

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
10 augustus 2010

Uw kenmerk
Farma-3016586

Datum
18 juli 2011

Ons kenmerk
ZA/2011070769

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
CFH-rapport 11/33: atomoxetine (Strattera®; herbeoordeling)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 10 augustus 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing (herbeoordeling) uit te voeren met betrekking tot atomoxetine (Strattera®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 11/33 dat als bijlage is toegevoegd.

Atomoxetine is bestemd voor aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit ('Attention Deficit Hyperactivity Disorder', ADHD) bij kinderen van 6 jaar en ouder en adolescenten als onderdeel van een breed behandelprogramma.

In eerdere beoordelingen was de conclusie dat tussen atomoxetine en methylfenidaat in onderzoek geen tot onvoldoende klinisch relevante verschillen in eigenschappen naar voren zijn gekomen. Dit was één van de criteria op basis waarvan atomoxetine is geclusterd met methylfenidaat op bijlage 1A.

De registratiehouder heeft nieuwe onderzoeksgegevens ingediend en bovendien aandacht gevraagd voor een uitspraak van NICE (National Institute of Clinical Excellence) betreffende een verschil in eigenschappen tussen atomoxetine en methylfenidaat.

De verschillen tussen twee geclusterde producten moeten met voldoende zekerheid vaststaan om tot ontclustering over te gaan. De CFH is echter van mening dat aan deze voorwaarde niet is voldaan.

De conclusie is dat de nieuwe bevindingen geen reden zijn om de eerdere conclusie van de CFH, te weten gelijke waarde en dus in principe clusterbaar, te wijzigen. Atomoxetine en methylfenidaat kunnen geclusterd blijven op bijlage 1A.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Wvd. Voorzitter Raad van Bestuur

rapport

**CFH-rapport 11/33
atomoxetine (Strattera), herbeoordeling**

Vastgesteld in de vergadering van 27 juni 2011

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
-----------------------	---

<i>Volnummer</i>	2010118150
<i>Afdeling</i>	Zorg Advies
<i>Auteur</i>	Dr. M. van der Graaff
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 87 20

Inhoud:

pag.

		Samenvatting
1	1.	Achtergrond
4	2.	Motivatie herbeoordeling
6	3.	Uitgangspunten herbeoordeling
7	4.	Overwegingen klinisch relevant verschil in eigenschappen
7	4.a.	Toetsing van de nieuwe gegevens over atomoxetine
15	4.b.	Conclusie
16	5.	Eindconclusie
16	6.	Plaatsbepaling binnen GVS
17	7.	Literatuur
18	0.	Tabel 1a: Prevalentie comorbiditeiten bij kinderen met ADHD.
18	0.	Tabel 2: werkzaamheid in direct vergelijkende RCT's van methylfenidaat en atomoxetine bij kinderen met ADHD
19	0.	Tabel 3: Overzicht uitkomsten meta-analyse's over werkzaamheid uit NICE-richtlijn voor methylfenidaat en atomoxetine bij schoolgaande kinderen met ADHD met gemengde comorbiditeit.
20	0.	Tabel 4: Overzicht uitkomsten meta-analyses (Bloch, NICE-richtlijn) over werkzaamheid voor methylfenidaat en atomoxetine bij schoolgaande kinderen met ADHD en Tics.
20	0.	Tabel 5:
20	0.	Statistisch significante verschillen in bijwerkingen in direct vergelijkende RCT's van atomoxetine (Ato) en methylfenidaat(MF) bij kinderen met ADHD.

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een herbeoordeling uitgevoerd voor het geneesmiddel atomoxetine (Strattera®). Atomoxetine is bestemd voor aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit ('Attention Deficit Hyperactivity Disorder', ADHD) bij kinderen van 6 jaar en ouder en adolescenten als onderdeel van een breed behandelprogramma.

In eerdere beoordelingen was de conclusie dat tussen atomoxetine en methylfenidaat in onderzoek geen tot onvoldoende klinisch relevante verschillen in eigenschappen naar voren zijn gekomen. Dit was één van de criteria waardoor atomoxetine is geclusterd met methylfenidaat op bijlage 1A.

De voor deze herbeoordeling relevante, nieuwe gegevens betreffen met name de directe vergelijkende studie van Wang uit 2007 en de meta-analyses en de richtlijn van de NICE uit 2009.

Deze herbeoordeling beperkt zich tot de vraag of er met de nieuwe gegevens voldoende onderbouwing is voor ontclustering.

Omdat er ook al bij de eerste herbeoordeling aanwijzingen waren voor een mogelijk groter effect van methylfenidaat vergeleken met atomoxetine, en ook de CBO richtlijn uit 2005 een voorkeur uitsprak voor methylfenidaat (evenals de CFH zelf in haar CFH-advies in het Farmacotherapeutisch Kompas), is deze beoordeling gericht op een toetsing van de zekerheid van de geclaimde klinisch relevante verschillen in eigenschappen. Voor ontclustering dienen de verschillen in klinische eigenschappen met voldoende zekerheid vast te staan en mogen niet voornamelijk berusten op expertopinion of een verschil in ervaring of kosten.

Met de studie van Wang erbij zijn er nu 3 directe vergelijkende studies tussen atomoxetine en methylfenidaat; alle 3 studies hebben tekortkomingen. Een van de problemen met de studie van Wang is dat onbekend is of de uitkomsten van deze Aziatische studie wat betreft bijwerkingen geëxtrapoleerd kunnen worden naar de Caucasische populatie. In deze 3 direct vergelijkende studies zijn er geen consistente uitkomsten op werkzaamheid en bijwerkingen.

De NICE concludeert dat atomoxetine minder werkzaam is dan methylfenidaat, maar in de meta-analyse's van de NICE bij kinderen met ADHD en een gemengde comorbiditeit bleek in een indirecte vergelijking van de placebogecontroleerde studies het verschil tussen atomoxetine en methylfenidaat op 3 van de 4 uitkomstmaten niet statistisch significant. De NICE richtlijn bevestigt verder dat er over atomoxetine en methylfenidaat alleen korte termijnuitkomsten bekend zijn. Over voor- of nadelen op de lange termijn en van langdurige behandeling ontbreken voldoende gegevens en is nog onzekerheid.

De conclusie is dat de nieuwe bevindingen geen reden zijn om de eerder conclusie van de CFH te wijzigen. Atomoxetine en methylfenidaat kunnen geclusterd blijven op bijlage 1A.

1. Achtergrond

Verzoek Minister In de uitvoeringstoets van augustus 2010 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een herbeoordeling uit te voeren over Strattera[®]. Hiertoe heeft de fabrikant Lilly een dossier ingediend voor herbeoordeling van atomoxetine (Strattera[®]) in het GVS. Lilly verzoekt de minister atomoxetine op te nemen op bijlage 1B van het Verstrekkingenbesluit Farmaceutische Hulp.

Direct na indiening van het dossier heeft Lilly gevraagd om -in afwachting van invoering van aanvankelijk voorgenomen wijzigingen in de GVS-clusterberekening- behandeling van het dossier eerst aan te houden.

Eerdere oordelen CFH

Een eerdere (=eerste) beoordeling door de Commissie Farmaceutische Hulp is uitgebracht in mei 2005 (CFH-rapport 05/15, 3 mei 2005) en een herbeoordeling in 2006 (CFH rapport 06/05, 2006).

In 2005 en 2006 was het oordeel van de CFH dat atomoxetine geclusterd kon worden met methylfenidaat op bijlage 1A. De conclusie over de onderliggende criteria was dat het indicatiegebied en de toedieningsweg als gelijksoortig kan worden beschouwd, dat beide bestemd zijn voor dezelfde leeftijdscategorie en dat in onderzoek geen tot onvoldoende klinisch relevante verschillen in eigenschappen naar voren zijn gekomen.

Over de beoordeling van de klinisch relevante verschillen in eigenschappen zegt het CFH rapport van mei 2005: "Vanuit direct vergelijkend onderzoek zijn er voor de gehele populatie van kinderen en adolescenten met ADHD tussen atomoxetine en methylfenidaat voornamelijk onvoldoende aanwijzingen voor klinisch relevante verschillen in werkzaamheid en bijwerkingen en toepasbaarheid, die voor de arts bepalend zijn voor de geneesmiddelkeuze. Een mogelijk relevant verschilpunt is dat atomoxetine niet en methylfenidaat wel valt onder de bepalingen van de Opiumwet in zijn volle omvang. Verder treedt de werking van atomoxetine mogelijk langzamer in, geeft het minder slapeloosheid en meer slaperigheid en braken als bijwerking en heeft het, volgens de 1b-tekst, aanmerkelijk minder contra-indicaties. In hoeverre deze verschillen in werkzaamheid en bijwerkingen significant zijn en ook klinisch relevant, moet in direct vergelijkend onderzoek duidelijk worden."

In het farmacotherapeutisch rapport en het CFH-advies dat wordt gepubliceerd in het Farmacotherapeutisch Kompas heeft de CFH richting voorschrijvers de volgende plaats in de behandeling geadviseerd: "Atomoxetine kan worden geprobeerd bij kinderen en adolescenten die onvoldoende reageerden op methylfenidaat of dit niet verdragen;"

In het CFH herbeoordelingsrapport uit 2006 (waarin de studie van Newcorn (2008) met de nieuwe onderzoeksgegevens uit

***Oordeel
deskundigen
commissie***

de LIBY studie als manuscript is meegenomen) worden de beide oordelen over resp de verschillen in eigenschappen en over de plaats in de behandeling herhaald.

De fabrikant was het na de 1^e herbeoordeling in 2006 niet met het oordeel van de CFH eens en heeft dit aan de rechter voorgelegd. De rechtbank heeft april 2007 een voorlopig deskundigenonderzoek gelast en hiervoor op 15 november 2007 een commissie van deskundigen benoemd. Deze concludeerde 24 juni 2008 in een deskundigenrapport dat er tussen atomoxetine en methylfenidaat klinisch relevante verschillen in eigenschappen bestaan vanwege:

- een verschil in bijwerkingen op de slaap en
- een verschil in een aantal voor ADHD relevante contra-indicaties: bij ADHD frequent voorkomende comorbide stoornissen waarvoor methylfenidaat volgens de officiële registratietekst wel is gecontra-indiceerd, en atomoxetine niet.

De deskundigencommissie meende verder dat er geen overtuigend bewijs was voor een verschil in effectiviteit op populatieniveau, hoewel deze commissie wel diverse publicaties (Newcorn, 2008, Wang, 2007 en Geller, 2007) heeft meegenomen, die in de nu voorliggende herbeoordeling als nieuwe gegevens worden ingebracht.

***Oordeel
rechtbank***

In november 2008 oordeelde de rechtbank over dit geschil. De rechtbank heeft in haar vonnis het eindoordeel van de deskundigencommissie en de conclusies waarop dat oordeel steunt, niet overgenomen. Met betrekking tot het verschil in bijwerkingen wijst de rechtbank op artikel 2.39 van de Regeling dat verschillen in klinische eigenschappen met voldoende zekerheid dienen vast te staan. De rechtbank stelt dat de deskundigencommissie wel aangeeft aanwijzingen te hebben voor het bestaan van een verschil in het bijwerkingenprofiel van de 2 middelen, maar tegelijkertijd toegeeft dat de wetenschappelijke ondersteuning voor het bestaan van dat verschil zwak is. De rechtbank typeert het deskundigenrapport op dit punt als tegenstrijdig.

Met betrekking tot de co-morbiditeit volgt de rechtbank de deskundigencommissie evenmin in haar oordeel op grond van een aantal argumenten:

- De doelgroep waarvoor atomoxetine lijkt af te wijken van methylfenidaat is gebaseerd op de contra-indicaties van methylfenidaat voor angst- en spanningstoestanden, depressie, het syndroom van Gilles de la Tourette en tics. De deskundigencommissie heeft in haar oordeelsvorming echter niet het Farmacotherapeutisch rapport over atomoxetine en evenmin de multidisciplinaire richtlijn van de beroepsgroep over ADHD betrokken, waaruit blijkt dat methylfenidaat bij deze contra-indicaties in de praktijk toch goed kan worden toegepast en als een eerste keusmiddel wordt gezien.
- De deskundigencommissie heeft zich gebaseerd op

onder meer een aantal onderzoeken uit 2008 en 2007, terwijl de opdracht van de rechtbank was te toetsen naar de maatstaven en literatuur geldend op 28 augustus 2006, het moment waarop de Minister de besloten heeft over plaatsing van Strattera op bijlage 1A.

- Over de omvang van de relevante patiëntenpopulatie waarbij sprake is van contra-indicaties en bij wie behandeling met methylfenidaat geen effect sorteert wordt door de fabrikant en door de deskundigencommissie onvoldoende onderbouwing gegeven.

2. Motivatie herbeoordeling

Claim van de fabrikant

De claim van de fabrikant is dat atomoxetine en methylfenidaat niet onderling vervangbaar zijn vanwege een klinisch relevant verschil in eigenschappen. De fabrikant baseert het verzoek voor een deel op de beschikbaarheid van *nieuwe gegevens* die tijdens de initiële beoordeling van atomoxetine niet voorhanden waren. Verder positioneert de fabrikant atomoxetine nu anders dan bij de vorige herbeoordeling uit 2006, toen de fabrikant een meerwaarde claimde ten opzichte van methylfenidaat vanwege de vele officiële contra-indicaties van deze stof. Een belangrijk verschil is dat nu in de claim de officiële contra-indicaties van methylfenidaat in de positionering geen rol meer spelen. Voor de geregistreerde indicatie, nl als eerste lijnsbehandeling van ADHD claimt de fabrikant een klinisch relevant verschil in eigenschappen die uitgedrukt kan worden als een therapeutische minderwaarde ten opzichte van methylfenidaat. Vanuit dit klinische relevant verschil in eigenschappen volgt ontclustering. Vervolgens claimt men bij kinderen en adolescenten die onvoldoende reageerden op methylfenidaat of dit niet verdragen een therapeutische meerwaarde als tweedelijns behandeling. Hiertoe worden in het dossier vergelijkingen gemaakt van atomoxetine met clonidine en dexamfetamine als behandeling in de tweede lijn. Omdat atomoxetine is geregistreerd als eerste lijnsbehandeling en niet specifiek is geregistreerd voor de tweede lijn, zouden nadere voorwaarden op bijlage 2 een doelmatige toepassing moeten waarborgen.

argumentatie

De minderwaarde en het klinische relevante verschil in eigenschappen wordt beargumenteerd met een geringere werkzaamheid en meer bijwerkingen. Lilly stelt dat in de meta-analyse van de NICE diverse studiegegevens van atomoxetine (ook van na 2006) indirect zijn vergeleken met die van de andere behandelmogelijkheden van ADHD en dat hieruit methylfenidaat als werkzamer naar voren komt dan atomoxetine. Deze meta-analyse van de NICE vormt in de argumentatie van de fabrikant de belangrijkste onderbouwing om atomoxetine en methylfenidaat niet meer als onderling vervangbaar te beschouwen.

Nieuwe gegevens

De herbeoordeling richt zich in eerste instantie op de nieuwe gegevens en de claims die deze nieuwe gegevens ondersteunen. De nieuwe gegevens betreffen:

- **Newcorn, 2008**; de publicatie van een direct vergelijkend onderzoek tussen atomoxetine en methylfenidaat met verlengde werking, de zgn. LYBI studie. Tijdens de eerste herbeoordeling had de fabrikant al een manuscript van deze studie overgelegd, en dit heeft de CFH toen al in haar beoordeling meegenomen.
- **Wang, 2007**: een nieuw direct vergelijkend onderzoek tussen atomoxetine en methylfenidaat, de zg LYBR studie.
- Andere nieuwe studies met atomoxetine, nl, **Bangs, 2008**;

Del'Agnello, 2009a; Spencer, 2008; Del'Agnello, 2009b; Geller, 2007; Hammerness, 2009. Hammerness, 2009 is niet meegenomen omdat het een open studie betreft.

- **de NICE richtlijn over ADHD**
- in de NICE richtlijn een uitgebreide meta-analyse van de studies met methylfenidaat en atomoxetine
- het ADHD behandelprotocol van het landelijk kenniscentrum kinder- en jeugdpsychiatrie (KJP 2010).

Een literatuuronderzoek in PubMed leverde de volgende relevante artikelen op, die zijn gebruikt voor dit rapport:
Bloch, 2009; Rader, 2009.

3. Uitgangspunten herbeoordeling

Stap 1 = toetsing onderlinge vervangbaarheid

Bij deze herbeoordeling worden in eerste instantie de vastgestelde GVS criteria voor onderlinge vervangbaarheid toegepast en getoetst (=stap 1). Pas ná ontclustering, nl bij het oordeel dat atomoxetine niet meer onderling vervangbaar is met methylfenidaat, komt de toetsing van de therapeutische waarde (meerwaarde, minderwaarde, gelijkwaardigheid) voor de door de fabrikant gedefinieerde subgroep/ de geclaimde inzet in de tweedelij (stap 2) aan bod. Omdat de eerste drie criteria voor onderlinge vervangbaarheid, nl gelijksoortig indicatiegebied en toedieningsweg en voor dezelfde leeftijdscategorie, niet ter discussie worden gesteld, kan de toetsing van onderlinge vervangbaarheid, (die als stap 1 eerst moet worden uitgevoerd,) zich beperken tot een oordeel over een klinisch relevant verschil in eigenschappen. Van een klinisch relevant verschil in eigenschappen is sprake als er tussen methylfenidaat en atomoxetine klinisch relevante verschillen zijn in werkzaamheid en/of bijwerkingen of andere eigenschappen, die tezamen genomen als bepalend gezien worden voor de keuze tussen deze geneesmiddelen door de behandelend arts.

Stap 2 = toetsing therapeutische waarde

Volgorde in rapport

In dit rapport wordt eerst op de aspecten en de onderbouwing met betrekking tot de onderlinge vervangbaarheid met methylfenidaat bij de geregistreerde indicatie in de 1^e lijnsbehandeling ingegaan. Indien de conclusie van deze beoordeling is dat atomoxetine niet meer onderling vervangbaar is met methylfenidaat, zal vervolgens op de therapeutische waarde ten opzichte van de andere 2^e lijnsbehandelmogelijkheden worden ingegaan.

Centrale vraag

Voor de eerste stap is de centrale vraag of er nu met de nieuwe gegevens voldoende onderbouwing is voor ontclustering. Het dossier en de argumentatie van de fabrikant leunt zwaar op de plaatsbepaling door NICE en de meta-analyse in het NICE-rapport. Omdat er ook al bij de eerste herbeoordeling aanwijzingen waren voor een mogelijk groter effect van methylfenidaat vergeleken met atomoxetine, en ook de CBO richtlijn uit 2005 een voorkeur uitsprak voor methylfenidaat (evenals de CFH zelf in haar CFH-advies in het Farmacotherapeutisch Kompas), is deze beoordeling gericht op een toetsing van de zekerheid van de geclaimde klinisch relevante verschillen in eigenschappen. Voor ontclustering dienen de verschillen in klinische eigenschappen met voldoende zekerheid vast te staan en mogen niet voornamelijk berusten op expertopinions of een verschil in ervaring of kosten.

Uitkomstparameters

Werkzaamheid: Een primaire uitkomstmaat in de meeste studies is een index waarop ADHD-symptomen worden gescoord door onderzoeker, leerkracht of ouder. Veel

gebruikte schalen:

- De ADHD-DSM-IV Rating Scale (ADHD-RS): een schaal met 18 onderdelen, die correleren met de 18 symptomen van de DSM-IV definitie van ADHD. De onderzoeker kan op basis van informatie van ouders, kind en leerkrachten deze symptomen scoren op een 4-puntenschaal (0=nooit of zelden, 1=soms, 2=vaak, 3=altijd).
- een (soms niet gespecificeerde) modificatie van 'Conners' testen, zoals de Conners' Parent Rating Scale-Revised: Short Form (CPRS-R:S), de Conners' Teachers Rating Scale-Revised: Short Form (CTRS-R:S), de Conners' Parent Rating Scale (CPRS), en de Conners' Teachers Rating Scale (CTRS).
- De respons wordt vaak gedefinieerd als een vermindering van tenminste 40% op één van bovenvermelde schalen.

Verder worden globale schalen gebruikt als secundair eindpunt, zoals de Clinical Global Impression-Severity (CGI-ernst of CGI-ADHDS-S of CGI-S) en de CGI-Improvement (CGI-I), waarop ook de co-morbiditeit wordt meegenomen. Een respons van tenminste 30% zou overeenkomen met een CGI van 1 (zeer sterk verbeterd) of 2 (sterk verbeterd).

Effectiviteit: een gewenste gedragsverandering op de lange termijn zowel op school en thuis en invloed op schoolprestaties, die op de lange termijn tot uiting kan komen in de genoten opleiding, beroep, contact met justitie en andere aspecten van sociaal functioneren.

4. Overwegingen klinisch relevant verschil in eigenschappen

4.a. Toetsing van de nieuwe gegevens over atomoxetine

De nieuwe studie gegevens.

1. Newcorn, 2008

Newcorn, 2008

Voor de eerste herbeoordeling had de fabrikant al een manuscript en het studierapport van deze studie (de zgn. LYBI studie) overlegd, die destijds door de CFH al in haar beoordeling is meegenomen; zie tabel 2. Methylfenidaat-OROS en atomoxetine zijn in een halve cross-over opzet vergeleken. 35-39% had een comorbide oppositionele gedragsstoornis. Omdat een vergelijkende arm waarnaar in de 2^e fase is overgezet of doorbehandeld met methylfenidaat, ontbreekt, kan voor de directe vergelijking alleen op de eerste 6 weken durende studie fase worden afgegaan. De respons in de eerste stap was statistisch significant groter bij kinderen op methylfenidaat (Effect Sizes= ES 0,8) dan bij atomoxetine (ES 0,6). Er waren echter verschillen tussen kinderen die al eerder wel en die in het verleden niet waren behandeld met stimulantia; ongeveer 60% was in deze studie eerder met stimulantia behandeld. Bij kinderen die eerder met stimulantia

waren behandeld waren de ES 0,5 voor atomoxetine en 0,8 voor methylfenidaat, terwijl bij stimulantianaieve kinderen de ES resp. 0,9 en 1,0 waren en het verschil niet meer statistisch significant. In de publicatie wordt er in de discussie op gewezen dat “door de exclusie van eerdere nonresponders op stimulantia en door de exclusie van comorbide tics en angststoornissen er een mogelijke bias is ontstaan in het voordeel van methylfenidaat”. Met name door de exclusie van eerdere non-responders op stimulantia kan men uit deze studie niet concluderen dat methylfenidaat met voldoende zekerheid werkzaam is dan atomoxetine.

Voor de bespreking van de bijwerkingen wordt verwezen naar de eerdere beoordeling: “Als bijwerkingen werden vermoeidheid en slaperigheid statistisch significant meer gemeld in de arm met atomoxetine (8% resp. 6%) vergeleken met methylfenidaat (3% resp. 2%) met verlengde werking, evenals een toename in hartfrequentie; en slapeloosheid significant minder vaak (6% en 13%). Beide middelen gaven vergeleken met placebo meer verlies van eetlust en gewicht. Staken van de studie door bijwerkingen/afmaken van de studie waren voor beide middelen vergelijkbaar (atomoxetine 2,3%/84% en methylfenidaat 2,3%/82% en placebo 2,7%/77%).” De fabrikant wijst op een verschil in de presentatie van de bijwerkingen in de publicatie vergeleken met manuscript en studie rapport van dit onderzoek: in de publicatie is het percentage vermoeidheid lager (zie tabel 4) en is het verschil niet meer statistisch significant. Een nadere toelichting wordt hierop echter niet gegeven.

2. Wang, 2007:

Dit Chinees, Koreaans, Mexicaans, multicenter, gerandomiseerd en dubbelblind onderzoek, de zg LYBR studie, is indetijd door de deskundigencommissie eveneens in haar beoordeling meegenomen. In deze studie vergelijkt men de werkzaamheid van atomoxetine en methylfenidaat bij 330 ADHD-patiënten (92% Aziatisch; 8% Spaans) van 6-16 jaar. Gedurende 8 weken werd dubbelblind eenmaal daags atomoxetine (0,8 - 1,8 mg/kg/dag) vergeleken met tweemaal daags methylfenidaat in relatief lage dosering (0,2 - 0,6 mg/kg/dag). 25% had in het verleden stimulantia gebruikt; onduidelijk is of in deze studie (hetgeen wel het geval was bij Newcorn 2008) nonresponders op psychostimulantia waren uitgesloten of niet. Net als in de studie van Newcorn waren patiënten met comorbide bipolaire stoornis, psychose, angststoornis, tics of tourettesyndroom uitgesloten. Onduidelijk is in hoeverre er bij de onderzochte populatie wel sprake was van de overige, gebruikelijke comorbiditeit bij ADHD.

De primaire uitkomstparameter was de respons gedefinieerd als een reductie van tenminste 40% in ADHD-RS-ouder score. In de powerberekening is uitgegaan van “non-inferiority” bij een verschil van maximaal 18% in respons. Secundaire

Wang, 2007

***Geen klinisch
relevant verschil in
werkzaamheid***

uitkomstparameters waren o.a. de CGI-ADHD-S, de CPRS-revised:short form en ADHD-RS-ouder score. Methylfenidaat bleek op geen van de uitkomstparameters significant verschillend van atomoxetine; zie tabel 2.

Bijwerkingen traden meer op bij atomoxetine, nl bij 87% vs 68% bij methylfenidaat ($p < 0,001$). Bijwerkingen die statistisch significant vaker zijn gemeld bij atomoxetine: anorexia (37% vs 25%), misselijkheid (20% vs 10%), slaperigheid (26% vs 4%) duizeligheid (15% vs 7%) en braken (12% vs 4%). Statistisch significant meer patiënten (16%) stakten voortijdig het gebruik in de atomoxetinegroep vergeleken met 8% in de methylfenidaatgroep. Statistisch significant meer patiënten stakten het gebruik vanwege bijwerkingen, nl 11% (met name vanwege anorexia) in de atomoxetinegroep en 4% in de methylfenidaatgroep.

In de discussie bij de publicatie wordt gewezen op enkele belangrijke kanttekeningen bij deze studie: het verschil in de gebruikelijke doseringsregimes:

***Wel verschil in
bijwerkingen***

- atomoxetine is sneller en agressiever getitreerd dan gebruikelijk om een snelle intrede van het effect te bewerkstelligen. Het in Nederland geregistreerde titratieschema: 'begindosering: 0,5 mg/kg/dag gedurende ten minste 7 dagen, op geleide van werking en bijwerkingen vervolgens verhogen tot onderhoudsdosering van 1,2 mg/kg/dag, maximaal 1,8 mg/kg/dag'. In de studie is gestart met 0,8 mg/kg en is op dag 5 getitreerd naar 1,2 mg/kg en vervolgens tot max 1,8 mg/dag.
- methylfenidaat is lager gedoseerd dan wordt aanbevolen. De gemiddelde einddosis methylfenidaat bedroeg 18 mg en was daarmee slechts de helft van de laagste dosering in de MTA studie.
- methylfenidaat is slechts tweemaal daags gedoseerd in plaats van gebruikelijk driemaal daags. In de studie werd mogelijk daardoor geen slapeloosheid gemeld terwijl dit in andere studies met methylfenidaat tot bij 60% wordt gemeld.

Verder wordt erop gewezen dat de meeste bijwerkingen bij atomoxetine in de eerste 3 weken van de behandeling optraden en dat de bijwerkingenfrequentie op atomoxetine in deze studie veel hoger is dan bij een Amerikaanse populatie in een vergelijkbare studie met een dergelijk agressief titratieschema. Het verschil in bijwerkingen kan worden toegeschreven aan de verschillen in doseringsregime en een mogelijk grotere gevoeligheid van een Aziatische populatie voor atomoxetine.

Conclusie: de uitkomsten van deze studie zijn niet extrapolbaar naar de Caucasische populatie.

3. Studies met comorbiditeit.

In tegenstelling tot de boven besproken studies van Newcorn en Wang gaat het bij deze studies om RCT's waarin

atomoxetine is vergeleken met placebo. Omdat een directe vergelijking met methylfenidaat ontbreekt zijn deze studies voor de centrale vraag van minder belang en worden ze slechts kort besproken.

In de gerandomiseerde studie van **Bangs, 2008** is bij 226 kinderen van 6-12 jaar met oppositionele gedragsstoornis (ODD) en comorbide ADHD dubbelblind het effect van atomoxetine 1,2 mg/kg/dag op oppositionele symptomen gemeten op de ODD-subschaal van de Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale-Revised (SNAP-IV) als primair eindpunt. Na 8 weken was er geen statistisch significant verschil ten opzichte van placebo op de oppositionele symptomen als primair eindpunt, maar wel op de ADHD symptomen.

In een andere RCT (**Dell'Angelo, 2009a**) bij 137 kinderen van 6-15 jaar met zowel ODD en ADHD, die niet hadden gereageerd op een gestandaardiseerd trainingsprogramma voor ouders, zag men ook op de oppositionele symptomen van atomoxetine 1,2 mg/kg/dag na 8 weken een statistisch significant verschil ten opzichte van placebo, gemeten op ODD-subschaal van de SNAP-IV een verschil van resp. -2,7 vs. -0,3.

De studie van **Spencer, 2008** is een posthoc subgroepanalyse van een placebogecontroleerde, dubbelblinde studie bij 117 kinderen van 7-17 jaar met het Tourette syndroom, waarin het effect van atomoxetine na 18 weken is gemeten op de verandering van de Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) als primair eindpunt. Een ander nadeel van deze studie is de hoge studie-uitval van 69% in de atomoxetine arm en 77% in de placebo-arm. De auteurs van de studie concluderen als klinische betekenis van de studie dat atomoxetine statistisch significant werkzamer was op ADHD-symptomen dan placebo terwijl de tics niet verergerden.

Dell'Angelo, 2009b concluderen in een review dat meer dan tweederde van de kinderen met ADHD één of meer comorbiditeiten heeft. In het algemeen wordt de werkzaamheid van atomoxetine op ADHD niet beïnvloed door comorbiditeiten. Een uitzondering is autisme, waar de respons op ADHD lager is. In sommige studies met ODD en angst zijn er aanwijzingen voor een gunstig effect van atomoxetine op deze comorbiditeiten.

Geller, 2007: In een onderzoek bij 176 8 tot 17-jarigen had atomoxetine effect op zowel ADHD als op angst bij gegeneraliseerde angststoornis, separatie angst of sociale fobie.

4. de positionering van atomoxetine in de NICE richtlijn over ADHD (2009) en in andere richtlijnen.

In de **NICE-richtlijn ADHD** worden onder conclusies (12.5.5 Choice of drug for children and young people with ADHD) methylfenidaat, atomoxetine en dexamfetamine genoemd als aan te bevelen medicamenteuze behandelingen bij ADHD bij kinderen. Met betrekking tot de geneesmiddelkeuze laat men

**Positionering
In de NICE-richtlijn**

deze afhangen van de aanwezigheid van comorbiditeiten (als tics, tourettesyndroom of epilepsie), de bijwerkingen van de verschillende middelen, inschatting van compliantie en mogelijk misbruik, en verder van de voorkeur van het kind of de ouders. In de meeste gevallen wordt vanwege een grotere werkzaamheid en minder bijwerkingen de voorkeur gegeven aan methylfenidaat, alleen in geval van comorbide angst, tics of tourettesyndroom komt ook atomoxetine als eerste keus in aanmerking.

Ook uit andere richtlijnen blijkt dat bij afwezigheid van comorbiditeit atomoxetine meestal op de tweede of zelfs derde plaats wordt ingezet na methylfenidaat en na dexamfetamine of een ander amfetamine preparaat; zie tabel 1 voor een overzicht van de positionering in de verschillende richtlijnen.

In de **Amerikaanse richtlijn** (AACAP Practice Parameter ADHD, 2007) worden stimulantia eerstelijnsmiddelen genoemd.

Atomoxetine heeft alleen een plaats als eerste keus middel in geval van misbruik van stimulantia, comorbide angst of tics.

De motivatie in de Amerikaanse richtlijn is dat in directe vergelijking met atomoxetine methylfenidaat en amfetamine-stimulantia werkzamer bleken. Verder wordt verwezen naar een meta-analyse (Farone, 2003) waarin de 'Effect Size' van atomoxetine 0,62 was en die van direct en langwerkende stimulantia respectievelijk 0,91 en 0,95. Aan de andere kant wordt het verschil in werkzaamheid niet als hard beschouwd: een afwijkende voorkeur van familie of behandelaar mag volgens de richtlijn voor de vergoeding geen reden zijn om te eisen dat de patiënt eerst op de eerste keus medicatie moet hebben gefaald.

**Positionering in
andere richtlijnen**

In de vorige beoordelingen is de plaatsbepaling van de Nederlandse multidisciplinaire **CBO richtlijn (2005)** meegenomen, die op hoofdlijnen overeenkomt met de richtlijn van de NICE uit 2009 wat betreft de voorkeur voor methylfenidaat vergeleken met atomoxetine. De voorkeur in de recentere richtlijnen voor methylfenidaat is daardoor niet nieuw, maar wel gebaseerd op uitgebreidere en recentere gegevens. De plaats van atomoxetine komt in grote lijnen overeen met de huidige plaats in het CFH-advies, waar atomoxetine een plaats heeft bij kinderen en adolescenten die onvoldoende reageren op methylfenidaat of dit niet verdragen. Voor het vaststellen van een klinisch relevant, voldoende vaststaand verschil in eigenschappen is het de vraag of dit is gebaseerd op hard bewijs of meer op de geringere ervaring en de al bij de vorige beoordeling bestaande indruk dat atomoxetine wat minder werkzaam is dan methylfenidaat. De NICE-richtlijn benadrukt dat er over de stimulantia alleen studiegegevens zijn over de korte termijn uitkomsten bij kinderen met ADHD. Over de voor- en nadelen op de lange termijn en die van langdurige behandeling ontbreken voldoende gegevens en is er nog onzekerheid.

De vraag is daarom of er wel gesproken kan worden van een

***Nog geen
definitieve
plaatsbepaling***

definitieve plaatsbepaling. Ook in de recent aangepaste 1B-tekst van methylfenidaat blijkt dat er over de werkzaamheid van methylfenidaat op de lange termijn en over de optimale inzet van methylfenidaat nog veel onbeantwoorde vragen zijn. Uit de open label vervolg gegevens van de 14 maanden durende dubbelblinde MTA studie (**Molina, 2009**) naar methylfenidaat blijkt dat na 6 en na 8 jaar er geen verschil is in uitkomst tussen patiënten die wel of niet zijn doorbehandeld. Van atomoxetine ontbreken eveneens dergelijke gegevens op de lange termijn en die van langdurige behandeling.

***Onzekerheid over
langetermijn
effecten en
langdurige
behandeling***

5. De meta-analyse van de NICE

Voor de systematische reviews in de richtlijn zijn studies, gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften (1976 -2007), meegenomen. Bij schoolgaande kinderen met ADHD en gemengde comorbiditeit (veelal oppositionele gedragsstoornis) gaat het voor methylfenidaat om 12 placebogecontroleerde kortdurende (7-112 dagen) RCT's en voor atomoxetine om 10 kortdurende studies (49-238 dagen). Voor atomoxetine is er verder bij kinderen met ADHD een analyse gemaakt van 2 studies met comorbide ticstoornis en van 1 studie van methylfenidaat bij comorbide leesstoornis. Omdat de studies verschillende uitkomstmaten hanteren, is het effect uitgedrukt als 'standardised mean difference' (SDM). Hierin betekent 0 dat er op de uitkomstmaat geen verschil is ten opzichte van placebo en 1 betekent een verschil van 1 standaarddeviatie. Een SDM van 0,5 wordt in het algemeen beschouwd als gemiddeld effect en een van 0,8 als een groot effect.

Meta-analyse NICE

Van de 3 bovengenoemde direct vergelijkende studie tussen methylfenidaat en atomoxetine zijn in de meta-analyse alleen de resultaten van de studies van Wang en die van Newcorn als aparte analyses weergegeven en besproken en niet gepooled; bij de studie van Newcorn is de verbetering uitgedrukt als relatief risico (RR).

Werkzaamheid

De resultaten van alle de meta-analyses zijn uitgebreid weergegeven in appendix 18.1 van de NICE richtlijn. Voor een overzicht van de resultaten uit de meta-analyses van de NICE over de werkzaamheid van methylfenidaat en atomoxetine ten opzichte van placebo zie tabel 3 en 4 in dit rapport. Uit tabel 3 blijkt dat in een indirecte vergelijking van de gepoolde uitkomsten van atomoxetine en methylfenidaat (beide ten opzichte van placebo) voor kinderen met ADHD met een gemengde comorbiditeit er geen statistisch significant verschil was op 3 van de 4 uitkomstmaten: ADHD-kern symptomen (gescoord door leraar en ouder), vermindering in gedragsproblemen (gescoord door ouder). Alleen in de indirecte vergelijking op de uitkomstmaat vermindering in gedragsproblemen (gescoord door de leraar) was er geen overlap in betrouwbaarheidsinterval en was het

verschil statistisch significant in het voordeel van methylfenidaat. Bij kinderen met ADHD en comorbide tics had atomoxetine in de NICE analyse een statistisch significant groter effect dan placebo gemeten op vermindering in ADHD-kern symptomen (gescoord door ouder). Een vergelijking met methylfenidaat ontbreekt. In een andere meta-analyse (Bloch, 2009) bleken er tussen de effecten van methylfenidaat en atomoxetine op ADHD-symptomen en op tic-symptomen echter geen statistisch significante verschillen.

De conclusie van de NICE over het klinisch bewijs is dat in kortdurend onderzoek methylfenidaat vergeleken met placebo een gemiddeld tot groot effect heeft op vermindering van ADHD-symptomen en gedragsproblemen; waarbij er aanwijzingen zijn voor een dosisgerelateerd effect.

De conclusie van de NICE over het klinisch bewijs uit kortdurend onderzoek met atomoxetine is dat het een gering tot gemiddeld effect heeft op vermindering van ADHD-symptomen. Alleen op 1 uitkomstmaat (ADHD symptomen gescoord door leraren) was het effect van een hoge dosis atomoxetine groot. Op de gedragsproblemen was het effect van atomoxetine gering tot afwezig. De effectgrootte van de studies waarin methylfenidaat is vergeleken met placebo varieerde van SMD -1,40 (-1,80 tot -1,01) tot -0,29 (-0,88 tot 0,33). De effectgrootte in de studies waarin atomoxetine is vergeleken met placebo is lager: van SMD -0,44 (-0,62 tot -0,26) tot -0,37 (-0,54 tot 0,19). Omdat de effectgroottes van beide middelen elkaar overlappen, is het verschil in effectgrootte niet statistisch significant.

Conclusie CFH: In het algemeen, zoals in de NICE richtlijn en het CFH-advies, wordt aangenomen dat de werkzaamheid van methylfenidaat groter is dan die van atomoxetine. Dit is echter alleen gebaseerd op (meta-analyses van) een klein aantal kortdurende onderzoeken, en berust verder op overwegend niet statistisch significante verschillen. De meta-analyse biedt daarmee geen zekerheid over de vraag of er een verschil in effectgrootte bestaat tussen beide middelen.

De **bijwerkingen** van *methylfenidaat* die volgens de NICE analyse vaker optreden ten opzichte van placebo (p 254, 274, 291): slapeloosheid, anorexia, geïrriteerdheid, stemmingsstoornissen, stotteren, dorst, jeuk, palpitations, diarree, rode ogen incoherente spraak en afname in lichaamsgewicht. Uit appendix 18.1 blijkt dat alleen het optreden van:

- slapeloosheid (RR: 2,5 (95% BI 1,3 tot 5,1)) en
- anorexia (RR: 2,7 (95% BI 1,4 tot 5,2))

voor hoge doses methylfenidaat statistisch significant verschillend is van placebo.

Bijwerkingen

De **bijwerkingen** van *atomoxetine* die volgens de NICE analyse vaker optreden ten opzichte van placebo: misselijkheid, hoesten, afgenomen eetlust, dyspepsie, braken asthenie,

duizeligheid, jeuk, slaperigheid, vermoeidheid, rash, infectie, nervositeit, emotionele labiliteit. Uit appendix 18.1 blijkt dat alleen het optreden van:

- slaperigheid (RR 4,9 (95% BI 1,7 tot 14,5)) en
- anorexia (RR 2,7 (95% BI 1,3 tot 5,7))

als bijwerking die bij > 5% optreedt bij hoge doses atomoxetine statistisch significant verschillend is van placebo. Het bijwerkingenprofiel van methylfenidaat en atomoxetine wordt vergelijkbaar genoemd met betrekking tot effecten op eetlust, groei, pols, bloeddruk.

Het bewijs uit de NICE-analyse van de 2 direct vergelijkende studies (Newcorn en Wang) wijst op meer kans op bijwerkingen bij gebruik van atomoxetine dan van methylfenidaat. Uit de bespreking van studies van Newcorn en Wang onder resp. 4a1 en 4a2 blijkt dat de grotere kans op bijwerkingen uitsluitend berust op de studie van Wang. Omdat onbekend is of de studie geëxtrapoleerd kan worden naar de Caucasische populatie, kent de CFH hier minder waarde aan toe.

Conclusie: De CFH blijft bij haar conclusie dat de bijwerkingenfrequentie vergelijkbaar is. Er zijn geen klinisch relevante verschillen in tolerantie: atomoxetine geeft meer aanleiding tot slaperigheid, en methylfenidaat meer tot slapeloosheid.

4.b. Conclusie

Vershil in werkzaamheid.

In kortdurende onderzoek is over een verschil in werkzaamheid geen consistente uitkomst naar voren gekomen. In de studie van **Newcorn, 2008** lijkt atomoxetine significant minder werkzaam dan methylfenidaat met verlengde afgifte. Maar het is de vraag in hoeverre dit kan worden toegeschreven aan een relatieve bevoordeling van methylfenidaat in deze studie, omdat hier eerdere non-responders op stimulantia waren uitgesloten. In een ander direct vergelijkend RCT (**Sangal, 2006**) was de werkzaamheid van atomoxetine op de primaire uitkomstmaat niet statistisch significant verschillend van driemaal daags gedoseerd kortwerkend methylfenidaat, terwijl atomoxetine op enkele secundaire maten juist werkzamer bleek. In het derde direct vergelijkende RCT (**Wang, 2007**) met een Aziatische populatie was er geen statistisch significant verschil in werkzaamheid tussen atomoxetine en tweemaal daags, relatief laag gedoseerd kortwerkend methylfenidaat.

In het algemeen, zoals in de NICE richtlijn, wordt aangenomen dat de werkzaamheid van methylfenidaat groter is dan die van atomoxetine. Dit is echter alleen gebaseerd op (meta-analyses van) kortdurende onderzoeken, en berust verder op een zwakke wetenschappelijke ondersteuning. In de **meta-analyse's van de NICE** was er in een indirecte vergelijking van de placebo gecontroleerde studies voor kinderen met ADHD met een gemengde comorbiditeit geen statistisch significant verschil tussen atomoxetine en methylfenidaat op 3 van de 4 uitkomstmaten.

Vershil in bijwerkingen

In de studies van **Newcorn, 2008** en **Sangal, 2006** waren er geen relevante verschillen in tolerantie tussen beide middelen. Wel zag men in deze studies alleen statistisch significante onderlinge verschillen in individuele bijwerkingen: atomoxetine geeft meer aanleiding tot slaperigheid en mogelijk moeheid en methylfenidaat meer tot slapeloosheid en mogelijk verminderde eetlust. In de studie van **Wang, 2007** zag men opvallend genoeg geen statistisch significant verschil in optreden van slapeloosheid tussen atomoxetine en methylfenidaat. In deze studie traden statistisch significant meer bijwerkingen op bij atomoxetine en waren bijwerkingen wel vaker reden voor staken van het gebruik. De afwijkende bevindingen in deze studie worden toegeschreven aan een grotere gevoeligheid bij Aziatische kinderen voor atomoxetine en verschillen in doseringsregime.

5. Eindconclusie

Er is onvoldoende bewijs voor een klinisch relevant verschil in eigenschappen van atomoxetine ten opzichte van methylfenidaat, omdat een klinisch relevant verschil in werkzaamheid en bijwerkingen onvoldoende en niet eenduidig is aangetoond.

De overige GVS-criteria, namelijk gelijksoortig indicatiegebied, leeftijdscategorie en toedieningsweg, zijn door de fabrikant niet ter discussie gesteld. Omdat atomoxetine onderling vervangbaar blijft met methylfenidaat, is hier niet op de therapeutische waarde ten opzichte van de andere niet officieel voor ADHD geregistreerde, maar wel in richtlijnen opgenomen behandelmogelijkheden ingegaan.

6. Plaatsbepaling binnen GVS

Atomoxetine kan opgenomen blijven op bijlage 1A in de cluster met methylfenidaat.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

7. Literatuur

- CFH-rapport 05/15 atomoxetine (Strattera®), uitgebracht op 3 mei 2005. Commissie Farmaceutische Hulp.
- CFH-rapport 06/05, atomoxetine (Strattera®), herbeoordeling, uitgebracht op 9 maart 2006. Commissie Farmaceutische Hulp.
- SPC's van atomoxetine en methylfenidaat.
- Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 721-730.
- Wang Y, Zheng Y, Du 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: 222-230.
- Sangal RB, Owens J, Allen AJ, et al. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. Submitted to the *Journal Sleep*.-CVZ 76/277/februari 2005. Publicatie: *Sleep* 2006; 29: 1573-1585.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP). Pliszka S; AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 894-921.
- Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, et al. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 48: 884-93.
- Dell'Agnello G, Maschietto D, Bravaccio C, et al; LYCY Study Group. Atomoxetine hydrochloride in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: A placebo-controlled Italian study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009a;19:822-34.
- Spencer TJ, Sallee FR, Gilbert DL, et al. Atomoxetine treatment of ADHD in children with comorbide Tourette syndrome. *Journal of Attention Disorders* 2008; 11: 4: 470-481.
- Dell'Agnello G, Zuddas A, Masi G et al. Use of atomoxetine in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid conditions. *CNS Drugs* 2009b;23:7392-53.
- Bangs ME, Hazell P, Danckaerts M, et al.; Atomoxetine ADHD/ODD Study Group. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *Pediatrics*. 2008;121:e314-20.
- Hammerness P, Doyle R, Kotarski M, et al. Atomoxetine in children with attention-deficit hyperactivity disorder with prior stimulant therapy: a prospective open-label study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18: 493-8.
- Geller D, Doonelly C, Lopez F, et al. Atomoxetine treatment

for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2007; 46: 9: 1119-1127.

-NICE Guidance. CG72. Attention Deficity Hyperactivity disorder. Full. Guideline 30 March 2009.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12061/42060/42060.pdf>. geraadpleegd op 10 januari 2011. Appendix 18.1 staat op CD-rom; en zit achter tab.1 in het dossier. De analyse van de 13 placebogecontroleerde RCT's met methylfenidaat bij schoolgaande kinderen is uitgewerkt in tabel 25 op p. 237 van de richtlijn en die van de 11 studies met atomoxetine in tabel 27, p. 260.

-Landelijk kenniscentrum kinder- en jeugd psychiatrie (KJP). Farmacotherapie bij ADHD. Laatste update 9-02-2010; meewerkend expert Luuk Kalverdijk.
<http://www.kenniscentrum-kjp.nl/nl/Professionals/themas/adhd/medicatie>. Geraadpleegd op 10 januari 2011.

-Rader R, McCauley L. Callen E. Current strategies in the diagnosis and treatment of childhood Attention-deficit/hyperactivity disorder. Am Fam Physician 2009; 79: 657-65.

-Molina BAG et al. The MTA at 8 years: Prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009; 48: 484-500.

Tabel 1: Voorkeurmiddelen volgens richtlijnen ADHD

richtlijn	Eerste keus	Tweede keus	Derde keus
KJP 2010	methylfenidaat(MF)	dexamfetamine	atomoxetine
NICE, 2009	Bij 45-70%** : MF Bij 30-55%* : MF of atomoxetine	atomoxetine	dexamfetamine
CBO, 2005	methylfenidaat	dexamfetamine	atomoxetine
AACAP, 2007	Methylfenidaat of (dex)amfetamine Bij comorbide angst, tics of risico van misbruik: eventueel atomoxetine	Een van de andere middelen	Diagnose herzien

** zonder comorbide angststoornis, tics of tourettesyndroom

* met comorbide angststoornis, tics of tourettesyndroom

Tabel 1a: Prevalentie comorbiditeiten bij kinderen met ADHD.

Comorbiditeit	percentage ADHD patiënten met de comorbiditeit (%)	
	Dossier fabrikant, deskundigenbericht	Rader, 2009
angst	25-35	25
depressie	9-38	
tics	4-19	50
tourettesyndroom	0,5-3,8	

Tabel 2: werkzaamheid in direct vergelijkende RCT's van methylfenidaat en atomoxetine bij kinderen met ADHD

	Dosering in mg/dag (gemidd)	n	Resultaat (verandering in)	
			Primair	Secundair

			ADHD RS	Respons ^a (%)	CGI	CPRS	CHQ
Newcorn, 2005, 2008; LYBI 1^e fase, 6-16 jaar; 6 weken	Atomoxetine 0,8-1,8/kg	222	-14	45	-1,2	-7,8	5,4
	Concerta 18-54	220	-17*	56**	-1,5 ¹	-10,2 ²	7,8 ³
	placebo	74	-7	24	-0,7	-2,3	1
Wang, 2007, LYBR, 6-16 jaar; 8 weken	Atomoxetine 0,8-1,8/kg	164	ns	77		ns	
	methylfenidaat 0,2-0,6/kg	166		81			
Sangal RB, 2006, cross-over, 6-14 jaar; 6-7 weken	Atomoxetine 0,5-1,8/kg	75	-13 (ns)	67	ns	ns	
	methylfenidaat 0,45-1,8/kg	75	-12	55			

^a respons gedefinieerd als: Bij Newcorn en bij Wang ten minste 40% reductie in ADHD-RS score; bij Sangal ten minste 25% reductie in ADHD-RS score.

* p=0,015 vergeleken met atomoxetine ns = niet significant verschillend

** significant verschillend tov atomoxetine (95% BI 21%, 2%)

¹ p=0,004 vergeleken met atomoxetine

² p=0,003 vergeleken met atomoxetine

³ p=0,017 vergeleken met atomoxetine

Tabel 3: Overzicht uitkomsten meta-analyse's over werkzaamheid uit NICE-richtlijn voor methylfenidaat en atomoxetine bij schoolgaande kinderen met ADHD met gemengde comorbiditeit.

	Vergelijking*	n	Effect size als Standardised Mean Difference (SMD)	
			vermindering in ADHD kern symptomen (gescoord door leraar)	
			ADHD RS	95% BI
NICE appendix 19.1	Methylfenidaat lage doses placebo	26 26	-0,40	-0,95 tot -0,15
	Methylfenidaat hoge doses placebo	333 255	-0,84	-1,06 tot -0,62
	Atomoxetine diverse doses placebo	520 283	-0,44	-0,70 tot -0,19
			vermindering in ADHD kern symptomen (gescoord door ouder)	
	Methylfenidaat hoge doses placebo	314 238	-0,79	-1,14 tot -0,45
	Methylfenidaat mediane doses placebo	90 107	-1,34	-3,26 tot 0,58
	Atomoxetine diverse doses placebo	945 693	-0,58	-0,69 tot -0,48
	Methylfenidaat (Wang) Atomoxetine	164 162	-0,05	-0,27 tot 0,17
			vermindering van gedragsproblemen (gescoord door leraar)	
	Methylfenidaat hoge doses placebo	175 92	-0,58	-0,84 tot -0,31
	Methylfenidaat mediane doses placebo	35 36	-1,21	-1,72 tot -0,71
	Atomoxetine mediane doses placebo	228 94	0	-0,24 tot 0,24
			vermindering van gedragsproblemen (gescoord door ouders)	
	Methylfenidaat hoge doses placebo	140 59	-0,73	-1,06 tot -0,41
	Atomoxetine lage doses placebo	43 83	-0,46	-0,83 tot -0,08

	Atomoxetine mediane doses	374 206	-0,31	-0,49 tot -0,14
	Atomoxetine hoge doses placebo	82 83	-0,23	-0,54 tot 0,07

*Dosering methylfenidaat: laag: $\leq 0,4$ mg/kg/dag; mediaan: 0,4-0,8 mg/kg/dag; hoog: $\geq 0,8$ mg/kg/dag. Behandelduur 7-112 dagen; 14 studies bij kinderen

Dosering atomoxetine: laag: $\leq 0,8$ mg/kg/dag; mediaan: 0,8-1,6 mg/kg/dag; hoog: $\geq 1,6$ mg/kg/dag. Behandelduur 49-240 dagen

Tabel 4: Overzicht uitkomsten meta-analyses (Bloch, NICE-richtlijn) over werkzaamheid voor methylfenidaat en atomoxetine bij schoolgaande kinderen met ADHD en Tics.

	Vergelijking	n	Effect size	
			ADHD	95% BI
Bloch, 2009	Methylfenidaat		0,73	0,53 tot 0,94
	Atomoxetine		0,51	0,27 tot 0,74
			Op tics- symptomen	
	Methylfenidaat		0,28	-0,03 tot 0,58
	Atomoxetine		0,32	0,09 tot 0,56
			op ADHD-symptomen (gescoord door ouder)	
NICE appendix 19.1	Atomoxetine mediane doses placebo	148	-0,56	-0,89 tot -0,23

**Tabel 5:
Statistisch significante verschillen in bijwerkingen in direct vergelijkende RCT's van atomoxetine (Ato) en methylfenidaat(MF) bij kinderen met ADHD.**

	% staken door bijwerkingen	% bijwerkingen Ato vs MF	Statistisch significante verschillen (%) in individuele bijwerkingen Ato vs MF
Newcorn, 2005; 2008, LYBI 1^e fase, 6-16 jaar; 6 weken	Ato 2,3 MF 2,3	67 vs 67	vermoeidheid 8/5 vs 3/2*% slaperigheid 6 vs 2% slapeloosheid 6 vs 13
Wang, 2007, LYBR, 6-16 jaar; 8 weken	Ato 16 MF 8	87 vs 68	anorexia 37 vs 25% misselijkheid 20 vs 10 slaperigheid 26 vs 4 duizeligheid 15 vs 7 braken 12 vs 4
Sangal RB, 2006, cross-over, 6-14 jaar; 6-7 weken	ns		slapeloosheid mf> ato minder eetlust mf> ato

ns: niet significant

* het eerste getal is afkomstig uit de overlegde studiegegevens bij de eerste herbeoordeling, nl 8% vs 3%; het tweede getal is afkomstig uit de publicatie van Newcorn, 2008.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: **atomoxetine (Strattera®)**

Aanvraag: 1B

Besproken op: 24 januari en 27 juni 2011

24 januari 2011

Agendapunt 7

atomoxetine (Strattera®; 1B; behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) CFH 166/5

Inleiding

Atomoxetine is in 2005 en 2006 door de CFH beoordeeld en is geclusterd met methylfenidaat. Voor de bepaling van de farmacotherapeutische waarde is vergeleken met methylfenidaat. In eerdere beoordelingen was de conclusie dat tussen atomoxetine en methylfenidaat uit onderzoek geen tot onvoldoende klinisch relevante verschillen in eigenschappen naar voren zijn gekomen.

In overleg met de fabrikant en VWS is gekozen voor een getrapte indiening en beoordeling, waarbij pas in tweede instantie een farmaco-economisch dossier wordt ingediend. De aanvraag voor opname op 1B dateert van augustus 2010, maar wordt nu pas behandeld, omdat de fabrikant kort na indiening vroeg het dossier aan te houden vanwege voorgenomen wijzigingen in de GVS-cluster berekening. De herberekening is niet doorgezet en in november heeft de fabrikant gevraagd de herbeoordeling door te zetten.

Bij deze herbeoordeling is gekozen voor een trapsgewijze beoordeling van de nieuwe gegevens. Pas na eventuele ontclustering volgt de beoordeling ten opzichte van de 2^e lijnsmiddelen. De nieuwe gegevens betreffen een aantal nieuwe studies en de nieuwe NICE-richtlijn uit 2009.

Het secretariaat vraagt aan de Commissie of men akkoord gaat met de insteek in dit herbeoordelingstraject en of dit nog aan veldpartijen (Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, Balans en ZF) voor consultatie toegestuurd moet worden.

Discussie

De Commissie vindt dat de keuze in de nieuwe NICE-richtlijn in grote lijnen niet afwijkt van de CBO-richtlijn en van het eerder vastgestelde CFH-advies bij de laatste beoordeling in 2006. Voor de herbeoordeling is van belang, of sindsdien substantiële nieuwe gegevens beschikbaar zijn gekomen. Men wil in eerste instantie afgaan op direct vergelijkbare studies. De studie van Newcorn is al in de herbeoordeling aan de orde gekomen. Alleen de studie van Wang is een nieuwe direct vergelijkende studie. De studie van Wang betreft echter een voornamelijk Aziatische populatie, waarin atomoxetine sneller is getitreerd dan gebruikelijk.

De commissie vindt dat er geen nieuwe informatie is ontvangen die een andere insteek rechtvaardigt, dan die is gemaakt in het conceptrapport. Er wordt op gewezen dat de bijwerkingen op langere termijn nog steeds niet bekend zijn. Atomoxetine is wat aangrijpingspunt betreft meer een antidepressivum. De nieuwe gegevens geven echter niet meer duidelijkheid over eventuele verschillen ten opzichte van methylfenidaat dan al eerder bekend was. De fabrikant claimt een andere positionering, als tweede stap na falen van stimulantia, en dit zou de vergoedbare indicatie moeten worden. Op deze insteek zijn de gepresenteerde studies echter indertijd niet ontworpen.

Bovendien zijn de ontwerpen van die studies op zichzelf al complex, bijvoorbeeld de halve cross-overdesign in de studie van Newcorn, waarin atomoxetine werkzaam is bij methylfenidaat-resistente patiënten. De CFH wil echter niet de discussie van de vorige keer herhalen.

In de studie van Wang is methylfenidaat lager gedoseerd dan in Europa en Nederland gebruikelijk en hebben patiënten niet de typische bijwerking slapeloosheid die je vanuit andere studies wel zou verwachten. In de 3 directe vergelijkende studies zijn er geen

consistente uitkomsten op werkzaamheid en bijwerkingen. In de meta-analyse's van NICE bleek in een indirecte vergelijking van de placebogecontroleerde studies het verschil tussen atomoxetine en methylfenidaat op 3 van de 4 uitkomstmaten niet statistisch significant.

Opmerkingen over het rapport:

-Pagina 8 van 23 en de verschillen tussen het oorspronkelijke studierapport kunnen eventueel verwijderd worden. Vergelijken met tweedelijnsdiscussie is alleen relevant wanneer besluit wordt genomen tot ontclusterering.

-Bij de conclusie over de grotere gevoeligheid van de Aziatische populatie voor atomoxetine stelt de Commissie dat zij de door de aanvrager aangeleverde informatie over de bijwerkingen, niet extrapolerbaar acht naar de Caucasische populatie. In de studie van Wang wordt atomoxetine niet één keer per dag gedoseerd, maar net als methylfenidaat twee keer per dag; dit is niet de praktijksituatie. Ook zijn er vragen over de blindering. Dit alles maakt de bruikbaarheid van de Wang studie twijfelachtig.

-Aandacht wordt gevraagd voor consistentie in de vermelding van de leeftijd van de kinderen in de tabellen.

De CFH acht het niet noodzakelijk om veldpartijen opnieuw te raadplegen. Dit is bij de eerdere beoordeling uitvoerig gedaan en er zijn thans onvoldoende nieuwe gezichtspunten die een zinvolle consultatie mogelijk maken. Dit geldt te meer daar de CFH nu geen wijziging in vergoedingsstatus wil voorstellen

Besluit

Er zijn geen nieuwe bevindingen die de eerdere conclusie van de CFH wijzigen; atomoxetine kan geclusterd blijven met methylfenidaat .

27 juni 2011

Agendapunt 7

atomoxetine (Strattera®; 1B; behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) CFH 172/5

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van de tweede herbeoordeling van atomoxetine voor ADHD. Atomoxetine is in 2005 en 2006 beoordeeld door de CFH en is geclusterd met methylfenidaat opgenomen op bijlage 1A, vanwege onderlinge vervangbaarheid. De fabrikant claimt opname op bijlage 1B op basis van argumenten die zouden pleiten voor onderlinge niet-vervangbaarheid.

Discussie

De Commissie stelt voor om de brief aan de fabrikant in te korten, zakelijker te maken en passages die tot verwarring kunnen leiden te schrappen. In de rapporten zal het woord meta-analyse gebruikt worden in plaats van meta-analyse.

Besluit

De Commissie blijft bij haar oordeel dat atomoxetine onderling vervangbaar is met methylfenidaat en dat het geclusterd kan blijven met methylfenidaat op bijlage 1A.