

Rekomendacja nr 34/2019

z dnia 13 maja 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 30 mg, 30 kaps., Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 50 mg, 30 kaps., Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 70 mg, 30 kaps., 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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie 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;

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, **pod warunkiem** pogłębienia mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii oparto w głównej mierze na badaniu RCT (badanie SPD489-317), porównującym stosowanie lisdexamfetaminy dimezylanu (LDX) z atomoksetyną (ATX) w populacji dzieci i młodzieży z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention-deficit hyperactivity*

disorder ADHD) z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejszą terapię metylofenidatem (MPH). Zgodnie z wynikami badania odnotowano istotnie statystycznie różnice na korzyść LDX w porównaniu z ATX w punktach końcowych, m.in.: krótszy czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie, wyższy odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź istotną klinicznie w skali CGI-I, wyższy odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie definiowaną jako redukcja punktacji w skali ADHD-RS-IV. Ponadto raportowano wyższe prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi na leczenie w okresie 4-9 tyg. badania, poprawy o >1 kategorię oceny ciężkości objawów w skali CGI-S, osiągnięcia remisji objawów w skali CGI-S oraz większą redukcję natężenia objawów w skali ADHD RS-IV (w zakresie całkowitej punktacji oraz podskalach oceniających). Natomiast nie raportowano istotnych statystycznie różnic w zakresie punktów końcowych dotyczących: odsetka chorych, którzy pozostali w wyjściowej kategorii ciężkości choroby według skali CGI-S; odsetka pacjentów, u których nastąpiła poprawa o 1 kategorię oraz odsetka 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.

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa 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. Natomiast istotnie statystycznie częściej podczas terapii LDX vs ATX występowało obniżenie apetytu i zmniejszenie masy ciała. Znamienne rzadziej raportowano występowanie senności podczas leczenia LDX w porównaniu z ATX. 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.

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, iż odnaleziono tylko jedno badanie badanie RCT porównujące bezpośrednio LDX do wybranego komparatora – ATX. Należy również podkreślić, iż w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy nie uwzględniono warunku kompleksowego leczenia zawierającego psychoterapię, który określony jest we wskazaniu wnioskowanym.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy, przeprowadzona metodą kosztów-konsekwencji, wskazuje, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce wybranego komparatora jest jest droższe i skuteczniejsze zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio ICUR) uwzględniające instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS) znajdują się poniżej progu opłacalności, natomiast wartości nieuwzględniające mechanizmu RSS powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego zarówno w wariacie z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS w kolejnych latach refundacji w obu ocenianych perspektywach (NFZ i wspólnej).

Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują LDX jako opcję terapeutyczną w leczeniu ADHD u dzieci.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 30 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021318, wnioskowana cena zbytu netto [REDACTED]
- Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 50 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021325, wnioskowana cena zbytu netto [REDACTED]
- Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 70 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021332, wnioskowana cena zbytu netto [REDACTED]

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.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [REDACTED] Wnioskowano [REDACTED]
[REDACTED] Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielelenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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.

Wśród hiperkinetycznych zaburzeń zachowania wyróżnia się m.in. zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention-deficit hyperactivity disorder*, ADHD). Z etiologicznego punktu widzenia ADHD można klasyfikować jako zaburzenie o podłożu genetycznym i nabytym. Z klinicznego punktu widzenia zaburzenie składa się z dwóch kategorii objawów: nadpobudliwości psychoruchowej i zaburzeń koncentracji; obie wiążą się z niejednakową progresją, współistniejącymi zaburzeniami, płcią, różnymi postaciami niepełnosprawności funkcjonalnej.

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.

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

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, częstość ADHD wśród dzieci w wieku 7-13 lat oceniana jest na 3-5% z przewagą występowania u chłopców. Jednocześnie ekspert określił występowanie tego zespołu u 3-12% osób w wieku 18 lat lub poniżej.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ADHD jako opcje terapeutyczne wskazują oprócz ocenianej technologii także metylofenidat, dekstroamfetaminę, atomoksetyna, guanfacynę i klonidynę.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego interwencje stosowane obecnie w terapii ADHD obejmują leczenie multimodalne, a jako podstawowy lek ekspert kliniczny wskazał metylofenidat.

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. Zdrow. poz. 19), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są (leki refundowane dostępne w aptece na receptę i wydawane na ryczałt):

- 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.

Wnioskodawca jako komparator dla lisdeksamfetaminy dimezylanu (LDX) przyjął atomoksetynę (ATX) oraz jako dodatkowy komparator w celu poszerzenia oceny efektywności klinicznej – placebo (PLC).

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

Opis wnioskowanego świadczenia

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*.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Elvanse, lek wskazany jest 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.

Wskazanie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym obejmuje 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. Zatem wskazanie wnioskowane dla leku Elvanse jest węższe niż ww. wskazanie rejestracyjne.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawcy zidentyfikowano m.in. badanie RCT oceniające efektywność kliniczną lisdeksamfetaminy (LDX) w porównaniu z atomoksetyną (ATX):

- badanie SDP489-317 – randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie dwuramienne badanie kliniczne porównujące LDX vs ATX (publikacje: Dittmann 2013, Dittmann 2014 oraz Nagy 2016) u pacjentów pediatrycznych w wieku 6-17 lat z pierwotnym rozpoznaniem: ADHD wg kryteriów ADHD-RS-IV o co najmniej umiarkowanym stopniu ciężkości (≥ 28 punktów) oraz niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejszą terapię MPH, definiowaną jako ≥ 1 z kryteriów (m.in. obecność objawów resztkowych ADHD, nieadekwatny czas działania, zmienna kontrola objawów). Liczba pacjentów (poddanych randomizacji): Grupa LDX: 133 (128 otrzymało co najmniej jedną dawkę leku); Grupa ATX: 134 (134 otrzymało co najmniej jedną dawkę leku). Hipoteza: *non-inferiority*. Okres obserwacji: 9 tyg. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu według Cochrane wykazała niejasne ryzyko w domenie selektywne raportowanie oraz niskie ryzyko w pozostałych ocenianych domenach.

W ww. badaniu zastosowano następujące skale:

- ✓ 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.
- ✓ 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 najcięższej chorych pacjentów.
- ✓ 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 oceniające nieuwagę i nadpobudliwość-impulsywność. Zmniejszenie wyniku oznacza poprawę.
- ✓ WFIRS-P - (ang. *Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report*) 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 większe pogorszenie funkcjonowania pacjenta.

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono również:

- w zakresie oceny skuteczności klinicznej i praktycznej wnioskowanej technologii:

- badanie SPD489-404 – długookresowe badanie jednoramienne (publikacje: Coghill 2017, Coghill 2018 oraz Banaschewski 2018). Aktualnie najdłuższa próba kliniczna IV fazy, oceniająca 2 lata stosowania LDX u dzieci i nastolatków chorych na ADHD w ramach otwartej oceny porejestracyjnej jest badaniem bez randomizacji, zaślepienia i grupy kontrolnej. Badanie ocenia dużą liczebność populacji z wielu ośrodków europejskich (w tym z Polski), w długim okresie obserwacji (2 lata), obejmując szeroką analizę bezpieczeństwa;

- 3 analizy *post-hoc* - Jain 2011, Jain 2013 oraz Coghill 2014 – ocena w podgrupach z badań RCT oraz z badania jednoramiennego;
- 1 publikację Antonucci 2010 – prospektywne badanie ankietowe w dużej grupie chorych (11576 chorych), zaprojektowane w sposób niepozwalający na porównanie różnych rodzajów leczenia.

- w zakresie poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa LDX:

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

Jednakże w niniejszej rekomendacji odstąpiono od prezentacji szczegółowych wyników ww. badań jednoramiennych, badań porównujących LDX z placebo i analiz *post-hoc*. W ramach oceny skuteczności klinicznej przedstawiono wyniki porównania LDX w aktywnym komparatorze – atomoksetyną.

Ponadto do oceny skuteczności praktycznej lisdeksamfetaminy włączono m.in.:

- 3 publikacje Setyawan 2013, Setyawan 2013a oraz Setyawan 2013b – retrospektywna analiza subpopulacji w oparciu o dane z bazy MarketScan nt. realizowanych świadczeń. Przeprowadzono retrospektywne analizy porównawcze LDX z innymi stosowanymi w ADHD lekami (w tym ATX). Ww. baza 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.

Skuteczność kliniczna

Istotnie statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii w porównaniu z atomoksetyną odnotowano w zakresie następujących punktów końcowych:

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 statystycznie krótsza o 9 dni (43%) w grupie leczonej LDX w porównaniu do grupy ATX (odpowiednio 12 dni w grupie LDX vs 21 dni w grupie ATX).

Odsetek chorych z odpowiedzią istotną klinicznie w skali CGI-I

W 9-tygodniowym okresie obserwacji istotnie statystycznie więcej pacjentów z grupy LDX w porównaniu do grupy ATX uzyskało odpowiedź istotną klinicznie – odpowiednio 81,7% w grupie LDX vs 63,6% w grupie ATX. Korzyść względna (ang. *relative benefit* RB) wyniosła RB = 1,28 (95%CI: 1,10; 1,50), a liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat* NNT) wyniosła NNT = 6 (95%CI: 4; 14).

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 w 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. Korzyść względna wyniosła odpowiednio

- dla $\geq 25\%$ redukcji punktacji w skali ADHD-RS-IV RB = 1,18 (95%CI: 1,06; 1,31);
- dla $\geq 30\%$ redukcji punktacji w skali ADHD-RS-IV RB = 1,20 (95%CI: 1,07; 1,36);
- dla $\geq 50\%$ redukcji punktacji w skali ADHD-RS-IV RB = 1,45 (95%CI: 1,19; 1,77),

Zmiana punktacji skali ADHD-RS-IV

Na ostatniej, 9. wizycie kontrolnej redukcja natężenia objawów schorzenia była istotnie statystycznie większa w grupie pacjentów leczonych LDX niż u chorych, którzy otrzymywali ATX, zarówno w punktacji całkowitej, jak i w punktacji w podskalach oceniających nieuwagę oraz nadpobudliwość-impulsywność. Różnica średnich (ang. *mean difference* MD) wyniosła odpowiednio:

- dla całkowitej punktacji w skali ADHD-RS-IV MD = -6,5 (95%CI: -9,3; -3,6);
- dla podskali oceniającej nieuwagę skali ADHD-RS-IV MD = -3,4 (95%CI: -4,9; -1,8);
- dla podskali oceniającej nadpobudliwość-impulsywność skali ADHD-RS-IV MD = -3,2 (95%CI: -4,6; -1,7),

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 statystycznie większe podczas terapii LDX w porównaniu do leczenia ATX. Korzyść względna wyniosła odpowiednio

- dla $\geq 25\%$ redukcji punktacji w skali ADHD-RS-IV RB = 1,28 (95%CI: 1,04; 1,57);
- dla $\geq 30\%$ redukcji punktacji w skali ADHD-RS-IV RB = 1,30 (95%CI: 1,03; 1,62);
- dla $\geq 50\%$ redukcji punktacji w skali ADHD-RS-IV RB = 1,76 (95%CI: 1,22; 2,54);
- dla punktacji 1 lub 2 wg skali CGI-I RB = 1,32 (95%CI: 1,01; 1,73).

Odsetek chorych z remisją objawów wg skali CGI-S

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji według skali CGI-S było znamienne statystycznie o około 31% większe podczas terapii LDX w porównaniu do leczenia ATX. Korzyść względna wyniosła RB = 1,31 (95%CI: 1,03; 1,66).

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

Poprawa o więcej niż jedną kategorię oceny ciężkości choroby według CGI-S wystąpiła znamienne częściej u chorych w grupie LDX w porównaniu do pacjentów leczonych ATX. Korzyść względna wyniosła RB = 1,17 (95%CI: 1,00; 1,36).

Dodatkowo w publikacji Dittmann 2013 autorzy badania raportowali, że odsetek chorych, którzy uzyskali poprawę, o co najmniej jedną kategorię według skali CGI-S (obliczony z wykorzystaniem metody LOCF, ang. *last-observation-carried-forward*) zarówno w 4., jak i w 9. tygodniu próby był istotnie statystycznie większy dla LDX w porównaniu z ATX, przy czym nie przedstawiono szczegółowych wartości liczbowych w tym zakresie.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między LDX a ATX w:

- odsetku chorych, którzy pozostali w wyjściowej kategorii ciężkości choroby według skali CGI-S;
- odsetku pacjentów, u których nastąpiła poprawa o 1 kategorię ciężkości objawów choroby wg skali CGI-S;
- 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 wg skali CGI-S.

Ponadto w analizowanym badaniu nie odnotowano, aby którykolwiek z pacjentów zmienił kategorię choroby na cięższą w porównaniu do oceny wyjściowej.

Skuteczność praktyczna

Zgodnie z wynikami badań dotyczących skuteczności praktycznej (Setyawan 2013, Setyawan 2013a oraz Setyawan 2013b):

- odsetek chorych przerywających leczenie był niższy u pacjentów leczonych LDX w porównaniu z ATX i wyniósł 74% w grupie LDX vs 82% w grupie ATX;
- 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 odnotowano zmniejszenie ryzyka przerwania leczenia po zastosowaniu LDX o około 34%,
- 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.

Bezpieczeństwo

W badaniu SPD489-317 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między terapią LDX a ATX ani w ocenie zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events* TEAEs) ogółem, ani pod względem TEAEs prowadzących do przerwania leczenia.

Istotnie statystycznie częściej podczas terapii LDX vs ATX występowały obniżenie apetytu i zmniejszenie masy ciała. Ryzyko wystąpienia zmniejszenia apetytu było 2,47 razy większe w grupie LDX vs ATX; ryzyko względne (ang. *relative risk, risk ratio* RR) wynosiło RR=2,47 (95%CI:1,39; 4,39). Ryzyko zmniejszenia masy ciała było 3,26 razy większe w grupie LDX w porównaniu z ATX; ryzyko względne wynosiło RR=3,26 (95%CI:1,60; 6,63).

Natomiast znamienne rzadziej stwierdzano występowanie senności podczas leczenia LDX vs ATX. Ryzyko występowania senności było o 74% niższe w grupie LDX vs ATX, ryzyko względne wynosiło RR=0,26 (95%CI:0,09; 0,76)

Do najczęstszych TEAEs podczas terapii LDX należały obniżenie apetytu, zmniejszenie masy ciała oraz ból głowy, zaś w przypadku leczenia ATX ból głowy, nudności i senność.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Elvanse działania niepożądane podczas stosowania tego produktu leczniczego 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 odnoszące się do stosowania zawarte ChPL Elvanse dotyczą m.in.:

- nadużywania i uzależnienia od leku,
- działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego:
 - ✓ nagłe zgony u pacjentów z ustalonym rozpoznaniem choroby organicznej serca lub innych ciężkich zaburzeń kardiologicznych,
 - ✓ nadciśnienie tętnicze i inne zaburzenia sercowo-naczyniowe,
 - ✓ kardiomiopatia,

- ✓ ocena układu sercowo-naczyniowego podczas stosowania leków psychostymulujących ,
- psychicznych działań niepożądanych:
 - ✓ psychoza rozpoznana przed leczeniem,
 - ✓ zaburzenie afektywne dwubiegunowe,
 - ✓ nowe objawy psychotyczne lub maniakalne,
 - ✓ agresja,
- długotrwałego zahamowania wzrastania (wzrostu i masy ciała),
- napadów drgawkowych.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Z informacji przedstawionych przez wnioskodawcę wynika, że w bazie VigiAccess, zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 10747 chorych leczonych produktem Elvanse, które dotyczyły najczęściej następujących kategorii działań niepożądanych. Najczęściej raportowano: 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%). Odnaleziono również 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%).

Ograniczenia

W ramach analizy klinicznej odnaleziono tylko jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio LDX do wybranego komparatora – ATX. Należy podkreślić, iż w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy nie uwzględniono warunku kompleksowego leczenia zawierającego psychoterapię, który określony jest we wskazaniu wnioskowanym. Populacja uwzględniona w przeglądzie systematycznym obejmowała 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. W opisie badania również nie odnaleziono informacji, czy włączeni pacjenci mieli jednocześnie realizowaną psychoterapię, co stanowi ograniczenie dla wnioskowania w analizowanym przypadku. Warto również zwrócić uwagę na krótki okres obserwacji w badaniu, który wyniósł 9 tygodni, przy czym utrzymanie skuteczności klinicznej LDX w długim okresie leczenia (2 lata) potwierdzono w badaniu jednoramiennym SPD489-404.

W analizie klinicznej wnioskodawcy, 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 cechowały 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. Mając na uwadze powyższe w niniejszej rekomendacji nie przedstawiono szczegółowych wyników ww. analiz, niemniej jednak wskazują one na podobny kierunek efektu, co analizy zaplanowane w populacji dzieci po niepowodzeniu MPH.

W rekomendacji AWMMSG 2013 wskazano, 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.

Do analizy skuteczności klinicznej wnioskodawca włączył także 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 według oceny w skali AMSTAR 2 są przeglądami o krytycznie niskiej jakości, poza publikacją Padilha 2018, która jest niskiej jakości. Wnioskodawca podkreśla, że w odnalezionych przeglądach nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy klinicznej. Wyniki tych przeglądów wykazują podobny kierunek wnioskowania do wyników analizy klinicznej wnioskodawcy i wskazują na istotnie statystycznie wyższą skuteczność LDX w odniesieniu do ATX (m.in. całkowitym wyniku w skali ADHD-RS, uzyskaniu odpowiedzi w skali CGI-I), przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa obu leków (w tym podobną częstością wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events* 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. Tym samym w niniejszej rekomendacji odstąpiono od szczegółowego opisu wyników ww. przeglądów systematycznych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach przedłożonych analiz przedstawiono propozycję instrumentów dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS),

odpowiednio dla poszczególnych dawek:

- Elvanse 30 kaps., 30 mg -
- Elvanse 30 kaps., 50 mg -
- Elvanse 30 kaps., 70 mg -

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

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, przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorców) w 1-rocznym horyzoncie czasowym. Jako komparator dla lisdeksamfetaminy przyjęto atomoksetynę.

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne tj. koszty leków oraz nielekowe koszty bezpośrednie.

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

Oszacowany inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) dla porównania lisdeksamfetaminy (Elvanse) vs atomoksetyna (Strattera) wyniósł:

- z perspektywy NFZ: [] przy uwzględnieniu RSS oraz [] bez uwzględnienia RSS.
- z perspektywy wspólnej wyniósł: [] przy uwzględnieniu RSS oraz [] 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.

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 progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą:

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

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanych cen zbytu netto.

W ramach analiz wrażliwości przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Zgodnie z wynikami analizy deterministycznej zmiana wnioskowania zachodzi w kilku wariantach uwzględniających RSS zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Testowano następujące parametry: horyzont czasowy analizy, sekwencja leczenia, użyteczność stanów zdrowia, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu nietolerancji, dawkowanie LDX, dawkowanie atomoksetyny oraz bezpośrednie koszty nielekowe u pacjentów z/bez odpowiedzi. Najwyższą wartość współczynnika ICUR uzyskano w wariacie, w którym testowano maksymalną użyteczność stanu zdrowia pacjentów bez odpowiedzi na leczenie.

Wyniki analizy probabilistycznej zaprezentowano jako prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lisdeksamfetaminy względem atomoksetyny przy gotowości do zapłaty (WTP) na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 953 PLN):

- z perspektywy NFZ
 - ✓ z uwzględnieniem RSS - Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lisdeksamfetaminy względem atomoksetyny - []

- ✓ bez uwzględnienia RSS - Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lisdeksamfetaminy względem atomoksetyny - [REDACTED]
- z perspektywy wspólnej
 - ✓ z uwzględnieniem RSS - Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lisdeksamfetaminy - [REDACTED]
 - ✓ bez uwzględnienia RSS - Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lisdeksamfetaminy - [REDACTED]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ fakt, iż wnioskodawca wskazuje, że interwencję stanowi produkt leczniczy Elvanse, jednak nie precyzuje, 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. Natomiast zgodnie z ChPL Elvanse leczenie jest kompleksowe i zazwyczaj obejmuje terapię farmakologiczną oraz program łączący metody psychologiczne, edukacyjne i psychospołeczne.

Ograniczeniem analizy jest przyjęty w modelu roczny horyzont czasowy, który jest znacznym uproszczeniem zważywszy na fakt, że farmakoterapia ADHD może trwać przez wiele lat.

W modelu nie uwzględniano również kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorem, zatem nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 4 letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa wynosi [redacted] pacjentów w I, [redacted] w II, [redacted] w III oraz [redacted] w IV roku analizy.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty leków oraz koszty nielekowe.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy finansowanie ocenianej technologii

[redacted] Koszty inkrementalne związane z finansowaniem wnioskowanej technologii ze środków publicznych wynoszą:

[redacted]

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wyniki mają parametry: maksymalna liczebność populacji docelowej, brak różnic w czasie leczenia lisdeksamfetaminą i atomoksetyną oraz minimalny udział rynkowy Elvanse. [redacted]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz udziału rynkowego dla leku Elvanse. Brak jest szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących liczebności populacji, zaś wskazania eksperta nie są wystarczające do zweryfikowania danych uwzględnionych przez wnioskodawcę. Oba parametry były testowane w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy, którą wykazała [redacted] wyników.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Z uwagi na blisko [redacted] prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lisdeksamfetaminy względem atomoksetyny z perspektywy NFZ w wariacie z uwzględnieniem RSS wykazane w analizie wrażliwości, zasadne byłoby zaproponowanie przez wnioskodawcę pogłębionego RSS, zwiększającego prawdopodobieństwo efektywności kosztowej.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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,

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia ADHD u dzieci i młodzieży, w tym 1 polskie:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018) Wielka Brytania;
- Canadian Pediatrics Society (CPS 2018) Kanada;
- British Association for Psychopharmacology (BAP 2014) Wielka Brytania;
- American Academy of Pediatrics (AAP 2011) USA;
- Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA 2011) Kanada;
- Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP 2010) Polska;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2009) Szkocja;
- Royal Australasian College of Physicians (RACP 2009) Australia.

W wytycznych NICE 2018 zalecają stosowanie lisdeksamfetaminy dimezylanu (LDX) u pacjentów po nieskuteczności leczenia (w zakresie zmniejszenia objawów ADHD) metylofenidatem (MPH) (po 6 tygodniach leczenia, przy zastosowaniu odpowiedniej dawki). LDX w ramach terapii w I linii leczenia wymieniana jest także w wytycznych CADDRA 2011 oraz CPS 2018 (zaliczana do grupy dekstroamfetamin 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. Wytyczne AAP 2018 wymieniają LDX jako jeden z leków z niskim ryzykiem uzależnienia możliwych do stosowania u dzieci. W rekomendacjach SIGN 2009 wskazano, że LDX w badaniu III fazy wykazała lepszą efektywność od placebo i podobne profil działań niepożądanych do deksamfetaminy. BAP 2014 zaznacza, 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 oraz wskazuje, że leczenie ADHD powinno być kompleksowe.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 5 rekomendacji odnoszących się do lisdeksamfetaminy dimezylanu u pacjentów pediatrycznych (należy mieć na uwadze, że w innych krajach produkt leczniczy Elvanse występuje pod innymi nazwami handlowymi tj. Vyvanse i Tyvense):

3 pozytywne

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2014);
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2013);
- Scottish Medicines Consortium (SMC 2013);

1 negatywną

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2009);

1 nieokreśloną

- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2013).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzystne wyniki badania SPD489-317. W uzasadnieniu rekomendacji negatywnej CADTH 2009 wskazano na niewystarczające dowody na kliniczną przewagę lisdeksamfetaminy nad tańszymi alternatywami. Zgodnie z rekomendacją NCPE 2013 nie zalecono przeprowadzenia pełnej analizy farmakoekonomicznej produktu Tyvense, jednakże według wnioskodawcy produkt leczniczy Tyvense jest objęty refundacją.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Oncaspar jest aktualnie finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w żadnym o PKB *per capita* zbliżonym do Polski. Wnioskodawca nie przedstawił informacji o poziomie refundacji ze środków publicznych w poszczególnych krajach. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.02.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4360.2018.5.KK, PLR.4600.4361.2018.5.KK, PLR.4600.4362.2018.5.KK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Elvanse (lisdeksamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 30 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021318; Elvanse (lisdeksamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 50 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021325; Elvanse (lisdeksamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 70 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021332 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 36/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Elvanse (lisdeksamfetamini 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.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Elvanse (lisdeksamfetamini 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;

2. Raport nr OT.4330.8.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku 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. Data ukończenia: 6.05.2019 r.