



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas)

we wskazaniu:

zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.8.2019

Data ukończenia: 06.05.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Shire Pharmaceuticals Ireland Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Shire Pharmaceuticals Ireland Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADHD	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (attention-deficit hyperactivity disorder)
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATX	atomoksetyna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDX	lisdexamfetamina dimezylanu
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MPH	metylofenidat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review

PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAEs	zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (treatment-emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	10
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	12
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	15
3.5. Refundowane technologie medyczne	15
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	16
4. Ocena analizy klinicznej	17
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	17
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	17
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	18
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	18
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	21
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	21
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	21
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	25
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	26
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	26

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	26
4.3.	Komentarz Agencji	28
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	29
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	29
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	29
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	29
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	30
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	30
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	31
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	32
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	33
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	34
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	34
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	34
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	35
5.4.	Komentarz Agencji	36
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	38
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	38
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	38
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	39
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	41
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	42
6.4.	Komentarz Agencji	42
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	43
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	44
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	45
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	46
11.	Kluczowe informacje i wnioski	47
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	49
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	50
14.	Źródła.....	51
15.	Załączniki.....	53

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

21.02.2019
PLR.4600.4360.2018.5.KK,
PLR.4600.4361.2018.5.KK,
PLR.4600.4362.2018.5.KK

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 30 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021318
 - Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 50 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021325
 - Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 70 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021332
 - Wnioskowane wskazanie:

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych
-




Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

-  (dawka 30 mg)
 -  (dawka 50 mg)
 -  (dawka 70 mg)
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlandia

Wnioskodawca

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Ireland, 50 – 58, Dublin 2,
Baggot Street Lower, Block 2 & 3 Miesian Plaza

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.02.2019, znak PLR.4600.4360.2018.5.KK, PLR.4600.4361.2018.5.KK, PLR.4600.4362.2018.5.KK (data wpływu do AOTMiT 21.02.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 30 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021318
- Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 50 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021325
- Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 70 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021332

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29.03.2019, znak OT.4330.8.2019.TG.6 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.04.2019.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Elvanse stosowanego w leczeniu dzieci z ADHD po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2018
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Elvanse stosowanego w leczeniu dzieci z ADHD po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2018
- Analiza ekonomiczna dla leku Elvanse stosowanego w leczeniu dzieci z ADHD po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2018
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Elvanse stosowanego w leczeniu dzieci z ADHD po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2018
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Elvanse stosowanego w leczeniu dzieci z ADHD po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2018
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Elvanse zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dn. 23.04.2019 r.

Ostatecznie złożone przez wnioskodawcę analizy spełniały wymagania minimalne.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Elvanse, kapsułki twarde, <ul style="list-style-type: none"> • 30 mg – 30 kaps. – 5060147021318 • 50 mg – 30 kaps. – 5060147021325 • 70 mg – 30 kaps. – 5060147021332
Kod ATC	N06BA12
Substancja czynna	Lisdexamfetamini dimesilas
Wnioskowane wskazanie	Zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci w wieku powyżej 6 roku życia, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych
Dawkowanie	Dawkowanie należy dobrać indywidualnie, uwzględniając wskazania i odpowiedź na leczenie. Leczenie rozpoczyna się od dawki 30 mg raz na dobę, rano. Dawkę można zwiększać o 20 mg raz na tydzień. Maksymalna zalecana dawka wynosi 70 mg na dobę.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Elvanse jest prolekiem niewykazującym aktywności farmakologicznej. Po podaniu doustnym następuje szybkie wchłanianie lisdeksamfetaminy z przewodu pokarmowego, a następnie hydroliza do deksamfetaminy, która odpowiada za efekt farmakologiczny leku. Hydroliza zachodzi głównie w erytrocytach. Amfetaminy należą do niekatecholaminowych amin sympatykomimetycznych o działaniu pobudzającym na OUN. Nie wyjaśniono w pełni mechanizmu działania amfetaminy w leczeniu ADHD, jednak uważa się, że istotną rolę odgrywa blokada wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy w przestrzeni presynaptycznej i zwiększenie wydzielania obu monoamin do przestrzeni postsynaptycznej. Lisdeksamfetamina jest prolekiem, który nie wiąże się z miejscami receptorowymi odpowiedzialnymi za wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy in vitro.

Źródło: ChPL Elvanse

Oprócz wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Elvanse dopuszczone są do obrotu również inne opakowania tego produktu: Elvanse 28 kaps. x 30 mg, EAN: 05060147021349, Elvanse 28 kaps. x 50 mg, EAN: 05060147021356 oraz Elvanse 28 kaps. x 70 mg, EAN: 05060147021363.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2017 r. URPL, nr pozwolenia: 30 mg – 24168 50 mg – 24169 70 mg – 24170
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Elvanse jest wskazany do stosowania w kompleksowym programie leczenia zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.
Status leku sierociego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot zobowiązany jest do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania na podstawie art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dn. 06.11.2001 r.

Źródło: ChPL Elvanse

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Elvanse (Lisdexamfetamini dimesilas) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Elvanse 30 kaps., 30 mg: [redacted] • Elvanse 30 kaps., 50 mg: [redacted] • Elvanse 30 kaps., 70 mg: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> • Elvanse 30 kaps., 30 mg - [redacted] • Elvanse 30 kaps., 50 mg - [redacted] • Elvanse 30 kaps., 70 mg - [redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci w wieku powyżej 6 roku życia, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazaniem przekazanym w zleceniu przez MZ było stosowanie Elvanse w ADHD „wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci w wieku powyżej 6 roku życia, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych”.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy kryterium włączenia było spełnienie warunku „dzieci w wieku powyżej 6 lat z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD), u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem (MPH) nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych”, gdzie nie wskazano warunku kompleksowego leczenia zawierającego psychoterapię, który określony jest w zleconym wskazaniu.

Grupa limitowa

Wnioskodawca założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu leku Elvanse refundacją będzie on finansowany [redacted]

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętych poziomów odpłatności za lek.

Instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i obraz kliniczny

Zaburzenia hiperkinetyczne, deficyty uwagi i zaburzenia aktywności z hiperaktywnością lub bez – głównymi objawami są wyraźnie nadmierna aktywność (niepokój ruchowy, wiercenie się, trudności z usiedzeniem na miejscu itd.) i wyraźne zaburzenia uwagi (łatwe rozpraszanie uwagi, brak wytrwałości, szybka zmiana zajęć, niezdolność do dłuższej koncentracji), a także impulsywność (brak samokontroli, nieprzewidywalne zachowania, brak cierpliwości, ciągle przerywanie wypowiedzi innym osobom, trudności w strukturyzacji zabaw i zadań poznawczych). Zaburzenia hiperkinetyczne występują w ciągu pierwszych pięciu lat życia. Dzieci hiperkinetyczne często wykazują dodatkowe specyficzne opóźnienie rozwoju ruchowego i rozwoju mowy.

[AOTMiT OT.4311.17.2018]

Klasyfikacja

Wg klasyfikacji ICD-10:

- F90 Zaburzenia hiperkinetyczne
 - F90.0 Zaburzenia aktywności i uwagi
Deficyt uwagi:
 - Zaburzenie z deficytem uwagi
 - Zaburzenie z deficytem uwagi i nadmierną aktywnością
 - Zespół z nadmierną aktywnością [zespół nadpobudliwości ruchowej]
 - F90.1 Hiperkinetyczne zaburzenie zachowania
ADHD [zaburzenie hiperkinetyczne z towarzyszącymi zaburzeniami zachowania]
 - F90.8 Inne zaburzenia hiperkinetyczne
 - F90.9 Zaburzenie hiperkinetyczne, nieokreślone

Etiologia

Z etiologicznego punktu widzenia ADHD można klasyfikować jako zaburzenie o podłożu genetycznym i nabytym. W przypadku podłoża genetycznego powodem może być niedobór dopaminy i innych czynników idiopatycznych. Nabyta postać ADHD może mieć natomiast związek z czynnikami prenatalnymi, okołoporodowymi lub poporodowymi czynnikami etiologicznymi. Z klinicznego punktu widzenia zaburzenie składa się z dwóch kategorii objawów: nadpobudliwości psychoruchowej i zaburzeń koncentracji; obie wiążą się z niejednakową progresją, współlistniejącymi zaburzeniami, płcią i różnymi postaciami niepełnosprawności

funkcjonalnej. Szacuje się, że dziedziczność waha się 60–90%. Czynniki genetyczne mogą również wyjaśniać związek pomiędzy zespołem a współwystępującymi zaburzeniami, takimi jak zaburzenia zachowania, dysleksja i obniżony iloraz inteligencji. Zmiany w zakresie genów powodują nieprawidłowy rozwój sieci neuronalnej płatów czołowych, co prowadzi do zahamowania procesów koncentracji uwagi, zapamiętywania i zachowania.

[Krempińska 2011]

Epidemiologia

Zespół hiperkinetyczny jest najczęściej występującym u dzieci zaburzeniem poznawczym, emocjonalnym i behawioralnym. Przyjmując kryteria diagnostyczne opierające się na DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), chorobowość na świecie szacuje się na 5-12%. Częściej chorują chłopcy, z częstością występowania w populacji ogólnej około 9,2% w porównaniu do ok. 2,9% dziewcząt. U dzieci w wieku przedszkolnym najczęściej obserwuje się połączenie wzmożonej ruchliwości z problemami z koncentracją uwagi, natomiast u młodzieży dominują te ostatnie.

[Krempińska 2011]

Rokowanie

U 60% dzieci ze zdiagnozowanym zespołem hiperkinetycznym niektóre objawy utrzymują się po osiągnięciu wieku dorosłego, a ADHD stwierdza się u 4% populacji osób dorosłych.

[Krempińska 2011]

Nieleczone ADHD niesie ze sobą duże ryzyko powikłań zdrowotnych, emocjonalnych i społecznych. Wśród nich należy wymienić: urazy (w wyniku nieprzemyślanych działań, bójek, wypadków), uzależnienia (papierosy, alkohol, narkotyki), skłonność do objadania się, skutkująca otyłością, zaburzenia snu, zaburzenia depresyjne i lękowe, większe ryzyko podejmowania działań autoagresywnych i prób samobójczych.

[Miernik-Jaesche 2012]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Do dnia przekazania analizy wpłynęła 1 opinia ekspercka - dr n. med. Izabeli Łuckiej, konsultant wojewódzkiej w dz. psychiatrii dzieci i młodzieży.

Ekspert wskazał, że „częstość ADHD wśród dzieci w wieku 7-13 lat oceniana jest na 3-5% z przewagą występowania u chłopców”. Jednocześnie określił występowanie tego zespołu u 3-12% osób w wieku 18 lat lub poniżej. Na pytanie o odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, udzieliła odpowiedzi: „nie mam takich danych - szacuję na bazie osobistych doświadczeń klinicznych, że u około 20% dzieci z ADHD występują na tyle istotne klinicznie objawy uboczne lub brak jest pożądanych efektów farmakoterapii, ze wymagają stosowania innych, niż podstawowe w tym schorzeniu, leków”.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- NICE (The National Institute for Health and Care Excellence), <http://www.nice.org.uk/guidance>
- Australia – NHMRC (National Health and Medical Research Council), <http://www.nhmrc.gov.au/>
- Nowa Zelandia - New Zealand Guidelines Group, <http://www.health.govt.nz/>
- Szkocja - SIGN (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network), <http://www.sign.ac.uk/>
- Strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych, m.in.: Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (<http://www.psychiatria.org.pl/>), European Psychiatric Association (<https://www.europsy.net/>), American Psychiatric Association (<https://www.psychiatry.org/>), American Academy of Pediatrics (<https://www.aap.org/en-us/Pages/Default.aspx>), Canadian ADHD Resource Alliance (<https://www.caddra.ca/>), British Association for Psychopharmacology (<https://www.bap.org.uk/guidelines>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.04.2019 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne diagnostyki i leczenia ADHD</p> <p>Najnowsze wytyczne NICE obejmują zalecenia dotyczące kompleksowego leczenia ADHD.</p> <p>W części dotyczącej dzieci powyżej 5 r.ż. i młodzieży wskazano na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wsparcie w postaci wizyt (sesji) informacyjnych, uwzględniających uzgodnienie strategii postępowania dla rodziców i opiekunów dzieci i młodzieży z ADHD, - leczenie farmakologiczne należy rozważyć wyłącznie gdy: u pacjentów, u których wprowadzono modyfikacje w obrębie ich środowiska (wprowadzenie przerw między poszczególnymi obowiązkami; zmiana oświetlenia, otoczenia dźwięków/słuchawki/ muzyka itd.), ale u których objawy nadal powodują znaczne osłabienie w co najmniej jednej domenie (biorąc pod uwagę następujące obszary: umiejętności/kompetencje społeczne z rówieśnikami; rozwiązywanie problemów; samokontrola; umiejętność aktywnego słuchania; trudności emocjonalne/wyrażanie uczuć); omówiono z pacjentem i rodzicami/opiekunami problem zdrowotny i strategię leczenia, oraz przeprowadzono wstępne badanie dot. zdrowia psychicznego i fizycznego. - należy rozważyć włączenie terapii poznawczo-behawioralnej u młodych osób z ADHD, u których zastosowano leczenie farmakologiczne, ale u których objawy nadal powodują znaczne osłabienie w co najmniej jednej domenie (patrz wyżej). <p>W ramach leczenia farmakologicznego jako dostępne opcje wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MPH (krótko lub długodziałający) jako 1. linię leczenia - LDX u pacjentów po nieskuteczności leczenia (w zakresie zmniejszenia objawów ADHD) metylofenidatem (po 6 tygodniach leczenia, przy zastosowaniu odpowiedniej dawki) - dekstroamfetamina, w przypadku pacjentów, którzy odnoszą korzyści z leczenia LDX w zakresie zmniejszania objawów ADHD, ale nie jest dalej tolerowana; - ATX lub guanfacyna w przypadku nietolerancji MPH lub LDX, lub po nieskuteczności leczenia MPH lub LDX (6 tygodniowe leczenie), po rozważeniu alternatywnych technologii i odpowiednich dawek. <p><u>Siła zaleceń:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>
<p>CPS 2018 (Kanada)</p>	<p>Wytyczne leczenia ADHD u dzieci i młodzieży</p> <p>Rekomendowane jest rozpoczęcie leczenia lekami stymulującymi z grupy MPH lub dekstroamfetaminy. Powinna się odbyć zmiana na inną formułę w tej samej podklasie lub pomiędzy podklasami zanim pacjent będzie rozpatrywany jako nie odpowiadający na leczenie lub nie tolerujący leczenia stymulantami.</p> <p>Stymulanty o przedłużonym uwalnianiu w połączeniu z interwencjami nefarmakologicznymi są rekomendowane jako I linia leczenia u większości dzieci z ADHD.</p> <p>W II linii leczenia ADHD rekomendowane są leki niestymulujące (np. ATX, guanfacyna, klonidyna), kiedy leki stymulujące są przeciwwskazane, nieskuteczne lub nietolerowane.</p> <p>LDX wymieniany jest w grupie leków stymulujących amfetaminy/dekstroamfetaminy.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> Podano informację, że zalecenia dotyczące leczenia opierają się na aktualnych wytycznych, dowodach z literatury i konsensusie ekspertów.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>

<p>BAP 2014 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne leczenia farmakologicznego ADHD</u></p> <p>W przypadku dzieci z ciężkim ADHD (zdiagnozowane zaburzenia hiperkinetyczne) zaleca się farmakoterapię. Ponadto dzieci z umiarkowanym ADHD, które nie zareagowały na działania z zakresu psychoedukacji, powinny otrzymać leczenie farmakologiczne. (poziom rekomendacji A)</p> <p>Leczeniem z wyboru u dzieci z ciężkim lub umiarkowanym ADHD niereagującym na leczenie psychologiczne jest leczenie psychostymulantami [metylofenidat, deksamfetamina] (poziom rekomendacji A)</p> <p>Zamiast psychostymulantów można zastosować atomoksetynę w przypadku ryzyka niewłaściwego stosowania psychostymulantów przez dzieci lub dorosłych wspierających dziecko (poziom rekomendacji: S)</p> <p>Interwencje psychologiczne powinny być dostępne dla wszystkich dzieci z ADHD. Powinny być dostosowane do potrzeb dziecka i nie zależeć od lokalnej dostępności usług (poziom rekomendacji: S)</p> <p>Nauczyciele powinni otrzymywać oparte na dowodach naukowych informacje o ADHD (poziom rekomendacji: S)</p> <p>Podczas projektowania interwencji psychologicznej w ADHD (poziom rekomendacji: S) należy uwzględnić preferencje pacjentów i rodziców.</p> <p>Należy dołożyć wszelkich starań, aby ułatwić przejście z okresu dojrzewania do dorosłości. Powinno to obejmować edukację rodziców oraz dzieci (poziom rekomendacji: S)</p> <p>Wytyczne <u>nie wymieniają LDX</u> w rekomendacjach.</p> <p>Autorzy wytycznych opisują, że LDX wykazał w badaniach skuteczność zarówno w terapii dzieci jak i dorosłych w leczeniu ADHD, oraz że LDX stanowi alternatywę leczenia deksamfetaminą, gdyż ma bardzo niski potencjał uzależnienia.</p> <p><i>Sila rekomendacji:</i></p> <p>Zalecenia oceniane są w kategorii od A do D zgodnie z wiarygodnością dowodów naukowych. (kategoria A: dowody na podstawie metaanaliz badań RCT lub pojedynczych badań RCT). Kategoria S stanowi standard opieki, który opisuje konsensus oparty na standardach dobrej praktyki klinicznej, a nie na dowodach naukowych.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Opisano potencjalne konflikty interesów autorów</p>
<p>CADDR 2011 (Kanada)</p>	<p><u>Kanadyjskie wytyczne praktyki klinicznej w ADHD</u></p> <p>LDX, sole amfetaminy, MPH są <u>wymieniane w 1. linii</u> leczenia u dzieci i młodzieży, jako preparat długo działający . W 2. linii wymieniana jest ATX, guanfacyna, dekstroamfetamina i MPH.</p> <p><i>Sila zaleceń:</i> EB – w oparciu o dowody, CD – w oparciu o konsensus ekspertów.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Opisano deklaracje interesów autorów.</p>
<p>PTP 2010 (Polska)</p>	<p><u>Opublikowany na portalu PTP stanowisko dot. leczenia ADHD i zaburzenia hiperkinetycznego</u></p> <p>Kompleksowe leczenie obejmuje psychoedukację, psychoterapię behawioralną, terapię dziecka (np., trening umiejętności społecznych) oraz farmakoterapię.</p> <p>Farmakoterapia:</p> <p>W przypadkach dzieci z ADHD bez diagnozy zaburzenia hiperkinetycznego i diagnoz współchorobowych będących powikłaniem zespołu nadpobudliwości, psychoedukacja , poradnictwo i elementy terapii behawioralnej (ewentualnie połączone z terapią dziecka) winny zawsze poprzedzać leczenie farmakologiczne. W przypadku dzieci z diagnozą zaburzenia hiperkinetycznego, z ciężkimi uporczywymi zaburzeniami funkcjonowania bądź z diagnozami dodatkowymi będącymi powikłaniami ADHD (np. zaburzenia zachowania, zespoły depresyjne) farmakoterapia powinna być wdrożona od początku leczenia. Farmakoterapia powinna być zawsze poprzedzona psychoedukacją, a w przebiegu dalszego leczenia dołącza się oddziaływanie psychoterapeutyczne.</p> <p>Wytyczne nie wymieniają żadnych leków.</p> <p><i>Sila zaleceń:</i> brak informacji.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> brak informacji.</p>
<p>SIGN 2009 (Szkocja)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia ADHD u dzieci i młodych ludzi</u></p> <p>ATX jest rekomendowana w leczeniu głównych objawów ADHD u dzieci u których leczenie psychostymulantem jest nietolerowane, jest nieskuteczne lub nieodpowiednie (Poziom rekomendacji: A)</p> <p>Wytyczne opisują, że LDX w badaniu III fazy wykazał lepszą efektywność od placebo i podobne profil działań niepożądanych do deksamfetaminy. (1++)</p> <p><i>Sila zaleceń:</i> A – na podstawie przynajmniej jednej meta-analzy, przeglądu systematycznego lub RCT ocenianego na 1++, bezpośrednio odnoszące się do docelowej populacji, lub na podstawie dowodów 1+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników</p> <p>Poziom dowodów: 1++ wysokiej jakości meta-analzy, przeglądy systematyczne badań RCT lub RCT w bardzo niskim ryzykiem błędu</p> <p>1+ dobrze przeprowadzone meta-analzy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Autorzy składali deklaracje interesów, udostępniane na prośbę.</p>
<p>RACP 2009 (Australia)</p>	<p><u>Australijskie wytyczne dla ADHD</u></p> <p>Należy rozważyć użycie ATX u dzieci i młodzieży u których nie było odpowiedzi na leczenie lub nie tolerowały, lub u których jest przeciwwskazane leczenie stymulantami. (Stopień rekomendacji: B)</p> <p>Wytyczne <u>nie wymieniają LDX</u> w rekomendacjach.</p> <p><i>Sila zaleceń:</i> Stopień rekomendacji: B, w większości przypadków dowody są odpowiednie dla praktyki klinicznej</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> W załączniku opisano szczegółowo konflikty interesów autorów.</p>

W wyniku wyszukiwania włączono 8 dokumentów opisujących wytyczne leczenia ADHD u dzieci i młodzieży: NICE 2018 (*National Institute for Health and Care Excellence*), CPS 2018 (*Canadian Pediatrics Society*), BAP 2014 (*The British Association for Psychopharmacology*), AAP 2011 (*American Academy of Pediatrics*), CADDRA 2011 (*Canadian ADHD Resource Alliance*), Stanowisko PTP 2010 (*Polskie Towarzystwo Psychiatryczne*), SIGN 2009 (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), RACP 2009 (*The Royal Australasian College of Physicians*).

W wytycznych NICE 2018 jest opisane użycie LDX u pacjentów po nieskuteczności leczenia (w zakresie zmniejszenia objawów ADHD) metylofenidatem (po 6 tygodniach leczenia, przy zastosowaniu odpowiedniej dawki).

LDX w ramach terapii w I linii leczenia wymieniany jest w wytycznych CADDRA 2011 oraz CPS 2018 (zaliczany do grupy deksroamfetamin zalecanych w tej linii).

Wytyczne AAP 2018, SIGN 2009, RACP 2009 i BAP 2014 nie wymieniają w rekomendacjach LDX w leczeniu dzieci po niepowodzeniu leczenia MPH. W publikacji AAP 2018 wymieniają LDX jako jeden z leków z niskim ryzykiem uzależnienia możliwych do stosowania u dzieci, w SIGN 2009 opisano, że LDX w badaniu III fazy wykazał lepszą efektywność od placebo i podobne profil działań niepożądanych do deksamfetaminy, natomiast w BAP 2014 autorzy zaznaczają, że LDX wykazał w badaniach skuteczność zarówno w terapii dzieci jak i dorosłych w leczeniu ADHD, oraz że stanowi alternatywę leczenia deksamfetaminą, gdyż ma bardzo niski potencjał uzależniania.

Stanowisko PTP 2010 nie wymienia konkretnych leków w ramach farmakoterapii, zaznaczone jest że leczenie ADHD powinno być kompleksowe.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania AWA otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Dr n. med. Izabela Łucka Konsultant Wojewódzka w dz. psychiatrii dzieci i młodzieży
Interwencje stosowane obecnie	Leczenie multimodalne. Podstawowy lek – metylofenidat.
Interwencje, które mogą zostać zastąpione	-
Interwencje najtańsze	Nie wskazano konkretnej interwencji
Interwencje najskuteczniejsze	Leki psychostymulujące
Interwencje zalecane przez wytyczne	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 19), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są (leki refundowane dostępne w aptece na receptę):

- metylofenidat – we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia
- atomoksetyna – we wskazaniu: nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette'a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 roku życia oraz u młodzieży.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	WDS [zł]
185.1, Leki psychoanaleptyczne - atomoksetyna						
Strattera, kaps. twarde, 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990568574	287,88	302,27	80,58	236,95
Strattera, kaps. twarde, 10 mg	7 szt. (1 blist.po 7 szt.)	05909990568550	71,97	75,57	20,15	63,90
Strattera, kaps. twarde, 18 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990568642	287,88	302,27	145,05	175,72
Strattera, kaps. twarde, 18 mg	7 szt. (1 blist.po 7 szt.)	05909990568628	71,97	75,57	36,26	50,11
Strattera, kaps. twarde, 25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990568680	287,88	302,27	201,46	121,23
Strattera, kaps. twarde, 25 mg	7 szt. (1 blist.po 7 szt.)	05909990568666	71,97	75,57	50,36	37,63
Strattera, kaps. twarde, 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990568727	287,88	302,27	322,33	3,20
Strattera, kaps. twarde, 40 mg	7 szt. (1 blist.po 7 szt.)	05909990568703	71,97	75,57	80,58	10,25
185.0, Leki psychoanaleptyczne - metylofenidat						
Concerta, tabl. o przedł. uwaln., 18 mg	1 but.po 30 szt.	05909990655021	47,95	50,35	54,73	8,17
Concerta, tabl. o przedł. uwaln., 36 mg	1 but.po 30 szt.	05909990655038	97,20	102,06	109,46	9,79
Medikinet 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990652198	20,52	21,55	28,09	3,20
Medikinet 20 mg, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990652204	28,08	29,48	39,37	3,20
Medikinet 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990652181	10,80	11,34	15,20	3,53
Medikinet CR 10 mg, kaps. o zmodyfik. uwalnianiu, twarde, 10 mg	30 szt.	05909990652235	32,40	34,02	30,41	13,35
Medikinet CR 20 mg, kaps. o zmodyfik. uwalnianiu, twarde, 20 mg	30 szt.	05909990652242	64,80	68,04	60,81	20,32
Medikinet CR 30 mg, kaps. o zmodyfik. uwalnianiu, twarde, 30 mg	30 szt.	05909990652259	78,30	82,22	91,22	6,74
Medikinet CR 40 mg, kaps. o zmodyfik. uwalnianiu, twarde, 40 mg	30 szt.	05909990652266	102,60	107,73	121,62	4,27

Wszystkie ww. leki wydawane są na rycaft.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Elvanse we wnioskowanym wskazaniu wskazał atomoksetynę. W celu poszerzenia oceny efektywności klinicznej wnioskodawca wskazuje dodatkowo placebo jako komparator.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
atomoksetyna	Uwzględniając wskazania rejestracyjne lisdexamfetaminy dimezylanu (niepowodzenie wcześniejszego leczenia metylofenidatem) jako komparator dla ocenianej interwencji należy wskazać atomoksetynę (leczenie objęte refundacją m.in. po niepowodzeniu terapii lekami psychostymulującymi – metylofenidatem w warunkach polskich)	Wybór komparatora poprawny
placebo	Dodatkowy komparator, w celu poszerzenia oceny efektywności klinicznej	Wybór komparatora poprawny

Biorąc pod uwagę charakter wytycznych klinicznych, wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Elvanse, oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, wybór komparatora można uznać za zasadny.

Komparatory przyjęte dla AKL, AE i AWB są spójne.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem przeglądu systematycznego wnioskodawcy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania lisdexamfetaminy dimezylanu (*Elvanse*) w kompleksowym programie leczenia zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem (MPH) nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci w wieku powyżej 6 lat z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD), u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem (MPH) nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli chorzy (18 lat i więcej) i dzieci poniżej 6 rż Badania eksperymentalne: chorzy wcześniej nieleczeni lub odpowiadający na stosowane leczenie oraz populacja mieszana (chorzy leczeni/nieleczeni). Dopuszczono analizy <i>post-hoc</i> dla takich badań, pod warunkiem przedstawienia wyników w populacji chorych wcześniej leczonych MPH Badania w rzeczywistej praktyce klinicznej: chorzy wcześniej nieleczeni lub odpowiadający na stosowane leczenie, dopuszczano populacje mieszane, w których większość chorych otrzymywała wcześniejsze leczenie 	brak uwag
Interwencja	Lisdexamfetamina dimezylanu (LDX), w postaci i dawkowaniu wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<ul style="list-style-type: none"> Terapia skojarzona LDX z innym lekiem stosowanym w leczeniu ADHD Ocena ogólna grupy leków stymulujących bez wyróżnienia LDX 	W kryteriach nie uwzględniono opisanego we wnioskowanym wskazaniu zawężenia populacji, tj. „wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia”. Wnioskodawca udzielił wyjaśnień w tej kwestii w ramach uzupełnienia analiz.
Komparatory	Atomoksetyna (ATX) w postaci i dawkowaniu wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, placebo (PBO) – dodatkowo, celem poszerzenia oceny klinicznej	<ul style="list-style-type: none"> W badaniach bez randomizacji, w tym dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej nie wymagano obecności grupy kontrolnej 	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź istotna klinicznie w skali CGI-I; • czas do wystąpienia odpowiedzi istotnej klinicznie; • odpowiedź na leczenie w skali ADHD-RS-IV; • zmiana punktacji skali ADHD-RS-IV; • utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie; • remisja objawów wg skali CGI-S; • zmiana kategorii ciężkości objawów w skali CGI-S; • jakość życia i ograniczenie funkcjonowania chorego; • ocena przez rodziców objawów choroby i wpływu na aktywności codzienne i szkolne, interakcje rodzinne i społeczne; • ryzyko przerwania leczenia i stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (adherence); • bezpieczeństwo, zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla leków psychostym., w tym bezpieczeństwo kardiologiczne, a także wpływ na rozwój fizyczny i dojrzewanie płciowe, funkcje poznawcze i ocenę psychiatr. 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena farmakokinetyczna • analizy techniczne i modele predykcyjne wiążące odpowiedź na leczenie z czynnikami wyjściowymi • walidacja nowych testów oceniających funkcjonowanie chorych z ADHD • punkty końcowe związane z oceną zmian fizykalnych tkanki nerwowej u chorych poddanych terapii 	brak uwag
Typ badań	Badania RCT, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania prowadzone w warunkach zbliżonych do rzeczywistej praktyki klinicznej	<ul style="list-style-type: none"> • badania nie spełniające warunków określonych powyżej • próby nie ukierunkowane na ocenę skuteczności klinicznej bądź bezpieczeństwa terapii • badania oceniające jedynie farmakokinetykę • opracowania wtórne lub publikacje prezentujące analizy zagregowanych danych z kilku badań 	brak uwag
Inne kryteria	-	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Cochrane Library, Embase, Medline (przez Pubmed). Podany przedział czas objęty wyszukiwaniem: do 31 października 2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Pubmed i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i wnioskowanego wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 27.03.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 15 publikacji oceniających:

Skuteczność kliniczną lisdexsamfetaminy:

- badanie *SDP489-317* – randomizowane badanie kliniczne LDX vs ATX (publikacje: *Dittmann 2013*, *Dittmann 2014* oraz *Nagy 2016*)
- badanie *SPD489-404* – długookresowe badanie jednoramienne (publikacje: *Coghill 2017*, *Coghill 2018* oraz *Banaschewski 2018*)
- 3 analizy *post-hoc* - *Jain 2011*, *Jain 2013* oraz *Coghill 2014* – ocena w podgrupach z badań RCT oraz badania jednoramiennego,

Skuteczność praktyczną lisdeksamfetaminy:

- 3 publikacje *Setyawan 2013*, *Setyawan 2013a* oraz *Setyawan 2013b* – retrospektywna analiza subpopulacji na podstawie bazy danych realizowanych świadczeń;
- 1 publikację *Antonucci 2010* – prospektywne badanie ankietowe w dużej grupie chorych (11576 chorych), zaprojektowane w sposób niepozwalający na porównanie różnych rodzajów leczenia

oraz w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa:

- 1 publikację *Hansen 2015* – retrospektywne badanie kohortowe,
- 1 publikację *Wigal 2010* jednoramienna analiza *post-hoc*.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie SDP489-317* (Źródło finansowania: Shire)		
<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe, - randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - dwuramienne, - hipoteza: <i>non-inferiority</i>, - okres obserwacji: 9 tyg., - interwencja: <p>Grupa LDX: lisdeksamfetamina w kapsułkach 30, 50 lub 70 mg</p> <p>Grupa ATX: atomoksetyna w kapsułkach 10, 18, 25, 40 i 60 mg, (zależnie od masy ciała)</p> <ul style="list-style-type: none"> - inne: Ogółem ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (z ang. <i>full analysis set</i>), czyli wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisaną leków, chyba, że w poszczególnych publikacjach prezentujących wyniki zaznaczono inaczej. Z racji tego, że 1 chory został przydzielony do grupy ATX, ale z powodu błędu w wydawaniu leków otrzymał LDX, zgodnie z zasadą ITT został w analizie FAS uwzględniony w grupie ATX 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety i mężczyźni, wiek 6-17 lat • pierwotne rozpoznanie: ADHD wg kryteriów ADHD-RS-IV o co najmniej umiarkowanym stopniu ciężkości (≥ 28 punktów) • niewystarczająca odpowiedź na wcześniejszą terapię MPH, definiowaną jako ≥ 1 z kryteriów (dopuszczano także inne): obecność objawów resztkowych ADHD, nieadekwatny czas działania, zmienna kontrola objawów • możliwość osiągnięcia korzyści klinicznej z leczenia innego niż MPH (na podstawie oceny badacza) • rozwój intelektualny odpowiedni dla wieku • wartości ciśnienia tętniczego krwi w zakresie 95 percentyla dla wieku, płci i wzrostu • u pacjentek w wieku rozrodczym ujemny wynik moczowego testu ciążyowego na początku badania oraz stosowanie metod antykoncepcyjnych wymaganych w protokole • osoby zdolne do połknięcia kapsułek <p><u>Liczba pacjentów (poddanych randomizacji):</u></p> <p>Grupa LDX: 133 (128 otrzymało co najmniej jedną dawkę leku)</p> <p>Grupa ATX: 134 (134 otrzymało co najmniej jedną dawkę leku)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do 1. odpowiedzi istotnej klinicznie wg skali CGI-I (Odpowiedź klinicznie istotna zdefiniowana jako uzyskanie wyniku CGI-I 1 lub 2 punkty - bardzo duża lub duża poprawa) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną wg skali CGI-I • odsetek chorych z poprawą o ≥ 1 kategorię wg skali CGI-S • odsetek chorych z remisją wg skali CGI-S • zmiany w zakresie skali ADHD-RS-IV (Za odpowiedź kliniczną uznaje się zmniejszenie łącznego wyniku ADHD-RS-IV o $\geq 30\%$ od wartości początkowych) • odsetek chorych z utrzymującymi się poszczególnymi rodzajami odpowiedzi na leczenie • zmiany w ograniczeniu funkcjonowania chorego na podstawie skali WFIRS-P • bezpieczeństwo
<p>* Badanie zostało opisane w 3 publikacjach – głównej Dittmann 2013, w której przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, a także w Dittmann 2014, zawierającej bardziej szczegółowe informacje na temat odpowiedzi pacjentów na leczenie i analizowano jej utrzymywanie się, oraz Nagy 2016, opisującej ocenę pogorszenia stanu funkcjonalnego pacjenta, z wykorzystaniem skali WFIRS-P</p> <p><u>Skale użyte w badaniu:</u></p> <p>CGI-I - Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – ogólnej oceny poprawy klinicznej (ang. <i>Clinical Global Impression – Improvement Scale</i>) komponenta mierząca odpowiedź na terapię - oceny w skali CGI dokonuje lekarz, „1” oznacza bardzo dużą poprawę, „7” oznacza bardzo duże pogorszenie.</p> <p>CGI-S - Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – ogólnej oceny ciężkości choroby (ang. <i>Clinical Global Impression – Severity Scale</i>) - oceny w skali CGI dokonuje lekarz, „1” oznacza pacjenta normalnego, który nie jest chory, „7” – pacjent należy do grupy najcięższych chorych pacjentów</p> <p>ADHD-RS-IV - służy do oceny aktualnych objawów choroby której dokonuje rodzic lub nauczyciel. Składa się z 18 pytań służących do oceny zachowania dziecka w czasie poprzednich 6 miesięcy w 4-stopniowej skali Likerta: od 0 do 3 punktów, gdzie: 0 = brak (nigdy lub rzadko), 3 = ciężkie nasilenie (bardzo często). Całkowity wynik jest sumą wyniku wszystkich 18 pytań, przyjmuje całkowity wynik od 0 do 54. Wyróżnia się dwie podskale: oceniająca Nieuwagę i Nadpobudliwość-Impulsywność. Zmniejszenie wyniku oznacza poprawę.</p> <p>WFIRS-P - (ang. <i>Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report</i>) ocenia 50 punktów, zgrupowanych w 6 domen analizujących funkcjonowanie w rodzinie i w szkole, aktywność społeczną, działania ryzykowne, umiejętności życiowe oraz samoświadomość dziecka. Wyższa punktacja w tej skali oznacza cięższe pogorszenie funkcjonowania pacjenta</p>		

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 20.8.1 (tabela 91, na str. 207-210) AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 20.8 (tabele 92-95, na str. 211-220) AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego klinicznego badań randomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.

Ocena ryzyka błędu systematycznego we włączonych do analizy badaniach przeprowadzona przez wnioskodawcę i analityków Agencji nie wykazała różnic. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego we włączonym badaniu.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego włączonych badań wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy oraz według analityka Agencji

Badanie	Rodzaj błędu						
	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane nt. efektów	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
SDP489-317	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niejasne	niskie ryzyko

Ocena ryzyka błędu systematycznego dla pozostałych badań przedstawione są w AKL wnioskodawcy na str. 211-219.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Do raportu włączono tylko 1 badanie RCT porównujące LDX z ATX – badanie *SPD489-317*, które miało stosunkowo krótki okres obserwacji (9 tyg.), co może stanowić potencjalne ograniczenie. Należy jednak zaznaczyć, że 9-tygodniowy okres obserwacji był wystarczająco długi do oceny pierwszorzędnego punktu końcowego – czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie, ocenianej za pomocą skali CGI-I. W badaniu tym wykazano, że w trakcie terapii LDX pierwsza odpowiedź klinicznie istotna wystąpiła po znamienne krótszym okresie niż w przypadku leczenia ATX, mediany wyniosły odpowiednio 12 dni vs 21 dni. Ponadto autorzy badania *SPD489-317* zaznaczyli, że okres dostosowywania dawki leku był wystarczający i zgodny z aktualnymi wytycznymi i praktyką kliniczną. Co więcej utrzymanie skuteczności klinicznej LDX w długim okresie leczenia (2 lata) potwierdzono w badaniu *SPD489-404*;
- Badanie *SPD489-404*, aktualnie najdłuższa próba kliniczna IV fazy, oceniająca 2 lata stosowania LDX u dzieci i nastolatków chorych na ADHD w ramach otwartej oceny porejestacyjnej jest badaniem bez randomizacji, zaślepienia i grupy kontrolnej. Mimo tego jest to badanie o wysokiej jakości klinicznej – ocenia dużą liczebność populacji z wielu ośrodków europejskich (w tym z Polski), w długim okresie obserwacji (2 lata), obejmując szeroką analizę bezpieczeństwa;
- Z uwagi na małą liczbę dostępnych badań eksperymentalnych oceniających LDX w populacji docelowej, przedstawiono również wyniki analiz *post-hoc* z badań eksperymentalnych, dla których w głównych publikacjach nie wyróżniono grupy chorych po niepowodzeniu leczenia MPH. Analizy te z założenia cechują się niższą wiarygodnością, gdyż nie były zaplanowane w ramach protokołu badania i nie ma pewności, że wykażą efekt z odpowiednią mocą statystyczną, a także najczęściej dotyczą grupy liczbowo mniejszej niż cała populacja badania. W niniejszym opracowaniu analizy *post-hoc* zostały opisane celem poszerzenia oceny głównej, i mają charakter orientacyjny, niemniej jednak wskazują na podobny kierunek efektu, co analizy zaplanowane w populacji dzieci po niepowodzeniu MPH.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wskazaniem przekazanym w zleceniu przez MZ było stosowanie Elvanse w ADHD „wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci w wieku powyżej 6 roku życia, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych”. W opisie badania analitycy nie odnaleźli informacji o tym, czy włączeni pacjenci byli jednocześnie poddawani psychoterapii.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- W badaniach uwzględnionych w poszerzonej ocenie klinicznej nie zawsze podawano, że chorzy mieli niepowodzenie wcześniejszej terapii MPH – raczej, w większości tych badań opisano populację chorych wcześniej leczonych (wyjątek stanowi badanie Hansen 2015, gdzie przedstawiono wyniki dla chorych po niepowodzeniu MPH). Założono jednak, że taka populacja w większości przypadków będzie obejmowała chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, gdyż w analizowanych próbach skuteczne leczenie ADHD nie było przerywane, a w kryteriach wykluczenia przeważnie zamieszczano informację, że wykluczano chorych odpowiadających na prowadzoną terapię. Biorąc pod uwagę duży odsetek chorych otrzymujących wcześniej MPH, można założyć że większość populacji przedstawionych w dodatkowych analizach obejmowała chorych po niepowodzeniu MPH;
- Spośród uczestników badania SPD489-404, 86% pacjentów było wcześniej leczonych z powodu ADHD i miało niepowodzenie tego leczenia (w kryteriach selekcji zaznaczono, że wykluczano chorych, u których aktualnie stosowane leczenie ADHD umożliwiało skuteczną kontrolę objawów przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa); w badaniu uczestniczyli także chorzy uczestniczący we wcześniejszych badaniach dla LDX, w tym także w próbie SPD489-317 (po nieskuteczności MPH);
- W badaniach uwzględnionych w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa raportowano rzadko (dane dostępne tylko w analizie post-hoc Wigal 2010 oraz retrospektywnym badaniu Hansen 2015); nie odnaleziono zwłaszcza szczegółowej oceny bezpieczeństwa w dużej populacji chorych wcześniej leczonych, ocenianej prospektywnie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (próba Hansen 2015 obejmowała jedynie 43 chorych, a jej autorzy zwrócili uwagę na możliwe zaburzenie wyników, wynikające z braku okresu wymywania wcześniej zastosowanego leczenia, ale zaznaczyli, że wpływ ten jest raczej minimalny z uwagi na krótki okres półtrwania MPH i ATX); w badaniu ankietowym obejmującym kilkanaście tysięcy osób (Antonucci 2010), tolerancja leku była oceniana jako dobra.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W dokumencie AWMSG 2013 opisano, że według wytycznych i przeglądów klinicznych okres po którym pacjencie reagują na leczenie atomoksetyną może wynosić 4.-8. tygodni, a ponieważ w badaniu przez pierwszy 4-tygodniowy okres dopasowywano dawki i później nie było możliwości jej zmiany (okres podtrzymywania dawki), mogło to stworzyć warunki faworyzujące LDX.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy skuteczności klinicznej Wnioskodawcy. Przedstawiono wyniki porównujące LDX z komparatorem – atomoksetyną. Nie prezentowano natomiast wyników badań jednoramiennych, badań porównujących LDX z placebo i analiz post-hoc. Wyniki dla tych badań znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziałach 6, 7 i 9.

Pełne wyniki są dostępne w AKL wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania. Wyniki, dla których wnioskodawca wskazał istotną różnicę pomiędzy grupami, zapisano pogrubioną czcionką.

Skuteczność kliniczna (LDX vs ATX)

Ocena czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie w skali CGI-I

Głównym punktem końcowym badania SPD489-317 była ocena czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie, definiowanej jako osiągnięcie punktacji 1 lub 2 w skali CGI-I. Mediana czasu do stwierdzenia pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie była istotnie krótsza w grupie leczonej LDX w porównaniu do leczenia ATX (o 9 dni (43%) odpowiednio 12 vs 21 dni, $p = 0,001$).

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi klinicznej, LDX vs ATX (badanie SPD489-317, Dittman 2013)

Punkt końcowy	Mediana (95% CI) [dni]		p
	LDX (N=126)	ATX (N=132)	
Czas do wystąpienia 1. odpowiedzi klinicznej	12,0 (8,0; 23,0)	21,0 (15,0; 23,0)	p=0,001

Odsetek chorych z odpowiedzią istotną klinicznie w skali CGI-I

W 9-tygodniowym okresie obserwacji istotnie więcej pacjentów z grupy LDX w porównaniu do grupy ATX uzyskało odpowiedź istotną klinicznie, odpowiednio 81,7% vs 63,6%, RB = 1,28 (95%CI: 1,10; 1,50), NNT = 6 (95%CI: 4; 14), p = 0,0013.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności – liczba i odsetek chorych z odpowiedzią istotną klinicznie skali CGI-I po 9 tyg., LDX vs ATX (badanie SPD489-317, Dittman 2013)

Punkt końcowy	LDX (N=126) n (%)	ATX (N=132) n (%)	RB (95%CI), p*	RD (95%CI), p*
Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną	103 (81,7%) [95% CI: 75,0%; 88,5%]	84 (63,6%) [95% CI: 55,4%; 71,8%]	1,28 (1,10; 1,50) p=0,0013; p=0,001^	0,18 (0,07; 0,29) NNT=6 (4; 14); p=0,0008

* w tabeli 15 AKL wnioskodawcy, nie opisano znaczenia odnośnika, na podstawie kolejnych tabel analizy skuteczności przypuszczalnie powinno brzmieć „obliczono na podstawie dostępnych danych”
^ wartość podana w publikacji Dittmann 2013
CGI-I - Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – ogólnej oceny poprawy klinicznej (ang. *Clinical Global Impression – Improvement Scale*) komponenta mierząca odpowiedź na terapię - oceny w skali CGI dokonuje lekarz, „1” oznacza bardzo dużą poprawę, „7” oznacza bardzo duże pogorszenie.

Dodatkowo wnioskodawca podaje informację, iż podobne istotne różnice między interwencjami odnotowano dla wszystkich pozostałych wizyt kontrolnych wypadających między 1. a 8. tygodniem próby (p < 0,01).

Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie na podstawie skali ADHD-RS-IV

W badaniu SPD489-317 przedstawiono również informacje na temat odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie, zdefiniowaną jako uzyskanie co najmniej 25%, 30% i 50% redukcji punktacji skali ADHD-RS-IV, oceniającej nasilenie objawów choroby. Wszystkie wyróżnione kryteria redukcji nasilenia objawów występowały znamienne częściej podczas terapii LDX w porównaniu do leczenia ATX.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie na podstawie skali ADHD-RS-IV, LDX vs ATX (badanie SPD489-317, Dittman 2014)

Punkt końcowy	LDX (N=127^) n (%)	ATX (N=135^) n (%)	RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
≥ 25% redukcja	115* (90,5%) (95% CI: 85,4%; 95,6%)	104* (76,7%) (95% CI: 65,3%; 80,8%)	1,18 (1,06; 1,31) p=0,0033; p < 0,05^^	0,14 (0,05; 0,22) NNT=8 (5; 21); p=0,0024
≥ 30% redukcja	112* (88,1%) (95% CI: 82,4%; 93,7%)	99* (73,7%) (95% CI: 66,2%; 81,2%)	1,20 (1,07; 1,36) p=0,0026; p < 0,05^^	0,15 (0,06; 0,24) NNT=7 (5; 19); p=0,0018
≥ 50% redukcja	93* (73,0%) (95% CI: 65,3%; 80,8%)	68* (50,4%) (95% CI: 41,9%; 58,9%)	1,45 (1,19; 1,77) p=0,0002; p < 0,05^^	0,23 (0,11; 0,34) NNT=5 (3; 9); p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ analiza w populacji FAS, zgodnie z opisem z publikacji Dittmann 2014;

^^ wartość podana w publikacji Dittmann 2014.

ADHD-RS-IV - służy do oceny aktualnych objawów choroby której dokonuje rodzic lub nauczyciel. Składa się z 18 pytań służących do oceny zachowania dziecka w czasie poprzednich 6 miesięcy w 4-stopniowej skali Likerta: od 0 do 3 punktów, gdzie: 0 = brak (nigdy lub rzadko), 3 = ciężkie nasilenie (bardzo często). Całkowity wynik jest sumą wyniku wszystkich 18 pytań, przyjmuje całkowity wynik od 0 do 54. Wyróżnia się dwie podskale: oceniająca Nieuwagę i Nadpobudliwość-Impulsywność. Zmniejszenie wyniku oznacza poprawę.

Zmiana punktacji skali ADHD-RS-IV

Na ostatniej, 9. wizycie kontrolnej redukcja natężenia objawów schorzenia była istotnie większa w grupie pacjentów leczonych LDX w odniesieniu do chorych, którzy otrzymywali ATX, zarówno w punktacji całkowitej jak i w punktacji podskal oceniających nieuwagę oraz nadpobudliwość-impulsywność.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – Zmiana punktacji skali ADHD-RS-IV, LDX vs ATX (badanie SPD489-317, Dittman 2013)

Punkt końcowy	LDX (N=126)		ATX (N=133)		MD (95% CI), p^
	w.k. (SD)	zmiana (SD)	w.k. (SD)	zmiana (SD)	
Całkowita punktacja ADHD-RS-IV	16,3 (11,16)	-26,3 (11,94)	22,5 (13,21)	-19,4 (12,82)	-6,5 (-9,3; -3,6), p<0,001^^

Punkt końcowy	LDX (N=126)		ATX (N=133)		MD (95% CI), p [^]
	w.k. (SD)	zmiana (SD)	w.k. (SD)	zmiana (SD)	
Punktacja podskali oceniającej nieuwagę skali ADHD-RS-IV	bd.	bd.	bd.	bd.	-3,4 (-4,9; -1,8), p<0,001 [#]
Punktacja podskali oceniającej nadpobudliwość-impulsywność skali ADHD-RS-IV	bd.	bd.	bd.	bd.	-3,2 (-4,6; -1,7), p<0,001 [#]

[^] wartości podane w publikacji *Dittmann 2013*; obliczone przez autorów próby metodą najmniejszych kwadratów (*LS mean change*);
^{^^} wartość p dla wszystkich wizyt kontrolnych; wielkość efektu została oceniona przez autorów badania na 0,56 i oznacza efekt umiarkowany;
[#] wielkość efektu została oceniona przez autorów badania odpowiednio na 0,53 i oznacza efekt umiarkowany;
w.k. wartość końcowa.
ADHD-RS-IV - służy do oceny aktualnych objawów choroby której dokonuje rodzic lub nauczyciel. Składa się z 18 pytań służących do oceny zachowania dziecka w czasie poprzednich 6 miesięcy w 4-stopniowej skali Likerta: od 0 do 3 punktów, gdzie: 0 = brak (nigdy lub rzadko), 3 = ciężkie nasilenie (bardzo często). Całkowity wynik jest sumą wyniku wszystkich 18 pytań, przyjmuje całkowity wynik od 0 do 54. Wyróżnia się dwie podskale: oceniająca Nieuwagę i Nadpobudliwość-Impulsywność. Zmniejszenie wyniku oznacza poprawę.

Odsetek chorych z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie

W badaniu SPD489-317 oceniono odsetek pacjentów, u których odpowiedź na terapię utrzymywała się w okresie 4.-9. tygodnia próby (chorych z odpowiedzią określono mianem *sustained responders*). Niezależnie od definicji odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwo utrzymania jej w okresie 4.-9. tygodnia badania było istotnie większe podczas terapii LDX w porównaniu do leczenia ATX.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – odsetek chorych z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie, LDX vs ATX (badanie SPD489-317, Dittman 2014)

Punkt końcowy	LDX (N=127 [^]) n (%)	ATX (N=135 [^]) n (%)	RB (95% CI), p [*]	RD (95% CI), p [*]
Utrzymująca się odpowiedź na leczenie, zdefiniowano jako:				
≥ 25% redukcja punktacji skali ADHD-RS-IV	84* (66,1%)	70* (51,5%)	1,28 (1,04; 1,57) p=0,0198; p<0,05 ^{^^}	0,14 (0,03; 0,26) NNT=7 (4; 40); p=0,0174
≥ 30% redukcja punktacji skali ADHD-RS-IV	78* (61,4%)	64* (47,4%)	1,30 (1,03; 1,62) p=0,0240; p<0,05 ^{^^}	0,14 (0,02; 0,26) NNT=8 (4; 49); p=0,0215
≥ 50% redukcja punktacji skali ADHD-RS-IV	53* (41,7%)	32* (23,7%)	1,76 (1,22; 2,54) p=0,0024; p<0,01 ^{^^}	0,18 (0,07; 0,29) NNT=6 (4; 15); p=0,0016
punktacja 1 lub 2 wg skali CGI-I	66* (52,0%)	53* (39,3%)	1,32 (1,01; 1,73) p=0,0405; p<0,05 ^{^^}	0,13 (0,01; 0,25) NNT=8 (5; 136) p=0,0375

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
[^] analiza w populacji FAS, zgodnie z opisem z publikacji *Dittmann 2014*;
^{^^} wartość podana w publikacji *Dittmann 2014*.
ADHD-RS-IV - służy do oceny aktualnych objawów choroby której dokonuje rodzic lub nauczyciel. Składa się z 18 pytań służących do oceny zachowania dziecka w czasie poprzednich 6 miesięcy w 4-stopniowej skali Likerta: od 0 do 3 punktów, gdzie: 0 = brak (nigdy lub rzadko), 3 = ciężkie nasilenie (bardzo często). Całkowity wynik jest sumą wyniku wszystkich 18 pytań, przyjmuje całkowity wyn k od 0 do 54. Wyróżnia się dwie podskale: oceniająca Nieuwagę i Nadpobudliwość-Impulsywność. Zmniejszenie wyniku oznacza poprawę.
CGI-I - Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – ogólnej oceny poprawy klinicznej (ang. *Clinical Global Impression – Improvement Scale*) komponenta mierząca odpowiedź na terapię - oceny w skali CGI dokonuje lekarz, „1” oznacza bardzo dużą poprawę, „7” oznacza bardzo duże pogorszenie.

Odsetek chorych z remisją objawów wg skali CGI-S

Tabela poniżej prezentuje informacje o chorych, którzy uzyskali punktację 1 lub 2 (oznaczającą prawidłowy stan chorego lub graniczne objawy) w skali CGI-S, co określono mianem remisji.

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji wg skali CGI-S była znamienne, o około 31% większe pod-czas terapii LDX w porównaniu do leczenia ATX,

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – odsetek chorych z remisją objawów wg skali CGI-S, LDX vs ATX (badanie SPD489-317, Dittman 2014)

Punkt końcowy	LDX (N=117) n (%)	ATX (N=123) n (%)	RB (95% CI), p [*]	RD (95% CI), p [*]
Liczba chorych z remisją wg skali CGI-S (%) [^]	71 (60,7%)	57 (46,3%)	1,31 (1,03; 1,66) p=0,0274	0,14 (0,02; 0,27) NNT=7 (4; 54); p=0,0244

* w tabeli 15 AKL wnioskodawcy, nie opisano znaczenia odnośnika, na podstawie kolejnych tabel analizy skuteczności przypuszczalnie powinno brzmieć „obliczono na podstawie dostępnych danych”

^ zastosowano metodę LOCF.

CGI-S - Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – ogólnej oceny ciężkości choroby (ang. *Clinical Global Impression – Severity Scale*) - oceny w skali CGI dokonuje lekarz, „1” oznacza pacjenta normalnego, który nie jest chory, „7” – pacjent należy do grupy najcięższych chorych pacjentów.

Odsetek chorych z poszczególną zmianą kategorii oceny ciężkości objawów wg skali CGI-S

Poprawa o więcej niż jedną kategorię oceny ciężkości choroby wg CGI-S wystąpiła znamiennej częściej u chorych w grupie LDX w porównaniu do pacjentów leczonych ATX. Dodatkowo w publikacji *Dittmann 2013* autorzy badania podają, że odsetek chorych, którzy uzyskali poprawę, o co najmniej jedną kategorię wg skali CGI-S (obliczony z wykorzystaniem metody LOCF) zarówno w 4., jak i w 9. tygodniu próby był istotnie większy dla LDX w porównaniu dla ATX, (wg obliczeń autorów AKL wnioskodawcy wyniki dla 9. tygodnia były podobne, a uzyskana wartość korzyści względnej była bliska istotności statystycznej, $p = 0,0544$).

Nie stwierdzono istotnych różnic między LDX a ATX w odsetku chorych, którzy pozostali w wyjściowej kategorii ciężkości choroby wg skali CGI-S, odsetku pacjentów, u których nastąpiła poprawa o 1 kategorię, a także odsetku chorych, którzy przeszli z dwóch najcięższych kategorii do dwóch najłagodniejszych kategorii oceny ciężkości schorzenia i takich, którzy pozostali w dwóch kategoriach oznaczających największą ciężkość schorzenia. Ponadto w analizowanym badaniu nie odnotowano, aby którykolwiek z pacjentów zmienił kategorię choroby na cięższą w porównaniu do oceny wyjściowej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – odsetek chorych z poszczególną zmianą kategorii ciężkości objawów choroby wg skali CGI-S, LDX vs ATX (badanie SPD489-317, *Dittmann 2014*)

Punkt końcowy		LDX (N=95 [^])	ATX (N=97 [^])	RR/RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zmiana do cięższej kategorii		0 (%)	0 (%)	NS	NS
Brak zmian kategorii		5 (5,3%*)	13 (13,4%*)	RR=0,39 (0,15; 1,06) p=0,0647	-0,08 (-0,16; 0,00) p=0,0498
Brak zmian kategorii – pozostanie w dwóch najcięższych kategoriach		1 (1,1%*)	4 (4,1%*)	RR=0,26 (0,03; 2,24) p=0,2181	-0,03 (-0,08; 0,01) p=0,1769
Poprawa o 1 kategorię		10 (10,5%*)	14 (14,4%*)	RB=0,73 (0,34; 1,56) p=0,4160	-0,04 (-0,13; 0,05) p=0,4117
Poprawa o >1 kategorię		80 (84,2%*)	70 (72,2%*)	RB=1,17 (1,00; 1,36) p=0,0454	0,12 (0,00; 0,24) NNT=9 (5; 201); p=0,0409
Poprawa o ≥ 1 kategorię	obliczenia własne	90 (94,7%*)	84 (86,6%*)	RB=1,09 (1,00; 1,20) p=0,0544	0,08 (0,00; 0,16) p=0,0498
	4. tydz. (obliczenia badaczy, LOCF)	92,3% (95% CI: 87,5%; 97,1%)	81,3% (95% CI: 74,4%; 88,2%)	nd., p<0,05	nd.
	9 tydz. (obliczenia badaczy, LOCF)	92,3% (95% CI: 87,5%; 97,1%)	79,7% (95% CI: 72,6%; 86,8%)	nd., p<0,01	nd.
Przejęcie z najcięższych kategorii (punktacja 6 lub 7) do najłagodniejszych kategorii (punktacja 1 lub 2)		13/20 (65%*)	9/24 (37,5%*)	RB=1,73 (0,94; 3,19) p=0,0764	0,28 (-0,01; 0,56) p=0,0586

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] chorzy z punktacją skali CGI-S ocenioną podczas 9., ostatniej wizyty kontrolnej.

CGI-S - Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – ogólnej oceny ciężkości choroby (ang. *Clinical Global Impression – Severity Scale*) - oceny w skali CGI dokonuje lekarz, „1” oznacza pacjenta normalnego, który nie jest chory, „7” – pacjent należy do grupy najcięższych chorych pacjentów.

Wyniki badania *SPD489-404* (badanie jednoramienne, długoterminowa ocena porejestacyjna) znajdują się w rozdz. 6 na str. 67-119 AKL wnioskodawcy. Wyniki analiz *post-hoc* (kontrolowane placebo) znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 7 na str. 119-130.

Skuteczność praktyczna (LDX vs ATX)

W wyniku przeglądu systematycznego pierwotnych badań klinicznych, zidentyfikowano trzy publikacje (*Setyawan 2013*, *Setyawan 2013a* oraz *Setyawan 2013b*), w których przeprowadzono retrospektywne analizy porównawcze LDX z innymi stosowanymi w ADHD lekami (w tym ATX) w oparciu o dane z bazy MarketScan. Baza ta zawiera dane odnośnie leków przepisywanych w ramach realizacji prywatnych ubezpieczeń zdrowotnych w USA. W każdej z analiz wyróżniono osobno wyniki w podgrupie dzieci, otrzymujących wcześniej leczenie.

W porównaniu grupy otrzymującej LDX z grupą ATX, odsetek chorych przerywających leczenie wyniósł 74% vs 82%, a ryzyko przerwania leczenia podczas terapii ATX było o około 17% niższe niż w przypadku leczenia LDX. Również w analizach wrażliwości wynik wskazywał na istotną redukcję ryzyka przerwania leczenia w grupie LDX względem grupy ATX:

- wśród pacjentów, gdzie okres przerwy pomiędzy jednym a drugim przepisaniem leku, wymagany do stwierdzenia przerwania leczenia wydłużono z 30 do 90 dni, zmniejszenie ryzyka przerwania leczenia po zastosowaniu LDX o około 34% ($p < 0,0001$),
- wśród pacjentów, gdzie z analizy wykluczono przypadki przerwania leczenia w trakcie wakacji letnich, szansa przerwania leczenia w danym czasie była o 43% niższa u chorych leczonych LDX, niż u chorych otrzymujących ATX ($p < 0,0001$).

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – ryzyko przerwania leczenia w populacji dzieci i młodzieży wcześniej leczonych, LDX vs ATX (badanie Setyawan 2013)

Punkt końcowy	LDX (N=12541) n (%)	ATX (N=3758) n (%)	LDX vs ATX, HR (95% CI)^
Analiza główna	9219 (74%)	3063 (82%)	0,83 (0,79; 0,86); p<0,0001
1. analiza wrażliwości (90 dni przerwy między kolejnym przepisaniem leku)	6294 (50%)	2495 (66%)	0,66 (0,63; 0,69); p<0,0001
2. analiza wrażliwości (usunięcie z analizy przerwania leczenia w trakcie wakacji letnich)	7797 (62,2%)	2809 (74,7%)	OR=0,57 (0,53; 0,63); p<0,0001

^ w publikacji przedstawiono relację ATX vs LDX – w celu pokazania porównania LDX vs ATX, wyniki przedstawione w publikacji odwrócono.

Pozostałe wyniki dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 9 na str. 137-141.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie SPD489-317

W badaniu SPD489-317 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między terapią LDX a ATX ani w ocenie zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (TEAEs) ogółem, ani pod względem TEAEs prowadzących do przerwania leczenia. Istotnie statystycznie częściej podczas terapii LDX występowały, obniżenie apetytu i zmniejszenie masy ciała. Natomiast znamienne rzadziej stwierdzano występowanie senności podczas leczenia LDX. Do najczęstszych TEAEs podczas terapii LDX należały obniżenie apetytu, zmniejszenie masy ciała oraz ból głowy, a w przypadku leczenia ATX ból głowy, nudności i senność.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa – odsetek chorych z TEAEs, LDX vs ATX (badanie SPD489-317, Dittman 2013)

Poszczególne AEs	LDX (N=128)	ATX (N=134)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
≥1 TEAEs	92 (71,9%)	95 (70,9%)	1,01 (0,87; 1,18), p=0,8608	0,01 (-0,10; 0,12), p=0,8608
• łagodne	51 (39,8%)	54 (40,3%)	0,99 (0,74; 1,33), p=0,9402	0,00 (-0,12; 0,11), p=0,9401
• umiarkowane	34 (26,6%)	37 (27,6%)	0,96 (0,65; 1,43), p=0,8485	-0,01 (-0,12; 0,10), p=0,8484
• poważne	7 (5,5%)	4 (3,0%)	1,83 (0,55; 6,11), p=0,3245	0,02 (-0,02; 0,07), p=0,3185
Ciężkie TEAEs	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia [^]	8 (6,3%)	10 (7,5%)	0,84 (0,34; 2,05), p=0,6986	-0,01 (-0,07; 0,05), p=0,6975
Zgony	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
TEAEs występujące u ≥0,5% chorych w którejkolwiek z grup				
Zmniejszenie apetytu	33 (25,8%)	14 (10,4%)	2,47 (1,39; 4,39), p=0,0021	0,15 (0,06; 0,25) NNH=7 (5; 17), p=0,0011
Zmniejszenie masy ciała	28 (21,9%)	9 (6,7%)	3,26 (1,60; 6,63), p=0,0011	0,15 (0,07; 0,23) NNH=7 (5; 15), p=0,0004
Ból głowy	17 (13,3%)	22 (16,4%)	0,81 (0,45; 1,45), p=0,4773	-0,03 (-0,12; 0,05), p=0,4745
Nudności	16 (12,5%)	21 (15,7%)	0,80 (0,44; 1,46), p=0,4628	-0,03 (-0,12; 0,05), p=0,4598
Bezsenna	15 (11,7%)	8 (6,0%)	1,96 (0,86; 4,47), p=0,1083	0,06 (-0,01; 0,13), p=0,1008
Zmęczenie	12 (9,4%)	14 (10,4%)	0,90 (0,43; 1,87), p=0,7718	-0,01 (-0,08; 0,06), p=0,7713
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	8 (6,3%)	8 (6,0%)	1,05 (0,41; 2,71), p=0,9247	0,00 (-0,06; 0,06), p=0,9247
Zaparcia	8 (6,3%)	2 (1,5%)	4,19 (0,91; 19,35), p=0,0666	0,05 (0,00; 0,09), p=0,0458

Suchość ust	8 (6,3%)	4 (3,0%)	2,09 (0,65; 6,78), p=0,2179	0,03 (-0,02; 0,08), p=0,2085
Drażliwość	8 (6,3%)	3 (2,2%)	2,79 (0,76; 10,29), p=0,1230	0,04 (-0,01; 0,09), p=0,1075
Wymioty	6 (4,7%)	13 (9,7%)	0,48 (0,19; 1,23), p=0,1279	-0,05 (-0,11; 0,01), p=0,1133
Sedacja (uspokojenie)	5 (3,9%)	8 (6,0%)	0,65 (0,22; 1,95), p=0,4459	-0,02 (-0,07; 0,03), p=0,4393
Senność	4 (3,1%)	16 (11,9%)	0,26 (0,09; 0,76), p=0,0139	-0,09 (-0,15; -0,03) NNT=12 (7; 40), p=0,0058
Ból górnej części brzucha	3 (2,3%)	10 (7,5%)	0,31 (0,09; 1,12), p=0,0733	-0,05 (-0,10; 0,00), p=0,0520
Ból brzucha	3 (2,3%)	8 (6,0%)	0,39 (0,11; 1,45), p=0,1601	-0,04 (-0,08; 0,01), p=0,1380
Zakażenia górnych dróg oddechowych	3 (2,3%)	8 (6,0%)	0,39 (0,11; 1,45), p=0,1601	-0,04 (-0,08; 0,01), p=0,1380
Biegunka	2 (1,6%)	9 (6,7%)	0,23 (0,05; 1,06), p=0,0589	-0,05 (-0,10; 0,00), p=0,0335
* obliczono na podstawie dostępnych danych TEAEs – zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia				

Pozostałe dane na temat bezpieczeństwa z badania znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.5 na str. 62-66. Wyniki dot. bezpieczeństwa z badania *SPD489-404* znajdują się w AKL wnioskodawcy rozdz. 6.6 (str. 78-118).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziałach 10 i 11, na str. 142-152.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Elvanse

Działania niepożądane podczas stosowania produktu leczniczego Elvanse są typowe dla leczenia psychostymulantami. Bardzo częste ($\geq 1/10$) działania niepożądane obejmują zmniejszenie łaknienia, bezsenność, suchość w jamie ustnej, bóle głowy, ból w nadbrzuszu i zmniejszenie masy ciała.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania zawarte ChPL Elvanse dotyczą m.in.:

- Nadużywanie i uzależnienie

Podobnie jak w przypadku innych leków psychostymulujących, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Elvanse lekarz powinien rozważyć ryzyko nadużywania, uzależnienia, stosowania niezgodnego z zaleceniami lub w celu wywołania odurzenia. Szczególnie ostrożnie należy ustalać wskazania do stosowania leków psychostymulujących u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nadużywania lub uzależnienia od substancji psychoaktywnych.

- Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego

Nagłe zgony u pacjentów z ustalonym rozpoznaniem choroby organicznej serca lub innych ciężkich zaburzeń kardiologicznych

Opisywano nagłe zgony podczas stosowania leków psychostymulujących u dzieci i młodzieży, zarówno zdrowych jak i z rozpoznaniem choroby organicznej serca lub innych ciężkich zaburzeń kardiologicznych. Niektóre ciężkie choroby kardiologiczne mogą same z siebie zwiększać ryzyko nagłego zgonu. Na ogół nie zaleca się stosowania leków stymulujących u dzieci i młodzieży z ustalonym rozpoznaniem choroby organicznej serca, kardiomiopatii, arytmii lub innych ciężkich zaburzeń kardiologicznych, które mogą nasilać ryzyko działań niepożądanych wskutek działania sympatykomimetycznego leków psychostymulujących.

Nadciśnienie tętnicze i inne zaburzenia sercowo-naczyniowe

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z chorobami współistniejącymi, których przebieg może ulec pogorszeniu wskutek zwiększenia ciśnienia tętniczego lub częstości rytmu serca. Dotyczy to na przykład nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, niedawnego zawału mięśnia sercowego lub

komorowych zaburzeń rytmu. Stosowanie produktu leczniczego Elvanse jest przeciwwskazane u pacjentów z jawną klinicznie chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z umiarkowanym bądź ciężkim nadciśnieniem tętniczym.

Kardiomiopatia

U pacjentów długotrwale stosujących amfetaminę lub produkt leczniczy Elvanse opisywano przypadki kardiomiopatii.

Ocena układu sercowo-naczyniowego podczas stosowania leków psychostymulujących

U wszystkich pacjentów otrzymujących leki psychostymulujące należy przeprowadzić dokładny wywiad lekarski, wywiad rodzinny w kierunku komorowych zaburzeń rytmu i nagłej śmierci sercowej, badanie fizykalne w kierunku chorób serca. W razie stwierdzenia zaburzeń, należy przeprowadzić odpowiednie dodatkowe badania kardiologiczne, np. EKG, echokardiografię. Jeśli podczas terapii lekami psychostymulującymi wystąpią objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, np. wysiłkowy ból w klatce piersiowej, niewyjaśnione omdlenia lub inne objawy wskazujące na chorobę serca, należy bezzwłocznie zlecić kontrolę kardiologiczną.

- Psychiczne działania niepożądane

Psychoza rozpoznana przed leczeniem

U pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami psychotycznymi stosowanie leków psychostymulujących może nasilać objawy zaburzeń myślenia oraz zaburzeń zachowania.

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe

U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym oraz ADHD należy szczególnie ostrożnie stosować leki psychostymulujące ze względu na ryzyko wystąpienia epizodu maniakalnego lub mieszanego. W tej grupie pacjentów przed rozpoczęciem stosowania leku psychostymulującego należy przeprowadzić dokładne badanie w kierunku ryzyka zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, obejmujące szczegółowy wywiad psychiatryczny oraz wywiad rodzinny w kierunku prób samobójczych, zaburzenia dwubiegunowego i depresji.

Nowe objawy psychotyczne lub maniakalne

U dzieci i młodzieży leczonych zalecanymi dawkami leków psychostymulujących mogą pojawić się objawy psychotyczne lub maniakalne, np. omamy, tendencje urojeniowe lub objawy manii. Dotyczy to również pacjentów bez uprzednich zaburzeń psychicznych. W takim przypadku należy pamiętać o ryzyku działania jatrogennego i rozważyć odstawienie leków psychostymulujących.

Agresja

U dzieci i młodzieży z ADHD często występują zachowania agresywne lub wrogość. Te objawy obserwowano również w badaniach klinicznych i postmarketingowych u pacjentów z ADHD, otrzymujących zalecane leki, w tym również produkt leczniczy Elvanse. Leki psychostymulujące mogą powodować agresywne lub wrogie zachowanie. Podczas leczenia u pacjentów z ADHD należy kontrolować, czy nie doszło do pojawienia się lub nasilenia agresji lub wrogości.

- Długotrwale zahamowanie wzrastania (wzrostu i masy ciała)

Stwierdzono, że stosowanie leków psychostymulujących może powodować spowolnienie przyrostów wzrostu i masy ciała. Podczas terapii lekami psychostymulującymi należy monitorować dynamikę wzrastania. W przypadku zmniejszenia tempa wzrastania konieczne może być przerwanie leczenia. Wzrost, masę ciała i apetyt należy kontrolować i rejestrować nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy.

- Napady drgawkowe

Niektóre doniesienia kliniczne sugerują, że leki psychostymulujące mogą zmniejszać próg drgawkowy u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku napadów drgawkowych, zaburzeń EEG bez drgawek oraz, bardzo rzadko, u pacjentów bez napadów drgawkowych ani zaburzeń EEG w przeszłości. Jeśli dojdzie do wystąpienia nowych lub nasilenia istniejących napadów drgawkowych, należy przerwać leczenie.

W ramach AKL wnioskodawcy w dniu 05.11.2018 r przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania LDX na stronach: URPL, EMA, FDA, w wyniku przeszukania nie zidentyfikowano żadnych ostrzeżeń. Wnioskodawca przeprowadził dodatkowo wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków EudraVigilance (EMA) i VigiAccess (*WHO Uppsala Monitoring Center*).

Z informacji podanych przez wnioskodawcę wynika, że w bazie VigiAccess, zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 10747 chorych leczonych produktem Elvanse, które dotyczyły najczęściej następujących kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=4943, 46,0%), zaburzenia psychiczne (n=4258, 39,6%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n=2776, 25,8%), zaburzenia układu nerwowego

(n=2582, 24,0%). Natomiast odnaleziono informacje z systemu *EudraVigilance* na temat zdarzeń niepożądanych dla substancji lisdeksamfetamina raportowanych u 2640 pacjentów (dane do października 2018 r.), najczęściej następujących kategorii: zaburzenia psychiczne (n=1284, 48,6%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=820, 31,1%), zaburzenia układu nerwowego (n=728, 27,6%) i urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n=544, 20,6%).

W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji, przeprowadzonego w dniu 17.04.2019 r., nie odnaleziono żadnych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących LDX na stronach URPL, FDA oraz EMA.

4.3. Komentarz Agencji

Do analizy skuteczności klinicznej wnioskodawca włączył 7 przeglądów systematycznych, w których znajdują się informacje odnośnie porównania LDX vs ATX u dzieci i młodzieży w wieku > 6 lat: *Frampton 2018*, *Padilha 2018*, *Joseph 2017*, *Li 2017*, *Luan 2017*, *Roskell 2014* oraz *Coghill 2014a*. Należy mieć na uwadze, że publikacje te wg oceny w skali AMSTAR 2 są przeglądami o krytycznie niskiej jakości, poza badaniem *Padilha 2018* które jest niskiej jakości. Wnioskodawca podkreśla, że w odnalezionych przeglądach nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria przyjęte w AKL wnioskodawcy. Wyniki tych przeglądów wykazują podobny kierunek wnioskowania do wyników AKL wnioskodawcy, wskazywały na istotnie wyższą skuteczność LDX w odniesieniu do ATX (m.in. całkowitym wyniku w skali ADHD-RS, uzyskanie odpowiedzi w skali CGI-I), przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa obu leków, w tym podobną częstością wycofania z badania z powodu AEs. Jednakże w większości przeglądów w kryteriach włączenia badań nie było informacji na temat wcześniejszego niepowodzenia leczeniem MPH, co stanowi ograniczenie. Jedynie w publikacji *Frampton 2018* podano, że opisano najnowsze dane kliniczne u dzieci i młodzieży z ADHD, nieodpowiadających na wcześniejszą terapię.

Zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio LDX do wybranego komparatora – ATX. Populacja w tym badaniu były dzieci, niedopowiadające na wcześniejszą terapię MPH. W zleceniu przekazanym przez MZ wskazaniem było stosowanie Elvanse w ADHD „wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci w wieku powyżej 6 roku życia, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych”. W opisie badania analitycy nie odnaleźli informacji o tym, czy włączeni pacjenci mieli jednocześnie realizowaną psychoterapię, co stanowi pewne ograniczenie dla wnioskowania w zleconym przez MZ wskazaniu. Ponadto badanie to miało okres obserwacji wynoszący 9 tyg., jednak wnioskodawca argumentuje, że był on wystarczająco długi do oceny pierwszorzędnego punktu końcowego – czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie, ocenianej za pomocą skali CGI-I, który był istotnie krótszy w grupie LDX w porównaniu do grupy ATX.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny efektywności kosztów produktu leczniczego *Elvanse* (lisdeksamfetamina dimezylanu) stosowanego w kompleksowym programie leczenia zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy *Elvanse* (lisdeksamfetamina dimezylanu).

Jako komparator (technologia opcjonalna) dla lisdeksamfetaminy w analizie kosztów-użyteczności przyjęto atomoksetynę (produkt leczniczy *Strattera*) – lek aktualnie finansowany ze środków publicznych w zakresie wskazań refundacyjnych: „nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette’a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 rż oraz u młodzieży”. Wybór atomoksetyny jako komparatora dla lisdeksamfetaminy jest uzasadniony faktem, że wnioskowane wskazanie dla produktu *Elvanse* zawiera się we wskazaniu refundacyjnym dla produktu *Strattera*. Komparator uwzględniony w analizie ekonomicznej został również uwzględniony w analizie klinicznej, poprzedzającej wykonanie niniejszej analizy ekonomicznej.

W analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) i świadczeniobiorców.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

Model ma strukturę drzewa decyzyjnego, w którym wyróżniono dwie zasadnicze fazy leczenia farmakologicznego ADHD: okres dostosowania dawki, obejmujący pierwsze cztery tygodnie leczenia oraz okres leczenia podtrzymującego, obejmujący pozostałą część roku (48 tygodni).

W modelu przyjęto 1-roczy horyzont czasowy.

Długość cyklu modelu przyjęto na poziomie 4 tygodni (28 dni), odpowiadającemu czasowi trwania okresu doboru dawki w badaniu randomizowanym *Dittmann 2013*, stanowiącym główne źródło danych klinicznych w modelu.

Efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną: uzyskanie odpowiedzi klinicznej na leczenie oraz zakończenie terapii z powodu nietolerancji leczenia.

Wnioskodawca przeprowadził ponadto 2 rodzaje analiz wrażliwości: deterministyczną, w której parametrom modelu przyporządkowano zakresy zmienności oraz testowano alternatywne założenia i zestawy danych oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA), w której parametrom modelu przyporządkowano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną: uzyskanie odpowiedzi na leczenie oraz bezpieczeństwo terapii (ryzyko przerwania leczenia z powodu nietolerancji).

Dane dotyczące efektywności klinicznej pochodziły z randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania III fazy Dittmann 2013, badania head-to-head porównującego lisdeksamfetaminę z atomoksetyną w populacji dzieci z ADHD.

Uwzględnione koszty

Koszty leków:

- Elvanse (lisdeksamfetamina dimezylanu) – propozycja wnioskodawcy
- Strattera (atomoksetyna) – wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018. DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.105

Nielekowe koszty bezpośrednie

- wizyta u psychiatry
- wizyta u pediatry
- wizyta u lekarza 1. kontaktu
- wizyta u pielęgniarki
- badanie krwi
- badanie ECG
- badanie EEG – tylko analiza wrażliwości
- testy alergologiczne – tylko analiza wrażliwości

Koszty jednostkowe świadczeń zaadaptowano do warunków polskich w oparciu o wyceny z odpowiednich katalogów świadczeń NFZ: Zarządzenia Nr 41/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 maja 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień oraz Zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

Użyteczności stanów zdrowia

Na potrzeby modelowania przyjęto wartości pochodzące z badania *Bouwman 2014*. Badanie to korzysta z preferowanego formularza EQ-5D i poza samymi wartościami użyteczności stanów zdrowia podaje również błąd pomiaru (w postaci odchylenia standardowego), co umożliwia wykorzystanie badania zarówno w analizie deterministycznej jak i w probabilistycznej analizie wrażliwości. Jest ono również przeprowadzone na dużej populacji pacjentów (największej wśród badań włączonych do przeglądu), posiada dobrze opisaną metodykę oraz przedstawia wartości użyteczności w uwzględnionych w modelu stanach zdrowia pacjentów. W modelu założono, że użyteczności w poszczególnych stanach nie będą zależne od zastosowanej interwencji, tj. różnica w efektach między porównywanymi strategiami leczenia będzie wynikać wyłącznie z różnic w proporcji pacjentów pozostających w stanie odpowiedzi na leczenie.

Dyskontowanie

W związku z przyjętym rocznym horyzontem czasowym, w modelu nie uwzględniono dyskontowania kosztów ani efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 21. Zestawienie kosztów lisdeksamfetaminy oraz atomoksetyny w horyzoncie 1 roku.

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Lisdeksamfetamina	Atomoksetyna	Lisdeksamfetamina	Atomoksetyna
Koszty leków (z RSS)		2 526		2 715
Koszty leków (bez RSS)				
Bezpośrednie koszty nielekowe		465		465
Łączne koszty (z RSS)		2 991		3 180
Łączne koszty (bez RSS)	9 864		9 917	

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ

Lek	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne		ICUR [zł/QALY]
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
z RSS					
Lisdeksamfetamina		0,816	-	-	-
Atomoksetyna	2 991	0,801		0,015	
bez RSS					
Lisdeksamfetamina	9 864	0,816	-	-	-
Atomoksetyna	2 991	0,801	6 874	0,015	447 513

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie lisdeksamfetaminy (Elvanse) w miejsce atomoksetyny (Strattera) jest droższe i skuteczniejsze.

Oszacowany ICUR dla porównania lisdeksamfetaminy (Elvanse) vs atomoksetyna (Strattera) wyniósł z perspektywy NFZ: [redacted] zł przy uwzględnieniu RSS oraz 447 513 zł bez uwzględnienia RSS.

Wartości uwzględniające mechanizm RSS znajdują się poniżej progu opłacalności, natomiast wartości nieuwzględniające mechanizmu RSS powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowany ICUR dla porównania lisdeksamfetaminy (Elvanse) vs atomoksetyna (Strattera) z perspektywy wspólnej wyniósł: [redacted] zł przy uwzględnieniu RSS oraz 438 594 zł bez uwzględnienia RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, obliczając ceny zbytu netto dostępnych opakowań produktu leczniczego Elvanse (30 kapsułek a 30 mg, 30 kapsułek a 50 mg, 30 kapsułek a 70 mg lisdeksamfetaminy), przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (139 953 zł/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą:

- dla opakowania 30 mg - [redacted] zł z perspektywy NFZ i [redacted] zł z perspektywy wspólnej;
- dla opakowania 50 mg - [redacted] zł z perspektywy NFZ i [redacted] zł z perspektywy wspólnej;
- dla opakowania 70 mg - [redacted] zł z perspektywy NFZ i [redacted] zł z perspektywy wspólnej.

Oszacowane wartości progowe są **niższe** od wnioskowanych cen zbytu netto.

W związku z wykazaniem wyższości ocenianej interwencji nad refundowanym komparatorem w ramach badania RCT (Dittmann 2013), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Tabela 23. Wyniki analizy progowej w wariantach podstawowym.

Analiza	Progowa cena zbytu netto Elvanse [zł]		
	30 kapsułek a 30 mg	30 kapsułek a 50 mg	30 kapsułek a 70 mg
Perspektywa NFZ			
Podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna			
Podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1 139 953 zł

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analiz wrażliwości, wnioskodawca przeprowadził:

- deterministyczną analizę wrażliwości, w której parametrom modelu przyporządkowano zakresy zmienności oraz testowano alternatywne założenia i zestawy danych,
- probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA), w której parametrom modelu przyporządkowano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa.

Analiza deterministyczna

W tabeli 40 AE wnioskodawcy zamieszczono zestawienie wartości parametrów wejściowych testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości. Wnioskodawca testował następujące parametry: horyzont czasowy analizy, sekwencja leczenia, użyteczności stanów zdrowia - pacjenci z/bez odpowiedzi, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu nietolerancji, dawkowanie LDX, dawkowanie atomoksetyny oraz bezpośrednie koszty nielekowe u pacjentów z/bez odpowiedzi.

W opinii analityka Agencji testowane parametry oraz ich zakres są poprawne.

Perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Zmiana wnioskania, tj. wartość współczynnika ICUR przekracza próg opłacalności, zachodzi w wariantach zamieszczonych w poniższej tabeli. Najwyższą wartość współczynnika ICUR uzyskano w wariantach 8, gdzie testowano maksymalną użyteczność pacjentów bez odpowiedzi.

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Wariant	ICUR	Cena progowa (30mg)	Cena progowa (50mg)	Cena progowa (70mg)
0				
3				
4				
5				
8				
9				
12				
13				
14				

Perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

Wartości ICUR we wszystkich wariantach znajdowały się powyżej progu opłacalności, tak jak w wariantach podstawowym.

Perspektywa wspólna z uwzględnieniem RSS

Zmiana wnioskania tj. wartość współczynnika ICUR przekracza próg opłacalności, zachodzi w wariantach zamieszczonych w poniższej tabeli. Najwyższą wartość współczynnika ICUR uzyskano w wariantach 8, gdzie testowano maksymalną użyteczność pacjentów bez odpowiedzi.

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa wspólna z uwzględnieniem RSS

	[zł]	[zł]	[zł]	[zł]

Perspektywa wspólna bez uwzględnienia RSS

Wartości współczynnika ICUR we wszystkich wariantach znajdowały się powyżej progu opłacalności, tak jak w wariancie podstawowym.

Analiza probabilistyczna

Przeprowadzono cztery warianty analizy probabilistycznej, po jednym na każdą z perspektyw, z dodatkowym podziałem na wariant z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS. Każdy wariant analizy probabilistycznej składał się z 1 000 przebiegów (symulacji).

Wynik zaprezentowano jako prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lisdexamfetaminy względem atomoksetyny przy gotowości do zapłaty (WTP) na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 953 PLN).

Tabela 26. Wyniki analizy probabilistycznej.

Perspektywa	RSS	Wynik
NFZ	+	Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lisdexamfetaminy względem atomoksetyny - [redacted]
	-	Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lisdexamfetaminy względem atomoksetyny - 0,0%. Stochastyczny ICUR - 449 662 zł (95% CI: 294 do 907 tys. zł).
Wspólna	+	Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lisdexamfetaminy - [redacted]
	-	Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lisdexamfetaminy - 0,0%. Stochastyczny ICUR - 437 667 zł (95% CI: 294 do 825 tys. zł).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	?	Cel analizy nie zawiera informacji, że stosowani wnioskowanego leku miałyby być elementem kompleksowego programu leczenia zawierającego psychoterapię, jak wskazuje na to wnioskowane wskazanie.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Wnioskodawca wskazuje, że interwencję stanowi produkt leczniczy Elvanse, nie precyzuje jednak, że miałby być on elementem kompleksowego programu leczenia zawierającego psychoterapię. Jak wyjaśnia wnioskodawca „sam »kompleksowy program leczenia« nie został w analizie klinicznej szczegółowo scharakteryzowany, gdyż oznacza on jedynie standardową opiekę medyczną stosowaną u dzieci z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD), bez której nie jest możliwe wdrożenie farmakoterapii. Stosowne wyjaśnienie znajduje się w opisie wskazania produktu Elvanse w jego charakterystyce: „Leczenie jest kompleksowe i zazwyczaj obejmuje terapię farmakologiczną oraz program łączący metody psychologiczne, edukacyjne i psychospołeczne”.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 1-roczny. W analizie wrażliwości testowano również horyzont 5-letni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzontie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT nie przeprowadzono dyskontowania, gdyż horyzont analizy wynosił 1 rok.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W opinii analityka Agencji, konstrukcję modelu można uznać za prawidłową. Nie budzą zastrzeżeń: wybrana technika analityczna, wybór komparatorów, długość horyzontu czasowego, typ i struktura modelu, rodzaj oraz zakres uwzględnionych w modelu danych. Wnioskodawca nie pominął danych mogących w istotny sposób wpłynąć na wyniki analiz.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wartość współczynnika ICUR miało przyjęcie alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z/bez odpowiedzi oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Przyjęte przez wnioskodawcę wartości dla kluczowych założeń modelu nie budzą wątpliwości.

Najbardziej wrażliwe wartości danych wejściowych w modelu wnioskodawcy zostały dobrze uzasadnione. Źródłem danych było wyszukiwanie.

Analitycy nie zidentyfikowali alternatywnych źródeł danych. W opinii analityków Agencji nie pominięto innych istotnych czynników mogących mieć wpływ na wyniki.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, walidację konwergencji (opisano w Rozdziale 5.4. niniejszej AWA) oraz walidację zewnętrzną.

- walidacja wewnętrzna modelu (analiza poprawności obliczeń w modelu)

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu wykrycia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz wynikających ze struktury modelu. W ramach walidacji wewnętrznej przeprowadzono następujące standardowe procedury testowania:

- przeprowadzono weryfikację poprawności formuł obliczeniowych w modelu (skoroszyt kalkulacyjny *Microsoft Excel*),
- przeprowadzono analizę kodu VBA (ang. *Visual Basic for Application*) użytego w modelu,
- sprawdzono poprawność wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- sprawdzono powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych.

Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu zamieszczono w Tabeli 37 AE wnioskodawcy. Walidacja wskazała na potwierdzenie oczekiwanych wyników przy modyfikacji wartości parametrów wejściowych do modelu.

- walidację zewnętrzną wyników modelowania, tj. porównanie projekcji modelu ekonomicznego z długookresowymi wynikami badań klinicznych.

W ramach walidacji zewnętrznej modelu farmakoeconomicznego, skorzystano z badania *SPD489-404* (główna publikacja *Coghill 2017*), jedyne badania długookresowe (≥ 1 rok) dla lisdexsamfetaminy włączonego do analizy klinicznej wnioskodawcy. Porównanie modelu z wynikami badania *SPD489-404* przeprowadzono w czterech aspektach.

Średnia dzienna dawka lisdexsamfetaminy.

Utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie. Przyjęte w modelu założenie długotrwałego utrzymywania się odpowiedzi na leczenie zweryfikowano porównując odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie w badaniu *SPD489-404*, wyliczone po każdej wizycie kontrolnej. W horyzoncie 2-letnim odpowiedź na leczenie uzyskano u 82-89% pacjentów, w zależności od rozważanej definicji odpowiedzi. Zbliżone wartości (84-87%) uzyskano podczas 5-7 wizyty kontrolnej, po 3-9 miesiącach leczenia. Można więc przyjąć, że uzyskany początkowo efekt leczenia utrzymuje się podczas leczenia w dłuższym okresie czasowym. Poczynione w analizie założenie o utrzymywaniu się uzyskanego efektu podczas kontynuacji leczenia przez cały 1-letni horyzont czasowy, znajduje więc uzasadnienie w długookresowych danych z rzeczywistej praktyki.

Odsetek pacjentów z uzyskaną odpowiedzią na leczenie. W analizie odsetek pacjentów z uzyskaną odpowiedzią na leczenie pochodził z badania *Dittmann 2013* i wynosił 81,7%. Wyznaczono go na wizycie kontrolnej w 9 tygodniu leczenia. Porównując tę wartość do odsetków z badania *SPD489-404*, wyznaczonych podczas wizyt kontrolnych w 4 oraz 12 tygodniu leczenia (odpowiednio 80% oraz 84%, przyjmując definicję odpowiedzi bardziej zbliżoną do przyjętej w modelu: CGI-I 1 lub 2 oraz $\geq 30\%$ obniżenie ADHD-RS-IV) okazuje się, że są one bardzo zbliżone, co potwierdza wiarygodność oszacowania tego parametru. Dodatkowo obliczono średni odsetek odpowiedzi w badaniu *SPD489-404* utrzymywanych podczas wizyt w trakcie pierwszego roku leczenia (w tym celu dokonano interpolacji liniowej wartości z wizyt w tygodniach 1-60). Otrzymano wynik 80,6% (95%CI: 72,7-88,5%). Wartość użyta w analizie mieści się w przedziale ufności, co stanowi dodatkowe potwierdzenie zgodności z danymi długookresowymi.

Odsetek przerwania leczenia lisdexsamfetaminą z powodu zdarzeń niepożądanych. W modelu ekonomicznym, odsetki przerwania przyjęto za równe odsetkom przerwania spowodowanych wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w *Dittmann 2013*, dla lisdexsamfetaminy wartość ta wyniosła 6,25%. W badaniu *Coghill 2017*, podany odsetek przerwania leczenia był wyższy (12,40%). Traktując przerwania jako proces wykładniczy (tj. zakładając, że są to zdarzenia od siebie niezależne i ryzyko ich zajścia jest stałe w czasie) można przyjąć, że wartość 6,25% odpowiada 1-letniemu okresowi horyzontu czasowego modelu, a 12,40% odpowiada 2-letniemu okresowi badania *Coghill 2017*.

W ocenie analityków Agencji formuły wykorzystane w modelu są poprawne. Przeprowadzone obliczenia należy uznać za zasadne. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Nie zidentyfikowano również istotnych zmian w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego.

5.4. Komentarz Agencji

W celu porównania założeń oraz wyników niniejszej analizy ekonomicznej z założeniami i wynikami przedstawionymi w innych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania lisdeksamfetaminy w populacji dzieci i młodzieży z ADHD, wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny analiz ekonomicznych. W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych odnaleziono jedną analizę, oceniającą zasadność ekonomiczną stosowania lisdeksamfetaminy w populacji dzieci i młodzieży z ADHD – analizę kosztów-użyteczności porównującą LDX względem atomoksetyny w warunkach brytyjskich (Zimovetz 2016), a także dwa raporty oceniane przez zagraniczne agencje HTA (AWMSG 2013 oraz SMC 2013). Odnaleziona analiza Zimovetz 2016 wskazywała, że lisdeksamfetamina jest kosztowo-efektywną technologią medyczną w warunkach brytyjskich, tj. generuje dodatkowe koszty względem komparatora, które są akceptowalne ze względu na osiągnięte przez nią wyniki zdrowotne. Analogiczne wnioski przedstawiono w odnalezionych raportach z zagranicznych agencji HTA. Wszystkie trzy analizy dotyczyły odmiennych warunków finansowania (warunki brytyjskie). Efekty zdrowotne uzyskane w odnalezionych analizach są nieznacznie niższe od otrzymanych w prezentowanej analizie (0,010 0,011 QALY vs. 0,015 QALY), co jest spowodowane przyjętymi innymi użytecznościami stanów zdrowia (struktura modelu we wszystkich przypadkach jest analogiczna).

Analizy Agencji nie zidentyfikowały innych analiz ekonomicznych.

Ograniczenia analizy wg wnioskodawcy

- Przyjęty w modelu roczny horyzont czasowy jest pewnym uproszczeniem zważywszy na fakt, że farmakoterapia ADHD może trwać przez wiele lat. Na korzyść horyzontu jednorocznego może przemawiać to, że leczenie farmakologiczne wśród dzieci i młodzieży odbywa się w rocznym cyklach zgodnych z rokiem szkolnym, spowodowanych tym, że wielu opiekunów decyduje się na odstawienie leku na czas trwania wakacji i ewentualny powrót do leczenia – po całościowej ocenie skuteczności terapii – na początku kolejnego roku szkolnego. Przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego wymagałoby również oszacowania większej liczby parametrów: odsetka pacjentów stosujących się do zaleceń lekarza, długookresowych przerw związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, sekwencjonowania leczenia i danych dotyczących utrzymywania się odpowiedzi u pacjentów. Potrzebne dane do wiarygodnego oszacowania tych parametrów musiałyby pochodzić z długookresowych badań obserwacyjnych, które na ten moment dla lisdeksamfetaminy są niedostępne – najdłuższe badanie (SPD489-404) obejmuje horyzont dwóch lat stosowania LDX w warunkach praktyki klinicznej i potwierdza założenia niniejszego modelu (zob. wyniki Walidacji zewnętrznej). W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym horyzont czasowy obecnego modelu ekonomicznego przedłużono do 5 lat. Takie założenie skutkowało [redacted]. Trzeba jednak dodać, że jest to wariant oparty na uproszczonych założeniach, który nie uwzględnia wyżej wymienionych parametrów długookresowych.
- Po niepowodzeniu leczenia lisdeksamfetaminą (lub atomoksetyną) zakłada się, że pacjenci nie otrzymują żadnego kolejnego leczenia. Założenie to poczyniono w obliczu krótkiego horyzontu analizy oraz braku danych potrzebnych do wiarygodnego zamodelowania długoletniego leczenia (jak w punkcie wyżej). Analiza wrażliwości zawiera wariant, w którym po niepowodzeniu leczenia lisdeksamfetaminą pacjentom podaje się atomoksetynę. Możliwość zastosowania takiej sekwencji wynika z aktualnych wskazań refundacyjnych dla produktu *Strattera*, które obejmują m.in. leczenie ADHD „z niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 roku życia oraz u młodzieży”. Wyniki powyższego wariantu potwierdzają wniosek o kosztowej efektywności LDX, przy czym należy mieć na uwadze, że sekwencja leczenia LDX->ATX porównywana jest z zastosowaniem atomoksetyny bez kolejnej linii aktywnej farmakoterapii. W Polsce jedynym lekiem znajdującym się w wykazie leków refundowanych i stosowanym po niepowodzeniu terapii metylofenidatem jest atomoksetyna (MZ 26/10/2018). Pacjenci mają również dostęp – w ramach importu docelowego – do guanfacyny, jednak zgodnie z informacjami MZ dotychczas nie wydano żadnej zgody na refundację ocenianego leku, przy czym prowadzone jest postępowanie refundacyjne dla jednego pacjenta (AOTMiT/REK/45/2018). W związku z ograniczonym dostępem do guanfacyny w Polsce, nie rozważano wariantów analizy z sekwencją leczenia obejmującą tego leku.
- W modelu nie uwzględniano kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Postępowanie takie jest uzasadnione poczynionym założeniem o podobieństwie profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji (lisdeksamfetaminy) oraz komparatora (atomoksetyny), popartym wynikami badania RCT *Dittmann 2013*. W takim przypadku uwzględnienie występowania zdarzeń niepożądanych miałyby jednakowy wpływ na obie te interwencje i nie prowadziłyby do różnicy w wynikach ani wnioskach końcowych.

- W badaniu *Dittmann 2013*, będącym głównym źródłem danych klinicznych dla obu porównywanych interwencji, dawkę optymalną zarówno dla lisdeksamfetaminy, jak i atomoksetyny, dobierano w trakcie trwającego cztery tygodnie okresu. W raporcie *AWMSG 2013* wskazano, że dobór optymalnej dawki atomoksetyny może trwać nawet osiem tygodni. Dłuższy okres doboru dawki mogłoby się przełożyć na wyższą dawkę terapeutyczną, czyli wyższe koszty atomoksetyny w modelu, ale także na większy efekt kliniczny osiągnięty przez tę terapię. W związku z tym oczekiwany wpływ dłuższego okresu doboru dawki na efektywność kosztów lisdeksamfetaminy nie jest znany.
- W modelu przyjęto uproszczone założenie, że otrzymany na początku leczenia efekt kliniczny w postaci odpowiedzi na leczenie utrzymuje się przez cały horyzont czasowy modelu (1 rok). Walidacja zewnętrzna potwierdziła racjonalność takiego założenia w odniesieniu do lisdeksamfetaminy, nie odnaleziono natomiast analogicznych danych dla atomoksetyny.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego Elvanse (lisdeksamfetamina dimezylanu) w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę. Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje stosowanie lisdeksamfetaminy w kompleksowym programie leczenia zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych

W analizie wyniki przedstawiono z dwóch odrębnych perspektyw: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa NFZ) oraz łącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa wspólna).

Horyzont czasowy analizy wyniósł 4 lata od daty wprowadzenia finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej wnioskodawca przyjął, że prawdopodobną datą wprowadzenia produktu leczniczego Elvanse na wykaz leków refundowanych jest lipiec 2019 roku, wobec czego horyzont czasowy analizy objął przedział czasowy od 1 lipca 2019 r. do 30 czerwca 2023 r.

Proponowane warunki objęcia refundacją:

[Redacted text]

Scenariusz nowy przedstawia sytuację, w której:

- wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Elvanse skutkować będzie zmianami w udziałach mierzonych liczbą pacjentów leczonych daną technologią medyczną; zmiany te będą skutkiem częściowego zastępowania atomoksetyny przez lisdeksamfetaminę, przy czym łączna liczba leczonych farmakologicznie nie ulegnie zmianie względem scenariusza istniejącego,
- prognozowane udziały produktu leczniczego Elvanse przyjęto w oparciu o dane sprzedażowe atomoksetyny (produkt leczniczy Strattera) w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu jej do odrębnej grupy limitowej (tj. w latach 2014-2017).

Założono, że lisdeksamfetamina będzie przejmować część udziałów produktu *Strattera*, jako że jest to terapia skuteczniejsza od atomoksetyny, [Redacted text]

Dodatkowo, jako że lisdeksamfetamina będzie stosowana u pacjentów, którzy kwalifikują się obecnie do leczenia atomoksetyną, przyjęto jako zasadne założenie, że wprowadzenie refundacji produktu Elvanse nie spowoduje zmiany łącznej liczby leczonych w Polsce pacjentów z ADHD w stosunku do scenariusza istniejącego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych.

W analizie wrażliwości testowano wpływ parametrów: minimalny i maksymalny udział rynkowy Elvanse, minimalna i maksymalna liczebność populacji docelowej, minimalna i maksymalna dawka podtrzymująca Elvanse, brak różnic w kosztach nielekových, brak różnic w czasie leczenia lisdeksamfetaminą i atomoksetyną, cena leku Elvanse zmniejszona i zwiększona o 5% (10 wariantów analizy wrażliwości)

Analiza scenariuszy skrajnych tj. minimalnego i maksymalnego oparto na alternatywnych oszacowaniach liczebności populacji docelowej oraz prognozowanych udziałach lisdeksamfetaminy w rynku.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Źródła danych wykorzystanych do oszacowania populacji docelowej obejmowały: dane GUS (liczba osób w przedziale wiekowym 6-17 lat w Polsce w 2017 r.), dane z ankiety wśród psychiatrów (badanie COGNOSCO 2017), dane DGL NFZ (zrefundowane opakowania MPH), publikacje Kooij 2010, Zimovetz 2016, badania kliniczne dla MPH, dane DGL NFZ (zrefundowane opakowania ATX).

Prognozę przyszłych udziałów lisdexamfetaminy wykonano w oparciu o historyczne dane sprzedażowe atomoksetyny (produkt leczniczy Strattera), zakładając że liczba leczonych produktem Elvanse w 4-letnim horyzoncie BIA osiągnie poziom liczby leczonych atomoksetyną w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu produktu Strattera do odrębnej grupy limitowej (tj. w latach 2014-2017). Wcześniejsze dane sprzedażowe ATX uznano za nieadekwatne dla prognozowania udziałów LDX, gdyż w okresie istnienia wspólnej grupy limitowej dla metylofenidatu i atomoksetyny (2011-2013 r.), ceny produktu Strattera dla świadczeniobiorców wynosiły ponad 200 zł za miesięczną terapię, co prawdopodobnie przełożyło się na niewielką sprzedaż leku w tym okresie.

Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia produktem leczniczym Elvanse oraz udziały poszczególnych leków zostały wyznaczone w oparciu o historyczne dane DGL NFZ o liczbie i wartości refundacji leków stosowanych w ADHD oraz wyniki badania ankietowego COGNOSCO 2017, przeprowadzonego wśród psychiatrów i neurologów dziecięcych w Polsce na zlecenie Shire Polska.

W analizie uwzględniono dwie kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszty leków oraz koszty świadczeń (porady psychologiczne, wizyta u pediatry, ceny badań diagnostycznych).

Oszacowania kosztów rocznych terapii lisdexamfetaminą i atomoksetyną opierają się na założeniach modelu ekonomicznego i są zgodne z wykonaną analizą ekonomiczną produktu Elvanse.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

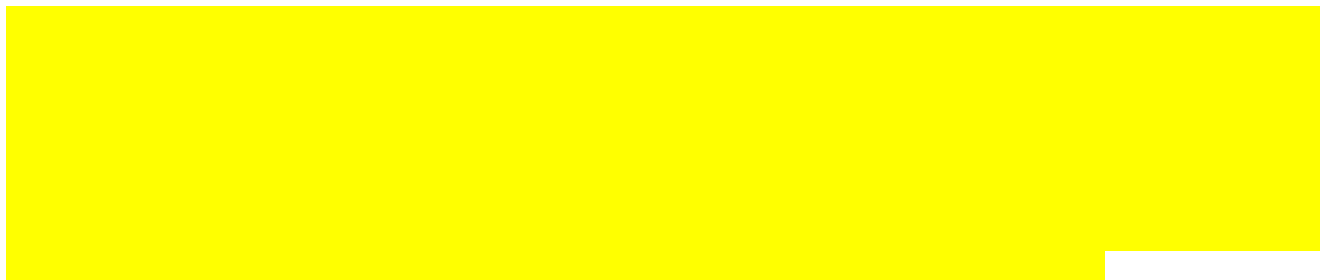
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	1 rok	2l rok	3 rok	4 rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■	■

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok
Scenariusz istniejący								
Koszty Elvanse	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty atomoksetyny	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty nielekowe	■	■	■	■	■	■	■	■
Suma	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy								
Koszty Elvanse	■	■	■	■	■	■	■	■
W tym RSS	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty atomoksetyny	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty nielekowe	■	■	■	■	■	■	■	■
Suma	■	■	■	■	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok
Koszty inkrementalne								
Koszty Elvanse								
Koszty atomoksetyny								
Koszty nielekowe								
Suma								

Perspektywa NFZ**Perspektywa wspólna**

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wnioskodawca wykorzystał dane historyczne DGL
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności – art. 14 ustawy o refundacji).

. Brak uwag do zaproponowanego RSS.

Brak zastrzeżeń do konstrukcji modelu.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza wrażliwości

Perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Największy wpływ na wyniki mają parametry: maksymalna liczebność populacji docelowej oraz brak różnic w czasie leczenia lisdexamfetaminą i atomoksetyną

Perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

Największy wpływ na wyniki mają parametry: minimalny udział rynkowy Elvanse oraz maksymalna liczebność populacji docelowej.

Perspektywa wspólna z uwzględnieniem RSS

Największy wpływ na wyniki mają parametry: maksymalna liczebność populacji docelowej oraz brak różnic w czasie leczenia lisdexamfetaminą i atomoksetyną.

Perspektywa wspólna bez uwzględnienia RSS

Największy wpływ na wyniki mają parametry: minimalny udział rynkowy Elvanse oraz maksymalna liczebność populacji docelowej.

Analiza wariantów skrajnych

Perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

W wariantach skrajnych: minimalnym i maksymalnym, prognozowane wydatki płatnika publicznego w pierwszych czterech latach refundacji

Perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

W wariantach skrajnych: minimalnym i maksymalnym, prognozowane wydatki płatnika publicznego w pierwszych czterech latach refundacji wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego kolejno o

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Nie zidentyfikowano również istotnych zmian w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Elvanse we wnioskowanym wskazaniu spowoduje wzrost kosztów po stronie pacjentów, co związane jest ze współpłacaniem pacjentów za wnioskowany lek.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



Tabela 31. Bilans wydatków płatnika.

Rok refundacji	Przyrost wydatków [zł]	Oszczędności [zł]	Bilans wydatków [zł]
Analiza z uwzględnieniem RSS dla produktu <i>Elvanse</i>			
1. rok			
2. rok			
3. rok			
4. rok			
Analiza bez uwzględnienia RSS dla produktu <i>Elvanse</i>			
1. rok			
2. rok			
3. rok			
4. rok			

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o umieszczeniu preparatu *Elvanse* w wykazie leków refundowanych,

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Elvanse we wskazaniu „leczenie zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29 kwietnia 2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Elvanse” i „lisdexamfetamine”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację negatywną. Należy mieć na uwadze, że w innych krajach produkt leczniczy Elvanse występuje pod innymi nazwami handlowymi tj. Vyvanse i Tyvense. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzystne wyniki badania SPD489-317. W rekomendacji negatywnej z 2009 roku zwraca się głównie uwagę na niewystarczające dowody na kliniczną przewagę lisdeksamfetaminy nad tańszymi alternatywami. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla substancji lisdeksamfetamina dimezylanu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC, 2014	ADHD u pacjentów zdiagnozowanych pomiędzy 6 a 18 rż, którzy wymagają stałego działania leku przez 12 godzin.	Rekomendacja pozytywna Ocena ponowna produktu Vyvanse we wskazaniu do leczenia ADHD u pacjentów zdiagnozowanych pomiędzy 6 a 18 rż, którzy wymagają stałego działania leku przez 12 godzin. Rekomendacja oparta o wyniki analizy minimalizacji kosztów z długodziałającym metylofenidatem.
NCPE, 2013	ADHD u dzieci ≥ 6 rż, po braku klinicznie adekwatnej odpowiedzi na leczenie metylofenidatem	Brak jednoznacznej rekomendacji. Nie zalecono przeprowadzenia pełnej analizy farmakoekonomicznej produktu Tyvense (lisdeksamfetamina dimezylanu). Według wnioskodawcy produkt leczniczy Tyvense jest objęty refundacją.
AWMSG, 2013	Kompleksowy program leczniczy ADHD u dzieci w wieku ≥ 6 rż przy braku klinicznie adekwatnej odpowiedzi na leczenie metylofenidatem	Rekomendacja pozytywna Produkt leczniczy Elvanse rekomendowany jako opcja terapeutyczna w ramach kompleksowego programu leczniczego ADHD u dzieci w wieku ≥ 6 rż. przy braku klinicznie adekwatnej odpowiedzi na leczenie metylofenidatem.
SMC, 2013	kompleksowy program leczenia ADHD u dzieci w wieku ≥ 6 lat, gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie metylofenidatem jest klinicznie nieadekwatne.	Rekomendacja pozytywna Produkt leczniczy Elvanse został zaakceptowany do stosowania w Szkocji. Lisdeksamfetamina dimezylanu ma być stosowana w ramach kompleksowego programu leczenia ADHD u dzieci w wieku ≥ 6 lat, gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie metylofenidatem jest klinicznie nieadekwatne.
CADTH, 2009	ADHD u dzieci w wieku 6-12 lat	Rekomendacja negatywna Eksperti nie rekomendują leku Vyvanse w leczeniu ADHD u dzieci w wieku 6-12 lat ze względu na niewystarczające dowody świadczące o korzyściach terapeutycznych w porównaniu z tańszymi alternatywami.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	Na indywidualny wniosek pacjenta	NIE
Belgia	nd	nd	nd
Bulgaria	nd	nd	nd
Chorwacja	nd	nd	nd
Cypr	nd	nd	nd
Czechy	nd	nd	nd
Dania	TAK	Populacja pediatryczna, na indywidualny wniosek pacjenta	NIE
Estonia	nd	nd	nd
Finlandia	nd	nd	nd
Francja	nd	nd	nd
Grecja	nd	nd	nd
Hiszpania	TAK	Populacja pediatryczna	NIE
Holandia	nd	nd	nd
Irlandia	nd	nd	nd
Islandia	nd	nd	nd
Liechtenstein	nd	nd	nd
Litwa	nd	nd	nd
Luksemburg	nd	nd	nd
Łotwa	nd	nd	nd
Malta	nd	nd	nd
Niemcy	TAK	Populacja pediatryczna	NIE
Norwegia	TAK	Populacja pediatryczna	NIE
Portugalia	nd	nd	nd
Rumunia	nd	nd	nd
Słowacja	nd	nd	nd
Słowenia	nd	nd	nd
Szwajcaria	TAK	Bez ograniczeń	NIE
Szwecja	TAK	Bez ograniczeń	NIE
Węgry	nd	nd	nd
Wielka Brytania	nd	nd	nd
Włochy	nd	nd	nd

*wnioskodawca nie przedstawił informacji dotyczącej poziomu refundacji w poszczególnych krajach, wskazał jedynie czy lek jest refundowany. Informacje dotyczą wszystkich 3 wnioskowanych dawek.

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2017 rok.

(<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 29.04.2019)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Elvanse jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w żadnym o PKB zbliżonym do Polski. Wnioskodawca nie przedstawił informacji o poziomie refundacji ze środków publicznych. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.02.2019, znak PLR.4600.4360.2018.5.KK, PLR.4600.4361.2018.5.KK, PLR.4600.4362.2018.5.KK (data wpływu do AOTMiT 21.02.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 30 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021318
- Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 50 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021325
- Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 70 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021332

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29.03.2019, znak OT.4330.8.2019.TG.6 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.04.2019.

Wskazaniem przekazanym w zleceniu przez MZ jest stosowanie Elvanse w „zespolu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci w wieku powyżej 6 roku życia, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej: w ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę.

Problem zdrowotny

Zaburzenia hiperkinetyczne, deficyty uwagi i zaburzenia aktywności z hiperaktywnością lub bez – głównymi objawami są wyraźnie nadmierna aktywność i wyraźne zaburzenia uwagi, a także impulsywność. Zaburzenia hiperkinetyczne występują w ciągu pierwszych pięciu lat życia. Dzieci hiperkinetyczne często wykazują dodatkowe specyficzne opóźnienie rozwoju ruchowego i rozwoju mowy. Główne objawy – deficyt uwagi, nadmierna aktywność i impulsywność – cechują się dużą trwałością i mogą utrzymać się do wieku dorosłego. Rokowanie zależy w znacznej mierze od współpracy między terapeutą, dzieckiem, rodziną i szkołą. Zespół hiperkinetyczny jest najczęściej występującym u dzieci zaburzeniem poznawczym, emocjonalnym i behawioralnym. Chorobowość na świecie szacuje się na 5-12%.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Elvanse we wnioskowanym wskazaniu wskazał atomoksetynę. W celu poszerzenia oceny efektywności klinicznej wnioskodawca wskazuje dodatkowo placebo jako komparator. Biorąc pod uwagę charakter wytycznych klinicznych oraz wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Elvanse, oraz wybór technologii medycznych dostępnych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, wybór komparatora można uznać za zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do raportu włączono jedno badanie RCT porównujące LDX z ATX – badanie *SPD489-317*, w populacji dzieci i młodzieży z ADHD, z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejszą terapię MPH.

W badaniu *SPD489-317* wykazano istotną przewagę LDX w porównaniu z ATX w zakresie większości ocenianych punktów, m.in.: krótszy czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie (12 vs 21 dni, $p=0,001$), wyższy odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź istotną klinicznie w skali CGI-I (RB=1,28, $p=0,0013$), wyższy odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie definiowaną jako redukcja punktacji w skali ADHD-RS-IV (m.in. $\geq 50\%$ redukcja – RB=1,45, $p=0,0002$), większego prawdopodobieństwa utrzymania się odpowiedzi na leczenie w okresie 4-9 tyg. badania, większej redukcji natężenia objawów w skali ADHD-RS-IV (w zakresie całkowitej punktacji MD=-6,5, $p<0,001$, również w podskalach ocenianych), wyższego prawdopodobieństwa osiągnięcia remisji objawów w skali CGI-S (RB=1,31, $p=0,0274$), większego prawdopodobieństwa poprawy o >1 kategorię oceny ciężkości objawów w skali CGI-S (RB=1,17, $p=0,0454$)

oraz w zmniejszeniu ograniczenia funkcjonowania pacjenta wg punktacji całkowitej WFIRS-P i subdomenach funkcjonowania w szkole i aktywności społecznej (zmniejszenie ograniczenia, odpowiednio: $p=0,046$; $p=0,002$; $p=0,014$).

W ramach skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy (publikacje *Setyawan 2013*, *Setyawan 2013a* oraz *Setyawan 2013b*) porównującej LDX z innymi stosowanymi w ADHD lekami (w tym ATX), w populacji chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie. W porównaniu grupy otrzymującej LDX z grupą ATX, odsetek chorych przerywających leczenie wyniósł 74% vs 82%, a ryzyko przerwania leczenia podczas terapii ATX było o około 17% niższe niż w przypadku leczenia LDX (HR=0,83 (95%CI: 0,79-0,86); $p<0,0001$).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu SPD489-317 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między terapią LDX a ATX ani w ocenie zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (TEAEs) ogółem, ani pod względem TEAEs prowadzących do przerwania leczenia. Istotnie statystycznie częściej podczas terapii LDX występowały, obniżenie apetytu i zmniejszenie masy ciała. Natomiast znamienne rzadziej stwierdzano występowanie senności podczas leczenia LDX. Do najczęstszych TEAEs podczas terapii LDX należały obniżenie apetytu, zmniejszenie masy ciała oraz ból głowy, a w przypadku leczenia ATX ból głowy, nudności i senność.

Według ChPL działania niepożądane podczas stosowania produktu leczniczego Elvanse są typowe dla leczenia psychostymulantami. Bardzo częste ($\geq 1/10$) działania niepożądane obejmują zmniejszenie łaknienia, bezsenność, suchość w jamie ustnej, bóle głowy, ból w nadbrzuszu i zmniejszenie masy ciała.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie lisdeksamfetaminy (Elvanse) w miejsce atomoksetyny (Strattera) jest droższe i skuteczniejsze.

Oszacowany ICUR dla porównania lisdeksamfetaminy (Elvanse) vs atomoksetyna (Strattera) wyniósł z perspektywy NFZ: [redacted] zł przy uwzględnieniu RSS oraz 447 513 zł bez uwzględnienia RSS, natomiast z perspektywy wspólnej: [redacted] zł przy uwzględnieniu RSS oraz 438 594 zł bez uwzględnienia RSS.

Wartości uwzględniające mechanizm RSS znajdują się poniżej progu opłacalności, natomiast wartości nieuwzględniające mechanizmu RSS powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W związku z wykazaniem wyższości ocenianej interwencji nad refundowanym komparatorem w ramach badania RCT (Dittmann 2013), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Progowe ceny zbytu netto Elvanse z perspektywy NFZ wyniosły: dla opakowania 30 kapsułek à 30 mg - [redacted] zł, dla opakowania 30 kapsułek à 50 mg - [redacted] zł oraz dla opakowania 30 kapsułek à 70 mg - [redacted] zł. Progowe ceny zbytu netto Elvanse z perspektywy wspólnej wyniosły: dla opakowania 30 kapsułek à 30 mg - [redacted] zł, dla opakowania 30 kapsułek à 50 mg - [redacted] zł oraz dla opakowania 30 kapsułek à 70 mg - [redacted] zł.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (PBAC 2014, SMC 2013, AWMSG 2013) i 1 rekomendację negatywną (PBAC 2014) dla leku Elvanse w leczeniu zespołu ADHD u dzieci.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza kliniczna		
AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji, tj. brak danych o zapadalności dla wnioskowanego wskazania (§ 4. ust.1 pkt 1).	TAK	-
AKL zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Z przeglądu wykluczano abstrakty konferencyjne, jednak brak jest takiego kryterium wykluczenia w schemacie PICOS (§ 4. ust.1 pkt 3).	TAK	-
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną. Opis interwencji w schemacie PICOS to „Lisdexamfetamina dimezylanu (LDX), w postaci i dawkowaniu wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego” natomiast technologia wnioskowana to „Lisdexamfetamina dimezylanu stosowana w kompleksowym programie leczenia [...]”. Brak jest zgodności pomiędzy tymi zapisami, a ponadto brakuje precyzyjnego opisu przedmiotowego „kompleksowego programu leczenia” (§ 4. ust. 2 pkt 2).	TAK	-
Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej: wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej, tj. brak informacji o testowanej hipotezie dla badań: Jain 2011 (Biederman 2007), Jain 2013 (Wigal 2009), Coghill 2014 (SPD489-325) (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. a).	TAK	-
Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu, tj. brak informacji o ocenianych punktach końcowych w badaniach: Jain 2011, Jain 2013, Coghill 2014, Setyawan 2013, Setyawan 2013a oraz Setyawan 2013b, Hansen 2015, Wigal 2010, Antonuci 2010 (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f).	TAK	-
Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, tj. brak takiej informacji dla badań: Jain 2011, Jain 2013, Coghill 2014, Setyawan 2013, Setyawan 2013a oraz Setyawan 2013b, Hansen 2015, Wigal 2010, Antonuci 2011 (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. g).	TAK	-
Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wskazania źródeł finansowania badania, tj. brak takiej informacji dla badań: Jain 2011, Jain 2013 oraz Coghill 2014 (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. h).	TAK	-
Analiza ekonomiczna		
Dokument elektroniczny dołączony do analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii, ponieważ po otwarciu pliku pojawia się Monit błędu Microsoft Visual Basic for Applications o treści: „Compile error: The code on this project must be updated for use on 64-bit systems. Please review and update Declare statements and then mark them with the PtrSafe attribute” (§ 5. ust.2 pkt 7).	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie stwierdzono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Antonucci 2010** Antonucci D, et al. Assessing effects of treatment with lisdexamfetamine dimesylate for pediatric ADHD using a parental survey. *CNS Spectr* 2010; 15(4):248-256
- Banaschewski 2018** Banaschewski T, et al. Growth and Puberty in a 2-Year Open-Label Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs* 2018
- Coghill 2017** Coghill DR, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with ADHD: A Phase IV, 2-Year, Open-Label Study in Europe. *CNS Drugs* 2017; 31(7):625-638
- Coghill 2018** Coghill DR, et al. Cognitive Function of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a 2-Year Open-Label Study of Lisdexamfetamine Dimesylate. *CNS Drugs* 2018; 32(1):85-95
- Coghill 2014** Coghill DR, et al. Post hoc analyses of the impact of previous medication on the efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in a randomized, Controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10:2039-2047
- Coghill 2014a** Coghill DR, et al. A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. *CNS Drugs* 2014; 28(6):497-511
- Dittmann 2013** Dittmann RW, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs* 2013; 27(12):1081-1092
- Dittmann 2014** Dittmann RW, et al. Treatment Response and Remission in a Double-Blind, Randomized, Head-to-Head Study of Lisdexamfetamine Dimesylate and Atomoxetine in Children and Adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs* 2014
- Frampton 2018** Frampton J E . Lisdexamfetamine Dimesylate: A Review in Paediatric ADHD . *Drugs* 2018 ; 78 (10):1025-1036.
- Hansen 2015** Hansen MV, et al. Safety and Tolerability of Lisdexamfetamine: A Retrospective Cohort Study. *CNS Drugs* 2015; 29(5):415-423
- Jain 2011** Jain R, et al. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with methylphenidate: A post hoc analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2011; 5
- Jain 2013** Jain R, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and recent methylphenidate use. *Adv Ther* 2013; 30(5):472-486
- Joseph 2017** Joseph A, et al. Comparative efficacy and safety of attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017; 26(8):875-897
- Li 2017** Li Y, et al. An Evaluation on the Efficacy and Safety of Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: a Comparison of Multiple Treatments. *Mol Neurobiol* 2017; 54(9):6655-6669
- Luan 2017** Luan R, et al. Efficacy and tolerability of different interventions in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Front Psychiatry* 2017; 8(NOV)
- Nagy 2016** Nagy P, et al. Functional outcomes from a head-to-head, randomized, double-blind trial of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and an inadequate response to methylphenidate. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016; 25(2):141-149
- Padilha 2018** Padilha SCOS, et al. Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018
- Roskell 2014** Roskell NS, et al. Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(8):1673-1685
- Setyawan 2013** Setyawan J, et al. Treatment persistence in attention deficit/hyperactivity disorder: a retrospective analysis of patients initiated on lisdexamfetamine vs other medications. *J Med Econ* 2013; 16(11):1275-1289
- Setyawan 2013a** Setyawan J, et al. Comparison of therapy augmentation and deviation rates from the recommended once-daily dosing regimen between LDX and commonly prescribed long-acting stimulants for the treatment of ADHD in youth and adults. *J Med Econ* 2013; 16(10):1203-1215
- Setyawan 2013b** Setyawan J, et al. Comparing treatment adherence of lisdexamfetamine and other medications for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: a retrospective analysis. *J Med Econ* 2013; 16(7):962-975
- Wigal 2010** Wigal SB, et al Does prior exposure to stimulants in children with ADHD impact cardiovascular parameters from lisdexamfetamine dimesylate?. *Postgrad Med* 2010; 122(5):27-34

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAP 2011** Clinical Practice Guideline. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2011, 128 (5): 1007-22
- AWMSG 2013** All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation. Advice No: 2813 – October 2013 [dostęp: 18.04.2019].
All Wales Medicines Strategy Group. AWMSG Secretariat Assessment Report. Lisdexamfetamine dimesylate (Elvanse®) Full submission. Reference numer: 188. September 2013 [dostęp: 18.04.2019].

BAP 2014	Bolea-Alamañac B, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: Update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. <i>J Psychopharmacol</i> 2014, 28(3):179-203
CADTH 2009	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC Final Recommendation. Lisdexamfetamine dimesylate (Vyvanse – Shire Canada Inc.). 2009 CADTH. [dostęp: 18.04.2019].
CADDRA 2011	https://caddra.ca/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf [dostęp: 18.04.2019].
CPS 2018	Feldman ME, et al. ADHD i children and youth: Part2 – Treatment. <i>Paediatrics & Child Health</i> 2018, 462–472
IQWiG 2013	Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Reports – Commission No. A13-24. Lisdexamfetamine dimesylate –Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V. 29 August 2013. [dostęp: 18.04.2019].
NCPE 2013	National Centre for Pharmacoeconomics. Lisdexamfetamine dimesylate (Tyvense®). http://www.ncpe.ie/drugs/lisdexamfetamine-dimesylate-tyvense/ [dostęp: 18.04.2019].
NICE 2018	https://www.nice.org.uk/guidance/ng87 [dostęp: 18.04.2019].
PBAC 2013	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Australian Government. Public Summary Document. Lisdexamfetamine. July 2013. [dostęp: 18.04.2019].
PBAC 2014	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document– July 2014 PBAC Meeting. LISDEXAMFETAMINE DIMESILATE, capsules, 30 mg, 50 mg & 70 mg, Vyvanse®, Shire Australia Pty Ltd http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/lisdexamfetamine-dimesilate-psd-07-2014 [dostęp: 18.04.2019].
PTP 2010	http://psychiatria.org.pl/news.tekst,35,leczenie_zespołu_nadpobudliwosci_psychoruchowej_adhd_i_zaburzenia_hiperkinetycznego [dostęp: 18.04.2019].
SIGN 2009	https://www.sign.ac.uk/sign-112-management-of-attention-deficit-and-hyperkinetic-disorders-in-children-and-young-people.html [dostęp: 18.04.2019].
RACP 2009	https://www.racp.edu.au/advocacy/division-faculty-and-chapter-priorities/paediatrics-and-child-health-division/australian-guidelines-on-adhd [dostęp: 18.04.2019].
SMC 2013	Scottish Medicines Consortium. Lisdexamfetamine dimesylate, 30mg, 50mg & 70mg capsules (Elvanse®) SMC No. (863/13) 13 May 2013 [dostęp: 18.04.2019].

Pozostałe publikacje

AOTMIT OT.4311.17.2018	Intuniv (guanfacyna) we wskazaniu leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, nr. OT.4311.17.2018, Warszawa dn. 30.04.2018
Bouwman 2014	Bouwman C, van der Kolk A, Oppe M, Schawo S, Stolk E, van Agthoven M, Buitelaar J, van Roijen LH. Validity and responsiveness of the EQ-5D and the KIDSCREEN-10 in children with ADHD. <i>Eur J Health Econ</i> (2014) 15:967-977.
COGNOSCO 2017	COGNOSCO Market Research. Schematy terapeutyczne leczenia ADHD u dzieci i młodzieży w Polsce stosowane przez lekarzy psychiatrów. Raport z badania przygotowany dla firmy Shire. Listopad/ grudzień 2017. COGNOSCO Market Research. Schematy terapeutyczne leczenia ADHD u dzieci i młodzieży w Polsce stosowane przez lekarzy neurologów. Raport z badania przygotowany dla firmy Shire. Listopad/ grudzień 2017. Materiały otrzymane od Wnioskodawcy.
ChPL Elvanse	Charakterystyka Produktu Leczniczego Elvanse (10.2018)
Krempieńska 2011	Krempieńska I. Zespół nadpobudliwości psychoruchowej w ujęciu neurokognitywistycznym. <i>Annales AMS</i> 2011, Sympozja I: Neurokognitywistyka w Patologii i Zdrowiu 2009-2011, 72-80
Miernik-Jaesche 2011	Miernik-Jaesche M, Namysłowska I. Zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD). https://www.mp.pl/pacjent/pediatrica/choroby/psychiatria/78868.zespol-nadpobudliwosci-psychoruchowej-adhd [dostęp: 18.04.2019].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27.02.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 19)

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Elvanse stosowanego w leczeniu dzieci z ADHD po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2018
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Elvanse stosowanego w leczeniu dzieci z ADHD po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2018
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Elvanse stosowanego w leczeniu dzieci z ADHD po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2018
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Elvanse stosowanego w leczeniu dzieci z ADHD po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2018
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Elvanse stosowanego w leczeniu dzieci z ADHD po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Kraków 2018
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Elvanse zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dn. 23.04.2019 r.