



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 36/2019 z dnia 13 maja 2019 roku

w sprawie oceny 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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne 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, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu niższego niż ceny innych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Rada Przejrzystości sugeruje pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt leczniczy Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas, LDX), jest prolekiem, który po wchłonięciu z przewodu pokarmowego zostaje przekształcony w deksamfetaminę, która odpowiada za efekt farmakologiczny leku w postaci łagodzenia objawów zespołu hiperkinetycznego (ADHD). Zespół hiperkinetyczny (ADHD) jest obecnie najczęściej występującym u dzieci zaburzeniem poznawczym, emocjonalnym i behawioralnym, którego chorobowość na świecie szacuje się na 5-12% (u dorosłych około 4%). Należy jednak zwrócić uwagę



na objawowy charakter rozpoznania oraz niezbyt ściśle kryteria, co utrudnia precyzyjne oszacowanie populacji. Dodać również należy, że wybrany komparator (atomoksetyna, ATX) działa przez inne mechanizmy, nie wykazuje działania psychostymulującego i posiada odmienny profil ryzyka w zakresie działań niepożądanych.

Dowody naukowe

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa opiera się głównie na badaniu RCT porównującym LDX z ATX (badanie SPD489-317) w populacji dzieci i młodzieży z ADHD, z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejszą terapię metylofenidatem (MPH). Wykazano w nim istotną statystycznie przewagę LDX w porównaniu z ATX w zakresie większości przyjętych punktów końcowych, m.in.: krótszy czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie (12 vs 21 dni), 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, większego prawdopodobieństwa utrzymania się odpowiedzi na leczenie w okresie 4-9 tyg. badania, większej redukcji natężenia objawów w skali ADHD RS-IV, wyższego prawdopodobieństwa osiągnięcia remisji objawów w skali CGI-S, większego prawdopodobieństwa poprawy o >1 kategorię oceny ciężkości objawów w skali CGI-S oraz w zmniejszeniu ograniczenia funkcjonowania pacjenta wg punktacji całkowitej WFIRS-P i subdomenach funkcjonowania w szkole i aktywności społecznej.

Wśród ograniczeń powyższego badania należy wymienić stosunkowo krótki okres obserwacji (9 tyg.), który utrudnia ocenę odległych efektów stosowania leku. Uwzględnić również należy zwiększone ryzyko związane z selektywnym raportowaniem oraz ograniczenia związane z przyjęciem punktów końcowych opartych o skale zawierające elementy oceny subiektywnej. W opisie badania nie odnaleziono także informacji o tym, czy włączeni pacjenci byli jednocześnie poddawani psychoterapii (czego dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia).

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). Natomiast przeglądy systematyczne włączone przez wnioskodawcę do analizy są przeglądami o krytycznie niskiej jakości (Frampton 2018, Joseph 2017, Li 2017, Luan 2017, Roskell 2014 oraz Coghill 2014a) lub niskiej jakości (Padilha 2018).

Odnaleziono osiem 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). Wytyczne AAP 2018, SIGN 2009, RACP 2009 i BAP 2014 nie wymieniają w rekomendacjach LDX w leczeniu dzieci po niepowodzeniu leczenia MPH, wspominając o nim ogólnie jako o jednym z leków możliwych do stosowania u dzieci z niższym potencjałem uzależniania niż deksamfetamina. Stanowisko PTP 2010 nie wymienia konkretnych leków w ramach farmakoterapii i podkreśla, że leczenie ADHD powinno być kompleksowe. 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), a jako terapia w I linii leczenia wymieniany jest w wytycznych kanadyjskich (CADDRA 2011, CPS 2018). W zakresie 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. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (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.

Z perspektywy społecznej w horyzoncie długoterminowym należy również zwrócić uwagę na ryzyko nadużywania i uzależnienia. Dlatego, 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. W świetle dotychczasowych badań nie jest również znany niekorzystny efekt polipragmazji w zakresie leków psychotropowych stosowanych u dzieci, które to zjawisko może pojawiać się w praktyce leczenia farmakologicznego ADHD (np. przez połączenie leków łagodzących objawy ADHD, antydepresyjnych i antypsychotycznych).

Problem ekonomiczny

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

czym dodać należy, że [REDAKTOWANE].

Analiza efektywności kosztowej wskazuje, że przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) lek może być kosztowo-efektywny [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]. 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.

Z perspektywy płatnika publicznego refundacja będzie się wiązać ze znacznym dodatkowym obciążeniem finansowym, którego dokładna skala jest jednak trudna do oszacowania ze względu na trudności ścisłego określenia populacji.

Odnaleziono jedną negatywną rekomendację refundacyjną (PBAC 2014) i trzy pozytywne rekomendacje refundacyjne (PBAC 2014, SMC 2013, AWMMSG 2013), które jednak nie pochodzą z krajów o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Główne argumenty decyzji

Ze względu na dostępne dowody naukowe w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa oraz praktykę kliniczną, która wskazuje na korzyści ze stosowania leku, Rada rekomenduje refundowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Efektem wprowadzenia leku powinno być poszerzenie spektrum dostępnych leków i zwiększenie konkurencji cenowej pomiędzy nimi.

Uwaga Rady:

Rada stoi na stanowisku, że wszystkie leki stosowane w II linii leczenia ADHD powinny znaleźć się w jednej grupie limitowej.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4330.8.2019 „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”. 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 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Shire Pharmaceuticals Ireland Limited).