

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn  
en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
2 september 2005

Uw kenmerk  
Farmatec/P 2614571

Datum  
9 maart 2006

Ons kenmerk  
PAK/26026227

Behandeld door  
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer  
(020) 797 87 50

Onderwerp  
CFH-rapport 06/05: atomoxetine (Strattera®), herbeoordeling

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 2 september 2005 heeft u het CVZ verzocht om een herbeoordeling uit te voeren ten aanzien van atomoxetine (Strattera®). De Commissie Farmaceutische Hulp heeft deze herbeoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 06/05.

Atomoxetine is bestemd voor aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit ('Attention Deficit Hyperactivity Disorder', ADHD) bij kinderen van 6 jaar en ouder en adolescenten, in combinatie met psychotherapeutische en/of pedagogische maatregelen. Ter voorbereiding op de herbeoordeling heeft de CFH in een themavergadering op 13 februari jl. aan vertegenwoordigers van behandelaren en ouders van patiënten de gelegenheid gegeven om hun visie op de behandeling van ADHD en de vergoedingsproblematiek naar voren te brengen.

De CFH heeft atomoxetine eerder beoordeeld in mei 2005. De commissie concludeerde toen dat atomoxetine geclusterd kon worden met methylfenidaat op bijlage 1A. De reden hiervoor was dat in onderzoeken onvoldoende klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen beide middelen waren aangetoond. Beide middelen waren, naar het oordeel van de CFH, dus onderling vervangbaar.

Aanleiding voor deze herbeoordeling is een verzoek van de fabrikant die het niet eens is met het oordeel van de CFH en verzoekt het middel op te nemen op bijlage 1B. De fabrikant claimt dat er tussen de middelen wel klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn en dat atomoxetine een meerwaarde heeft voor enkele vooraf aan te wijzen subgroepen van ADHD-patiënten. De fabrikant baseert zich hierbij onder andere op een aantal nieuwe gegevens, die tijdens de eerste beoordeling nog niet voorhanden waren.

Naar het oordeel van de CFH is er ook in deze herbeoordeling onvoldoende bewijs geleverd voor een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen atomoxetine en methylfenidaat. Zowel in werkzaamheid als bijwerkingen zijn klinisch relevante verschillen onvoldoende aangetoond. De overige GVS-criteria, namelijk een gelijksoortig indicatiegebied, leeftijdscategorie en toedieningsweg, zijn door de fabrikant niet ter discussie gesteld. De commissie blijft dan ook bij haar oordeel dat atomoxetine opgenomen moet worden op bijlage 1A in de cluster met methylfenidaat.

Naar aanleiding van deze uitkomst van de beoordeling wil het CVZ graag het volgende onder uw aandacht brengen. De conclusie van de CFH ten aanzien van de onderlinge vervangbaarheid zou waarschijnlijk geen problemen oproepen indien de kosten van kortwerkend methylfenidaat vergelijkbaar zouden zijn met die van atomoxetine. Kortwerkend methylfenidaat is echter geruime tijd geleden op een veel lager prijsniveau op de markt gebracht. Clustering van atomoxetine met kortwerkend methylfenidaat brengt daardoor een aanzienlijke bijbetaling voor het gebruik van atomoxetine met zich mee. Dit verschijnsel waarbij nieuwe geneesmiddelen in één cluster terecht komen samen met één of meer goedkope, klassieke geneesmiddelen doet zich ook voor bij enkele andere GVS-clusters. Het CVZ zal aan deze problematiek aandacht besteden in het kader van de advisering over de modernisering van het GVS.

Hoogachtend,

drs. J.S.J. Hillen  
Voorzitter

*Rapport*

## **CFH-rapport 06/05**

### **atomoxetine (Strattera®), herbeoordeling**

Op 9 maart 2006 uitgebracht aan de minister van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail [info@cvz.nl](mailto:info@cvz.nl)  
Internet [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)

***Volgnummer***

25096840

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl))

## **Inhoud:**

*pag.*

	Samenvatting
1	1. Achtergrond
2	2. Motivatie herbeoordeling
2	3. Uitgangspunten herbeoordeling
4	4. Overwegingen klinisch relevant verschil in eigenschappen
4	4.a. Nieuwe onderzoeken met atomoxetine
8	4.b. Conclusies uit de nieuwe gegevens
8	5. Eindconclusie
8	6. Plaatsbepaling binnen GVS
8	7. Literatuur

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 2 september 2005

## Samenvatting

- Atomoxetine** De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een herbeoordeling uitgevoerd voor het geneesmiddel atomoxetine (Strattera<sup>®</sup>). Atomoxetine is bestemd voor aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit ('Attention Deficit Hyperactivity Disorder', ADHD) bij kinderen van 6 jaar en ouder en adolescenten, in combinatie met psychotherapeutische en/of pedagogische maatregelen. Aanleiding voor deze herbeoordeling is een verzoek van fabrikant Lilly.
- Eerder oordeel CFH** De CFH heeft atomoxetine eerder beoordeeld in mei 2005. De commissie concludeerde toen dat atomoxetine geclusterd kon worden met methylfenidaat op bijlage 1A. De reden hiervoor was dat in onderzoeken onvoldoende klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen beide middelen waren aangetoond. Beide middelen waren, naar het oordeel van de CFH, dus onderling vervangbaar.
- Claim fabrikant** De fabrikant is het niet met het oordeel van de CFH eens en verzoekt het middel op te nemen op bijlage 1B. De fabrikant claimt dat er tussen de middelen wel klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn en dat atomoxetine een meerwaarde heeft voor enkele vooraf aan te wijzen subgroepen van ADHD-patiënten. De fabrikant baseert zich hierbij onder andere op een aantal nieuwe gegevens, die tijdens de eerste beoordeling nog niet voorhanden waren.
- Beoordeling nieuwe gegevens** De CFH heeft zich in de herbeoordeling op deze nieuwe gegevens gericht. Het betreft hier met name een artikel van Newcorn JH et al. 2005 en een studie van Sangal RB et al, 2006. Uit deze onderzoeken komen verschillende conclusies naar voren. Zo blijkt uit het eerste onderzoek dat atomoxetine statistisch significant minder werkzaam is dan methylfenidaat met verlengde afgifte. Het gaat hier echter niet om klinisch relevante verschillen. Uit het tweede onderzoek blijkt dat de werkzaamheid van atomoxetine vergelijkbaar is met die van driemaal daags gedoseerd kortwerkend methylfenidaat. Verder lijken er geen relevante verschillen te zijn in bijwerkingen.
- Individuele verschillen in gevoeligheid** Wat beide onderzoeken wel naar voren brengen, is dat er patiënten zijn die wel op atomoxetine reageren en niet op methylfenidaat en andersom. Het gaat hier echter om individuele verschillen in gevoeligheid bij niet vooraf te bepalen subgroepen van ADHD-patiënten. De CFH beschouwt individuele verschillen in gevoeligheid niet als klinisch relevante verschillen in eigenschappen als het middelen betreft binnen één farmacotherapeutische groep. Aangezien dat hier het geval is, moet de CFH dus concluderen dat er onvoldoende klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen beide middelen zijn aangetoond.

***Eindconclusie***

De commissie blijft dan ook bij haar oordeel dat atomoxetine opgenomen moet worden op bijlage 1A in de cluster met methylfenidaat.

## 1. Achtergrond

**Verzoek minister** In een brief van 2 september 2005 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen verzocht een herbeoordeling uit te voeren over Strattera<sup>®</sup>. Hiertoe heeft de fabrikant Lilly een dossier ingediend voor herbeoordeling van atomoxetine (Strattera<sup>®</sup>) in het GVS. Lilly verzoekt de minister atomoxetine op te nemen op bijlage 1B van het Verstrekkingenbesluit Farmaceutische Hulp.

**Eerder oordeel CFH** De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een eerdere (=eerste) beoordeling van atomoxetine uitgebracht in mei 2005 (CFH-rapport 05/15, 3 mei 2005). De conclusie van de CFH was destijds dat atomoxetine geclusterd kon worden met methylfenidaat op bijlage 1A. Deze conclusie was gebaseerd op het oordeel dat in onderzoeken geen tot onvoldoende klinisch relevante verschillen in eigenschappen naar voren waren gekomen. Ook stelde de commissie vast dat het indicatiegebied en de toedieningsweg als gelijksoortig konden worden beschouwd en dat beide middelen bestemd waren voor dezelfde leeftijdscategorie.

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, heeft het middel minder slapeloosheid en meer slaperigheid en braken als bijwerkingen 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 is gepubliceerd in het Farmacotherapeutisch Kompas adviseert de commissie richting voorschrijvers de volgende plaats in de behandeling: "Atomoxetine kan worden geprobeerd bij kinderen en adolescenten die onvoldoende reageerden op methylfenidaat of dit niet verdragen; de werkzaamheid bij deze subgroep is echter nog onvoldoende in onderzoek aangetoond."

## 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 stelt dat juist dit verschil in eigenschappen de meerwaarde van atomoxetine vertegenwoordigt bij een aantal vooraf aan te wijzen subgroepen. Daarbij gaat het vooral om de subgroep met geen of onvoldoende respons op methylfenidaat. Daarnaast gaat het om de subgroep die hinderlijke bijwerkingen van dit middel ondervindt en de subgroep met contra-indicaties voor methylfenidaat. Verder claimt de fabrikant een doelmatige toepassing van atomoxetine bij deze vooraf aan te wijzen subgroepen. Deze toepassing kan gewaarborgd worden door de vaststelling van de voorwaarden op bijlage 2 van de Regeling Farmaceutische Hulp.

### ***Argumenten van de fabrikant***

De fabrikant baseert zijn claims voor een deel op nieuwe gegevens die tijdens de eerste beoordeling van atomoxetine nog niet voorhanden waren. Daarnaast herhaalt de fabrikant argumenten en gegevens uit de eerste beoordeling zonder dit met nieuwe gegevens te onderbouwen. Het betreft bijvoorbeeld de geregistreerde contra-indicaties van methylfenidaat om de subgroepen met een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen atomoxetine en methylfenidaat (meerwaarde voor atomoxetine) te typeren. Verder is de fabrikant van mening dat in de eerdere advisering en besluitvorming een aantal aspecten onvoldoende gewicht heeft gekregen. Hij noemt daarbij de ernst van de aandoening, het feit dat er behalve methylfenidaat geen andere geregistreerde behandelopties zijn voor ADHD en de onwenselijkheid van het 'off label' voorschrijven van medicijnen aan kinderen.

## 3. Uitgangspunten herbeoordeling

### ***Werkwijze***

In deze herbeoordeling toetst de CFH het middel atomoxetine in eerste instantie aan de vastgestelde GVS-criteria voor onderlinge vervangbaarheid (=stap 1). Pas als blijkt dat atomoxetine niet meer onderling vervangbaar is met methylfenidaat, komt de toetsing van de therapeutische waarde (meerwaarde, minderwaarde, gelijkwaardigheid) aan bod (=stap 2). De ernst van de aandoening en of andere behandelopties wel of niet geregistreerd zijn, zijn geen aparte GVS-criteria voor de onderlinge vervangbaarheid, maar ze kunnen wel een rol spelen bij het vaststellen van de meerwaarde van het middel.

In eerste instantie is dus de toetsing van de GVS-criteria voor de onderlinge vervangbaarheid aan de orde. Hierbij gaat het om vier criteria. De eerste drie betreffen de gelijksoortigheid



van het indicatiegebied, de toedieningsweg en de leeftijdscategorie. Deze criteria stelt de fabrikant niet ter discussie. Daarom kan de toetsing zich beperken tot het vierde criterium: de aanwezigheid van een klinisch relevant verschil in eigenschappen. Er kan sprake zijn van een dergelijk verschil bij klinisch relevante verschillen in werkzaamheid, bijwerkingen en toepasbaarheid, die voor de arts bepalend zijn voor de geneesmiddelkeuze. Dit is onder meer het geval als er een substantiële, vooraf aan te wijzen subgroep van ADHD-patiënten is aangewezen op atomoxetine die niet met methylfenidaat kan worden behandeld. De centrale vraag is dan ook of de nieuwe gegevens het bestaan van een dergelijke subgroep voldoende ondersteunen.

### **Centrale vraag**

### **Nieuwe gegevens**

Om de centrale vraag te beantwoorden, richt de CFH zich in deze herbeoordeling in eerste instantie op de nieuwe gegevens die de fabrikant heeft ingebracht en de claims die deze nieuwe gegevens ondersteunen. Hieronder geven wij aan om welke gegevens het gaat en in welke mate de CFH deze in de beoordeling heeft meegenomen:

- Een artikel van **Newcorn JH et al. 2005**, dat als manuscript aan een tijdschrift is aangeboden. Dit artikel beschrijft de zogenoemde LYBI-studie: een direct vergelijkend onderzoek tussen atomoxetine en methylfenidaat met verlengde werking. Dezelfde studie is beschreven in een verkort rapport met de titel **B4Z-MC-LYBI Abbreviated study report**. Tijdens de eerste beoordeling had de fabrikant al wel vertrouwelijke onderzoeksresultaten van deze studie overgelegd, maar de CFH kon deze gegevens toen niet in haar beoordeling meenemen, omdat ze niet in een gemakkelijk analyseerbare vorm waren aangeleverd. In deze herbeoordeling heeft de CFH de studie wel meegenomen.
- Het verslag van de ervaringen met atomoxetine van de kinderarts-kinderneuroloog W. Brussel bij dertien kinderen met ADHD. Dit verslag is echter alleen in de vorm van een poster en een abstract weergegeven. De CFH neemt in de beoordeling nooit posters en abstracts mee.
- Het BOGH-onderzoek over het voorschrijven en gebruik van psychostimulantia bij kinderen in Nederland. Dit onderzoek heeft de CFH al in de eerste beoordeling besproken.
- Een manuscript van een pilotstudie van **Quintana H, et al, 2006**. Dit is een onderzoek bij patiënten met ADHD die bij de behandeling met stimulantia last hadden van bijwerkingen of onvoldoende werkzaamheid en die geleidelijk zijn overgegaan op atomoxetine. De CFH meent dat deze studie geen gevolgen heeft voor haar eindoordeel omdat het hier gaat om een open pilotstudie en niet een dubbelblinde cross-over studie en bovendien is de helft van de patiënten niet met methylfenidaat maar

met een amfetamine behandeld.

- Een manuscript van een dubbelblind vergelijkende cross-over studie bij 85 kinderen met ADHD van **Sangal RB et al. 2006**. Hierin worden de werkzaamheid en de effecten op de slaap van driemaal daags methylfenidaat vergeleken met die van tweemaal daags atomoxetine. Dit onderzoek heeft de CFH wel meegenomen in de herbeoordeling.

### ***Uitkomst-parameters***

Hieronder geven we kort aan hoe in deze beoordeling werkzaamheid en effectiviteit voor ADHD zijn gedefinieerd.

*Werkzaamheid:* Een primaire uitkomstmaat in de meeste studies is een index waarop onderzoeker, leerkracht of ouder ADHD-symptomen scoren. Veel gebruikte schalen zijn:

- 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.

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), die ook de co-morbiditeit vastleggen. De respons wordt vaak gedefinieerd als een vermindering van ten minste 30 procent op een van bovenvermelde schalen en zou overeenkomen met een CGI van 1 (zeer sterk verbeterd) of 2 (sterk verbeterd).

*Effectiviteit:* Als het gaat om de effectiviteit is het uitgangspunt een gewenste gedragsverandering op de lange termijn zowel op school als thuis en de invloed daarvan op schoolprestaties. De invloed van de gedragsverandering kan op de lange termijn tot uiting kan komen in de genoten opleiding, beroep, contact met justitie en andere aspecten van sociaal functioneren. Over effectiviteit zijn geen nieuwe gegevens overgelegd.

## **4. Overwegingen klinisch relevant verschil in eigenschappen**

### ***4.a. Nieuwe onderzoeken met atomoxetine***

Hieronder bespreken we de nieuwe gegevens die de fabrikant heeft ingebracht: het artikel van **Newcorn JH et al. 2005**, het verkorte rapport van dezelfde studie (**B4Z-MC-LYBI Abbreviated study report**) en de studie van **Sangal RB et al. 2006** (studie B4Z-US-LYAV).

### **Newcorn**

**Newcorn JH et al. 2005** onderzochten de werkzaamheid van atomoxetine en methylfenidaat met verlengde werking (Concerta<sup>®</sup>) bij 516 ADHD-patiënten van 6-16 jaar. Het gaat hier om een Amerikaans, gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek. Gedurende de eerste fase van dit onderzoek (ongeveer 6 weken) werd tweemaal daags atomoxetine (0,8 - 1,8 mg/kg/dag) vergeleken met eenmaal daags 18 -54 mg/dag methylfenidaat met verlengde afgifte (Concerta<sup>®</sup>). Non-responders op psychostimulantia waren uitgesloten van het onderzoek. 35-39 procent van de patiënten had een comorbide oppositionele gedragsstoornis. Ongeveer 60 procent was eerder met stimulantia behandeld.

De primaire uitkomstparameter was de verandering in ADHD-RS-score. De respons was gedefinieerd als een reductie van 40 procent in ADHD-RS-score. In de powerberekening is uitgegaan van een 'non-inferiority' bij een verschil van maximaal 15 procent in respons. Secundaire uitkomstparameters waren onder andere de CGI-ADHD-S, de CPRS en een kwaliteit van leven schaal, de Child Health Questionnaire (CHQ).

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

Uit dit onderzoek blijkt dat methylfenidaat met verlengde afgifte significant werkzamer is dan atomoxetine (zie tabel 1). Het verschil valt echter binnen de vooraf gedefinieerde marge van 'non-inferiority' van 15 procent. Verder zijn de resultaten niet voor de gehele onderzoeksgroep hetzelfde: in de subgroep van niet eerder met stimulantia behandelde patiënten (40 procent van de totale onderzoeksgroep) is er tussen beide middelen geen statistisch significant verschil in werkzaamheid zichtbaar. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat eerdere non-responders op stimulantia van de studie waren uitgesloten. Overigens bestaat er twijfel over de waarde van deze subgroepanalyses: volgens de NICE is er niet met de gebruikelijke testen voor subgroep-effecten geanalyseerd.

### ***Bijwerkingen***

Uit het onderzoek komt verder een verschil in bijwerkingen naar voren. Zo worden de bijwerkingen vermoeidheid en slaperigheid statistisch significant meer gemeld bij atomoxetine (8 resp. 6 procent) dan bij methylfenidaat met verlengde werking (3 resp. 2 procent). Hetzelfde geldt voor een toename in hartfrequentie. Tegelijkertijd wordt de bijwerking slapeloosheid statistisch significant minder vaak gemeld bij atomoxetine (6 procent) in vergelijking met methylfenidaat met verlengde werking (13 procent). Beide middelen hadden vergeleken met placebo meer verlies van eetlust en gewicht tot gevolg. De hoeveelheid patiënten die vanwege bijwerkingen de studie staakten en de hoeveelheid patiënten die de studie afmaakten waren voor beide middelen vergelijkbaar (atomoxetine 2,3/84 procent, methylfenidaat 2,3/82 procent en placebo 2,7/77 procent).

### ***Tweede fase***

Wat betreft de tweede fase van het onderzoek verschilt het artikel van **Newcorn JH et al. 2005** van het door de fabrikant overgelegde verkorte rapport van dezelfde studie (**B4Z-MC-LYBI Abbreviated study report**). Dit rapport beschrijft dat de patiënten in de tweede fase van het onderzoek willekeurig werden verdeeld in groepen met verschillende doseringen atomoxetine. Deze groepen werden gedurende acht maanden gevolgd.

In het artikel van Newcorn is deze onderzoeksvraagstelling in de tweede fase niet terug te vinden. Dit artikel gaat alleen in op de resultaten van een subgroepanalyse van 178 patiënten die in de eerste fase methylfenidaat met verlengde werking (Concerta®) gebruikten en in de tweede fase overgezet werden op atomoxetine. Het studierapport zegt hierover onder 7.1.4 (p. 70 van 3314) dat 45 procent van de non-responders en 76 procent van de responders op methylfenidaat na ten minste één week gebruik van atomoxetine responder van atomoxetine was geworden.

Op basis van de tweede fase van het onderzoek worden in het rapport en in het artikel verschillende conclusies getrokken. De conclusie in het rapport is voorzichtig: "These results suggest that there may be subgroups of patients who respond to one drug or the other, but not to both. This finding is preliminary because of methodological weaknesses in the study design." De conclusie in het artikel is stelliger: bij een derde van de patiënten zou sprake zijn van individuele verschillen in gevoeligheid. Dat wil zeggen dat er binnen deze subgroep patiënten zijn die wel reageren op het ene middel maar niet op het andere middel.

De CFH vindt de conclusies uit de tweede fase van het onderzoek onvoldoende hard om in de herbeoordeling mee te nemen. De commissie baseert dit oordeel op methodologische bezwaren tegen de opzet van het onderzoek: er is sprake van slechts een halve cross-over opzet en er ontbreekt een vergelijkende arm waarin wordt doorbehandeld met methylfenidaat.

### ***Sangal***

**Sangal RB et al, 2006** (studie B4Z-US-LYAV) onderzochten de werkzaamheid van driemaal daags methylfenidaat en tweemaal daags atomoxetine, alsmede de effecten van beide middelen op de slaap. Zij deden dat in een dubbelblinde vergelijkende cross-over studie bij 85 kinderen met ADHD (6-14 jaar).

### ***Werkzaamheid***

Uit dit onderzoek blijkt dat er op de belangrijkste parameters voor werkzaamheid, de ADHD RS, de CGI-S en de CPRS-RS, geen statistisch significante verschillen tussen beide middelen zijn. Aanvullend is een responsanalyse uitgevoerd waarin de respons was gedefinieerd als een reductie van ten minste 25 procent in ADHD-RS-score (zowel robuuste als gedeeltelijke

responders). Volgens deze responsanalyse reageerde 43 procent van de kinderen op beide middelen en 23 procent op geen van beide middelen. 24 procent reageerde op atomoxetine maar niet op methylfenidaat en 11 procent reageerde op methylfenidaat maar niet op atomoxetine. In de responsanalyse waren er geen statistisch significante verschillen tussen atomoxetine en methylfenidaat.

Tekortkomingen van de studie zijn het relatief grote aantal uitvallers door te veel missende waarden en het ontbreken van meetwaarden van leerkrachten op school. Hierdoor konden de onderzoekers alleen op aan de ouder gerelateerde uitkomsten afgaan. Verder zijn er geen analyses gemaakt van andere responscriteria (bv. 40 procent vermindering in ADHD-RS, zoals in het manuscript van Newcorn).

### **Effect op de slaap**

Wat betreft de bijwerkingen bleek dat de patiënten tijdens de behandeling met methylfenidaat statistisch significant meer slapeloosheid en verminderde eetlust ondervonden. Verder duurde bij patiënten met methylfenidaat het inslapen statistisch significant langer dan bij patiënten met atomoxetine. De kinderen met methylfenidaat hadden bovendien meer moeite met opstaan. Daar staat tegenover dat deze kinderen tijdens de nacht minder vaak wakker werden en dat de tijd tot de remslaap bij hen korter was. Deze langere inslaaptijd leidde in de studie echter niet tot een groter percentage patiënten dat de behandeling staakte.

**Tabel 1: Nieuwe onderzoeksgegevens met betrekking tot werkzaamheid**

	(gem. mg /dag)	n	Resultaat (verandering in)				
			Primair		Secundair		
			ADHD RS	Respons <sup>a</sup> (%)	CGI	CPRS	CHQ
<b>Newcorn JH et al. 2005, LYBI 1<sup>e</sup> fase, 6 weken</b>	Atomoxetine 2x 26	222	-14	45	-1,2	-7,8	5,4
	Concerta 1x40	220	-17*	56**	-1,5 <sup>1</sup>	-10,2 <sup>2</sup>	7,8 <sup>3</sup>
	placebo	74	-7	24	-0,7	-2,3	1
<b>Sangal RB et al, B4Z-US-LYAV 2006, cross-over, 6-7 weken</b>	Atomoxetine 2x 29	75	-13	67	ns	ns	
	methylfenidaat 3x 14	75	(ns)	55			
			-12				

\* p=0,015 vergeleken met atomoxetine

\*\* statistisch significant verschillend t.o.v. atomoxetine (95% BI 21%, 2%)

<sup>1</sup> p=0,004 vergeleken met atomoxetine

<sup>2</sup> p=0,003 vergeleken met atomoxetine

<sup>3</sup> p=0,017 vergeleken met atomoxetine

ns = niet statistisch significant verschillend

nb de respons is verschillend gedefinieerd

#### **4.b. Conclusies uit de nieuwe gegevens**

Over de werkzaamheid van atomoxetine verschillen de onderzoeken van oordeel. In één onderzoek lijkt atomoxetine statistisch significant minder werkzaam te zijn dan methylfenidaat met verlengde afgifte, maar het is de vraag of het gaat om klinisch relevante verschillen. In een ander onderzoek was de werkzaamheid vergelijkbaar met die van driemaal daags gedoseerd kortwerkend methylfenidaat. Verder lijken er tussen beide middelen geen klinisch relevante verschillen te zijn in tolerantie: atomoxetine geeft meer aanleiding tot moeheid en slaperigheid, maar methylfenidaat meer tot slapeloosheid.

Vanuit niet-gepubliceerd onderzoek zijn er wel aanwijzingen dat er patiënten zijn die niet reageren op methylfenidaat maar wel op atomoxetine en omgekeerd. Het gaat daarbij echter niet om vooraf te bepalen subgroepen van patiënten met ADHD. Ook gaat het niet om een verschil in werkzaamheid tussen methylfenidaat en atomoxetine als tweedelijnsbehandeling, maar meer om individuele verschillen in gevoeligheid. Tot nu toe zijn individuele verschillen in gevoeligheid niet bestempeld als klinisch relevante verschillen in eigenschappen als het middelen betref binnen één farmacotherapeutische groep of binnen één cluster.

### **5. Eindconclusie**

Er is onvoldoende bewijs voor een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen atomoxetine en methylfenidaat. Zowel in werkzaamheid als bijwerkingen zijn klinisch relevante verschillen onvoldoende aangetoond.

De overige GVS-criteria, namelijk een gelijksoortig indicatiegebied, leeftijdscategorie en toedieningsweg, zijn door de fabrikant niet ter discussie gesteld.

### **6. Plaatsbepaling binnen GVS**

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

### **7. Literatuur**

- Farmacotherapeutisch rapport atomoxetine (Strattera®). Commissie Farmaceutische Hulp. CFH-rapport 05/15, 3 mei 2005.
- Buitelaar JK, Montgomery SA, Zwieten-Boot BJ van. Attention deficit hyperactivity disorder: guidelines for investigating efficacy of pharmacological intervention. Eur Neuropsychopharmacology 2003; 13: 297-304.
- Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ et al. Atomoxetine and Oros methylphenidate for the treatment of ADHD: Acute comparison and differential response. Manuscript, aangeboden

aan American Journal of Psychiatry op 14 juli 2005.  
-B4Z-MC-LYBI Abbreviated study report. LY139603  
(atomoxetine hydrochloride). Newcorn J, Allen A. Eli Lilly, 6  
april 2005.  
- Quintana H, Kelsey DK, Cherlin EA, et al. Transitioning from  
psychostimulants to atomoxetine in pediatric and adolescent  
patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.  
Submitted to Journal of Clinical Psychiatry.  
- 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.  
- BOGH-onderzoeksrapportage 'Het voorschrijven en gebruik  
van psychostimulantia bij kinderen in Nederland'.  
Rijksuniversiteit Groningen, november 2004.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur