter, og legemiddelkostnadene for Folketrygden forventes å reduseres eller økes marginalt avhengig av hvilke styrker de aktuelle pasientene trenger. DMP vurderer at ressursbruken ved behandling med Lisarol står i rimelig forhold til nytten for barn fra og med 6 år med hyperkinetiske forstyrrelser (ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder) når respons på tidligere metylfenidatbehandling ikke anses som klinisk tilstrekkelig, jf. legemiddelforskriften § 14-5.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

DMP har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes DMP. Frist for å klage er 3 uker fra det tidspunkt underretning om vedtaket er kommet frem til dere. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.



Direktoratet for
medisinske produkter

17.09.2024

24/17226-2

Monica Hallem Akerholdt

side 8 av 9

Saksbehandlingstid

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at DMP har mottatt opplysninger etter § 14-4. DMP viser til følgende saksbehandlingstider:

Dokumentasjon mottatt første gang hos DMP: 16-07-2024

Saksbehandling startet: 30-07-2024

Opphold i saksbehandlingstiden i påvente av opplysninger fra leverandør: Totalt 42 dager

Vedtak fattet: 17-09-2024

Total saksbehandlingstid: 63 dager. Dette inkluderer 14 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder.

Publisering

DMP vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: www.dmp.no

DMP vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på DMP sine nettsider.

DMP ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.

Dokumentet er godkjent og sendt elektronisk.

Med vennlig hilsen

Direktoratet for medisinske produkter

Rita Hvalbye
enhetsleder

Martina Stipic
Lagleder

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet
Helsedirektoratet
Helseøkonomiforvaltningen
Helseklage



• • Direktoratet for • •
• • medisinske produkter

17.09.2024

24/17226-2

Monica Hallem Akerholdt

side 9 av 9

1. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale - Lisarol 2024 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/21-14346.pdf>].
2. Helsedirektoratet. ADHD Oslo: Helsedirektoratet; 2023 [updated 03.08.2023. Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/utviklingsforstyrrelser/adhd/>].
3. Metodebok.no. Rekkefølge i medikamentvalg ved behandling av ADHD 2023 [updated 20.12.2023. Available from: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=iNQ9gtXB>].
4. Helsedirektoratet. Behandling og oppfølging av ADHD/Hyperkinetisk forstyrrelse 2022 [updated 01.04.2022. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/adhd/behandling-og-oppfolging-av-adhd-hyperkinetisk-forstyrrelse>].
5. Folkehelseinstituttet. Økning i ADHD-diagnoser for barn og unge under pandemien Oslo2023 [Available from: <https://www.fhi.no/nyheter/2023/okning-i-adhd-diagnoser-for-barn-og-unge-under-pandemien/>].

Mottakere:

FrostPharma AB

PharmaRelations AB