



Rekomendacja nr 9/2021

z dnia 23 lutego 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny Adderall XR (Amphetaminum/Dextroamphetaminum)

we wskazaniu: zespół ADHD

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Adderall XR (Amphetaminum/Dextroamphetaminum) we wskazaniu: zespół ADHD.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Adderall XR (Amphetaminum/Dextroamphetaminum) we wskazaniu: zespół ADHD.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono analizę 3 badań pierwotnych z randomizacją, z czego w dwóch badaniach (Biederman 2002, McCracken 2003) oceniano skuteczność leku Adderall XR (AdXR) w porównaniu do placebo (PLC) u dzieci ze zdiagnozowanym ADHD, natomiast w jednym badaniu (Weisler 2003) technologię wnioskowaną w analizowanym wskazaniu oceniano w populacji dorosłych. W badaniu Biederman 2002 dla punktu końcowego w postaci uśrednionych wyników w skali Conners Global Index Scale odnotowano poprawę objawów choroby ocenianych przez nauczyciela. Wykazano statystycznie istotny większy spadek punktów w grupie stosującej AdXR 20 mg względem grupy stosującej placebo ($p < 0,001$). Nie podano informacji czy różnica była istotna klinicznie. W badaniu McCracken 2003 w grupie pacjentów stosujących AdXR 20 mg zaobserwowano istotne statystycznie różnice w porównaniu z PLC na korzyść AdXR w zakresie zdolności skupienia uwagi, zachowania, liczbie rozpoczętych i liczbie rozwiązanych zadań matematycznych. W badaniu Weisler 2006 poprawę kliniczną, definiowaną jako najmniej 30% redukcję punktacji w skali nasilenia objawów chorobowych ADHD-RS, zaobserwowano istotnie statystycznie częściej w grupach MAS XR (mieszanka soli amfetaminy o przedłużonym uwalnianiu) niż w grupie PLC (74% vs 61%). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między MAS XR 20 mg a PLC w zakresie redukcji punktacji ADHD-RS wśród pacjentów z ciężkimi objawami chorobowymi.

W zakresie bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej stosowanie AdXR względem PLC wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia anoreksji (40% vs 24,5%), bezsenności (32% vs 20%),



bólu brzucha (36% vs 24,5%) oraz bólu głowy (30% vs 24,5%) (McCracken 2003). Do ostrych zdarzeń niepożądanych w grupie AdXR należały bezsenność, anoreksja i labilność emocjonalna (Biederman 2002). Z kolei wśród osób dorosłych stosowanie MAS XR 20 mg względem PLC wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia suchości w ustach (44% vs 5%), anoreksji (42% vs 3%), bezsenności (30% vs 13%) oraz bólu głowy (30% vs 13%) (Weisler 2006).

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że podstawową metodą terapii ADHD są terapie nefarmakologiczne (NICE 2018, PTP 2020, RACP 2009). Jest to przede wszystkim wsparcie psychologiczne m.in. terapia behawioralna i pomoc w szkole. Większość zaleca również ćwiczenia fizyczne oraz identyfikowanie innych potencjalnych przyczyn zaburzeń, jak np. brak rutyny, niewystarczająca ilość snu, dieta. Podkreśla się, że dopiero jeśli terapie nefarmakologiczne są niewystarczające, można rozważyć terapię farmakologiczną.

Jako leczenie farmakologiczne pierwszej linii zaleca się psychostymulanty (metylofenidat lub amfetamina i jej pochodne). Najnowsze kanadyjskie wytyczne CADDRA 2020 zalecają stosowanie środków długodziałających (XR, ER, SR) w pierwszej kolejności, zaś średnio- i krótkodziałających w drugiej. Wszystkie wytyczne w kolejnej linii zalecają środki niestymulujące np. atomoksetyna, guanfacyna. Jeśli pacjent nie reaguje na podstawowe linie leczenia można zastosować inne terapie farmakologiczne, niezarejestrowane do stosowania w ADHD, np. środki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne lub stabilizujące nastrój (CADDRA 2020, AAFP 2014, RACP 2009).

Pod uwagę wzięto także odnalezione rekomendacje dotyczące finansowania ocenianego produktu ze środków publicznych (CADTH 2004 – populacja pediatryczna, CADTH 2008 – populacja młodzieży i dorosłych). Odnoszą się one negatywnie do finansowania Adderall XR. Jako główne argumenty wskazują brak wystarczających dowodów na wyższą skuteczność kliniczną leku Adderall XR w stosunku do tańszych formułacji innych stymulantów, takich jak metylofenidat. Warto wskazać, że metylofenidat jest w Polsce refundowany. Dodatkowo w oparciu o analizę kosztów użyteczności oceniono, że wykazano, że Adderall XR nie jest kosztowo-efektywny w I linii leczenia w systemie ochrony zdrowia w Kanadzie.

Istotną kwestią jest także oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego. Liczba pacjentów stosujących farmakoterapię w leczeniu ADHD, oszacowana na podstawie liczby zrefundowanych miligramów metylofenidatu i atomoksetyny na podstawie komunikatu DGL NFZ, może wynosić od 2 580 do 15 910 osób. Przy założeniu refundacji produktu leczniczego Adderall XR u wszystkich pacjentów, koszty po stronie płatnika publicznego mogą wynieść od ok. 28 mln zł do ok. 172 mln zł.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Adderall XR (Amphetaminum/Dextroamphetaminum) we wskazaniu: zespół ADHD, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 r. poz. 357 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Zaburzenie hiperkinetyczne z towarzyszącymi zaburzeniami zachowania (ADHD, ang. *Attention Deficyt Hyperactivity Disorder*; ICD-10 F90.1) to zespół, w którym objawami są wyraźnie nadmierna aktywność (niepokój ruchowy, wiercenie się, trudności z usiedzeniem na miejscu itd.), wyraźne zaburzenia uwagi (łatwe rozpraszanie uwagi, brak wytrwałości, szybka zmiana zajęć, niezdolność do dłuższej

koncentracji) oraz impulsywność (brak samokontroli, nieprzewidywalne zachowania, brak cierpliwości, ciągle przerywanie wypowiedzi innym osobom, trudności w strukturyzacji zabaw i zadań poznawczych). Patogeneza nie jest w pełni poznana.

ADHD jest najczęściej występującym u dzieci zaburzeniem poznawczym, emocjonalnym i behawioralnym. Przyjmując kryteria diagnostyczne opierające się na DSM-IV (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, edycja IV), chorobowość na świecie szacuje się na 5-12%. Choruje około 9,2% chłopców oraz 2,9% dziewcząt. U dzieci w wieku przedszkolnym najczęściej obserwuje się połączenie wzmożonej ruchliwości z problemami z koncentracją uwagi. U młodzieży dominują problemy z koncentracją uwagi.

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

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, technologiami alternatywnymi do produktu Adderall XR we wskazaniu zespół ADHD mogą być metylofenidat lub inne postacie amfetaminy (lisdeksamfetamina, deksamfetamina). Jeśli występują przeciwwskazania do stosowania ww. technologii lekowych, to jako farmakoterapię pierwszej linii można wykorzystać leki stosowane zwykle w kolejnych liniach, takie jak: atomoksetyna, guanfacyna, bupropion, klonidyna, imipramina i modafinil.

Przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu zespół ADHD były dotychczas dwa produkty lecznicze: Elvanse (lisdeksamfetamini dimesilas) oraz Intuniv (guanfacine hydrochloride).

Zgodnie z informacją przekazaną z Ministerstwa Zdrowia, w ramach importu docelowego we wskazaniu zespół ADHD sprowadzane są: Intuniv, Elvanse, Modafinil (modafinilum) oraz Daytrana (metylofenidat w postaci plastrów).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ spośród wymienionych powyżej substancji czynnych refundowane są produkty lecznicze zawierające metylofenidat (wskazanie refundacyjne: zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego, tj. zawierającego psychoterapię, leczenia u dzieci powyżej 6. roku życia) oraz atomoksetynę (wskazanie refundacyjne: 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). Na podstawie wskazań refundacyjnych można przyjąć, że pierwszą linię refundowanego leczenia stanowi metylofenidat, następnie w przypadku niepowodzenia terapii stosowana jest atomoksetyna.

Z informacji dostępnych w Rejestrze Produktów Leczniczych wynika, że bupropion, klonidyna oraz imipramina nie są w Polsce zarejestrowane w analizowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje uznano, że komparatorami dla ocenianej interwencji będzie metylofenidat, atomoksetyna stosowana w przypadku niepowodzenia terapii metylofenidatem oraz produkty sprowadzane w ramach importu docelowego zawierające guanfacynę, lisdeksamfetaminę oraz modafinil.

Opis wnioskowanego świadczenia

Adderall XR to mieszanina soli amfetaminy (MAS, ang. *mixed amphetamine salts*) w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu (XR, ang. *extended-release*). Zarejestrowanym wskazaniem jest zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD, ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*). Amfetaminy to niekatecholaminowe aminy sympatykomimetyczne o działaniu pobudzającym OUN. Sposób działania terapeutycznego w ADHD nie jest znany.

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronach FDA oraz drugs.com obecnie na rynku amerykańskim dostępne są leki generyczne zawierające sole amfetaminy i dekstroamfetaminy o przedłużonym uwalnianiu produkowane przez następujące firmy farmaceutyczne: Actavis Elizabeth (lek generyczny dostępny od 2012 r.), Ani Pharms Inc (od 2019 r.), Elite Labs Inc (od 2019 r.), Impax Labs (od 2016 r.), Mylan (od 2020 r.), Par Pharm Inc (od 2019 r.), Rhodes Pharms (od 2019 r.), Specgx Llc (od 2019 r.) oraz Sun Pharm Industries (od 2019 r.).

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.

Analiza kliniczna została przeprowadzona dla populacji pediatrycznej oraz dla populacji osób dorosłych. Przedstawiono wyniki wyłącznie dla dawki 20 mg/dobę, gdyż zlecenie dotyczy leku Adderall XR w dawce 20 mg, który zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) należy stosować raz dziennie, w związku z czym nie ma możliwości innego dawkowania wnioskowanego leku.

Do analizy włączono trzy badania pierwotne z randomizacją, z czego w dwóch badaniach (Biederman 2002, McCracken 2003) oceniano skuteczność leku Adderall XR (AdXR) w porównaniu do placebo (PLC) u dzieci ze zdiagnozowanym ADHD, natomiast w jednym badaniu (Weisler 2006) technologię oceniano w populacji dorosłych. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej Adderall XR.

Charakterystyka badań włączonych do analizy:

- Biederman 2002 – randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne, w którym porównywano stosowanie AdXR ($n_{20mg} = 121$) z PLC ($n_{PLC} = 210$) w populacji dzieci w wieku 6-12 lat z pierwotną diagnozą ADHD ($N = 584$). Okres obserwacji wyniósł 4 tygodnie, w tym trwająca 1 tydzień faza *wash-out* (przerwanie dotychczasowego leczenia i przyjmowanie PLC), następnie trwająca 1 tydzień faza z dawką 10 mg/dobę, a w kolejnych dwóch tygodniach podawano dawkę docelową 20 mg. Punktami końcowymi były wyniki w skalach oceny objawów ADHD: CGIS-T, CGIS-P, CGI, PGA.
- McCracken 2003 – randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne, w którym porównywano stosowanie AdXR z PLC w populacji dzieci w wieku 6-12 lat z diagnozą ADHD ($N = 51$), przy czym na początku każdego tygodnia pacjenci byli losowo przydzielani do jednego z ramion, czyli mogli otrzymać Adderall XR w dawkach 10/20/30 mg, Adderall 10 mg lub PLC. Okres obserwacji wyniósł 5 tygodni. Punktami końcowymi była ocena w zakresie zdolności skupienia uwagi (ocenia wg SKAMP-A), liczbie rozpoczętych i rozwiązanych zadań

matematycznych (odpowiednio PERMP-A i PERMP-C), a także subiektywna ocena zachowania dokonywana przez rodzica z użyciem Parent Global Assessment oraz ocena bezpieczeństwa.

- Weisler 2006 – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, w którym porównywano stosowanie MAS XR ($n_{20mg} = 64$) z PLC ($n_{PLC} = 60$) w populacji osób dorosłych (>18 lat) z diagnozą ADHD na podstawie kryteriów DSM-IV-TR (N = 255). Okres obserwacji wyniósł 4 tygodnie. Faza *wash-out* została przeprowadzona przed randomizacją. Punktami końcowymi jest ocena objawów w skalach: ADHD-RS-IV (ang. *ADHD Rating Scale-IV*), CAARS-S-S (ang. *Conners' Adult ADHD Rating Scale-Short Version-Self-Report*) oraz CGI (ang. *Clinical Global Impression*).

Skuteczność

Biederman 2002

W ramieniu AdXR 20 mg odnotowano poprawę objawów choroby ocenianych przez nauczyciela (spadek liczby punktów w skali CGIS-T) oraz przez rodzica (CGIST-P). Dla obu punktów końcowych wykazano statystycznie istotny większy spadek punktów w grupie stosującej AdXR 20 mg względem grupy stosującej PLC ($p < 0,001$). Brak informacji na temat istotności klinicznej uzyskanych różnic.

Ocena ogólnej poprawy według oceny badacza (CGI) i rodzica (PGA) została przedstawiona łącznie dla wszystkich dawek i wykazano różnicę istotną statystycznie na korzyść AdRX. Wynik dotyczący AdXR w dawce 20 mg można odczytać jedynie z diagramu słupkowego prezentującego ocenę ogólnej poprawy według oceny badacza (CGI) i rodzica (PGA) – w grupie AdXR wynik mieści się w przedziale między 50% a 60%, zaś w grupie PLC między 10% a 20%. Nie podano informacji na temat uzyskanych punktów w poszczególnych skalach czy też zmiany względem *baseline*, zatem nie ma możliwości określenia istotności klinicznej uzyskanych wyników.

McCracken 2003

Zaobserwowano istotnie statycznie różnice między grupą pacjentów stosujących AdXR 20 mg w porównaniu z PLC na korzyść AdXR dla większości punktów czasowych dokonywanej oceny: w zakresie zdolności skupienia uwagi wg SKAMP-A (poza oceną po 1,5 godz. od podania leku); w zakresie zachowania wg SKAMP-D (poza oceną po 12 godz. od podania leku); liczbie rozpoczętych (PERMP-A) i liczbie rozwiązanych (PERMP-C) zadań matematycznych.

Weisler 2006

Wyjściowa wartość punktowa w skali ADHD-RS nie różniła się pomiędzy badanymi grupami. Spadek ogólnej punktacji w skali ADHD-RS zaobserwowano we wszystkich badanych grupach, przy czym redukcja w grupach MAS XR była istotnie statystycznie większa niż w grupie PLC. Poprawę kliniczną, definiowaną jako co najmniej 30% redukcja punktacji w skali ADHD-RS, zaobserwowano istotnie statystycznie częściej w grupach MAS XR niż w grupie PLC. Spośród pacjentów, którzy ukończyli badanie, w grupie PLC 30% redukcję punktacji w skali ADHD-RS uzyskało 61% pacjentów, natomiast w grupie MAS XR 20 mg – 74% pacjentów.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między MAS XR 20 mg a PLC w zakresie redukcji punktacji ADHD-RS wśród pacjentów z ciężkimi objawami chorobowymi.

Średnia punktacja w skali CAARS-S-S ADHD Index Score była zbliżona we wszystkich grupach MAS XR zarówno po 4, jak i 12 godzinach od podania leku i wynosiła ok. 14-15 pkt. Zmiana punktacji względem wartości wyjściowej była istotnie statycznie większa w grupach MAS XR w porównaniu z grupą PLC.

Znaczącą poprawę, tj. wartość 1 lub 2 („bardzo duża poprawa” lub „duża poprawa”) w skali CGI-I, odczuło 50% w grupie MAS XR 20 mg (55% w grupach MAS XR ogółem) w porównaniu z 27% pacjentów w grupie PLC – różnica była istotna statystycznie.

Ocena wg komponenty CGI-TE wykazała, że poprawę od umiarkowaną do zdecydowanej raportowało 56% pacjentów z grupy MAS XR 20 mg w porównaniu z 25% pacjentów z grupy PLC (brak danych dotyczących istotności statystycznej różnicy).

W publikacji nie podano, czy zaobserwowane różnice były istotne klinicznie.

Bezpieczeństwo

Biederman 2002

W grupach badanych występowanie zdarzeń niepożądanych zgłosiło 263 (70,3%) uczestników w grupie AdXR oraz 119 (56,7%) uczestników w grupie placebo. Znaczna większość (69%) zdarzeń niepożądanych była lekka, 28% zostało ocenionych jako średnie, a 4% jako ciężkie.

Do zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po rozpoczęciu fazy podwójnie zaślepionej u >1% uczestników, opisanych jako ostre należały: bezsenność (1,6%), anoreksja (1,3%) i labilność emocjonalna (1,1%) – wszystkie wystąpiły w grupie AdXR. Nie powiązano wysokości dawki z częstością występowania zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem anoreksji.

Z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych po rozpoczęciu fazy podwójnie zaślepionej wycofano 15 uczestników – 6 z grupy placebo, 4 z grupy AdXR 20 mg i 5 z grupy AdXR 30 mg. Spośród wycofanych uczestników z grup AdXR najczęstszymi przyczynami były: anoreksja (3 uczestników), objawy brzuszne (2) oraz nudności (2).

Zarówno w grupie placebo i AdXR pojawiły się nieliczne odbiegające od normy wyniki badań laboratoryjnych. Nie wykazano żadnej tendencji w zmianach wyników i większość została uznana za nieistotne klinicznie. Nie odnotowano również istotnych klinicznie zmian w EKG ani w mierzonych parametrach życiowych.

McCracken 2003

W badaniu nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych leku. W grupie pacjentów leczonych produktem Adderall XR w dawce 20 mg najczęściej występującymi zdarzenia niepożądane w ocenie rodziców były: nerwowość (56% w grupie AdXR20 vs. 59% w grupie PLC), anoreksja (40% vs. 22%), ból brzucha (36% vs. 24,5%), bezsenność (32% vs. 20%) i ból głowy (30% vs. 24,5%).

Weisler 2006

Większość pacjentów (84% w grupie MAS XR 20 mg i 97% pacjentów w grupie PLC) nie zgłaszała występowania AEs (ang. *adverse events*) lub zgłaszała występowanie AEs nie wpływających znacząco na funkcjonowanie, natomiast zdarzenia działania niepożądane, których wystąpienie przeważało nad korzyściami klinicznymi płynącymi z leczenia zgłaszało 6% pacjentów w grupie MAS XR 20 mg i 3% pacjentów w grupie PLC (ocena wg komponenty CGI-E SE).

Do analizy bezpieczeństwa w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) włączono wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania (N = 259). W badaniu nie raportowano poważnych zdarzeń niepożądanych. Najczęstszymi AEs były: suchość w ustach (27,4% wszystkich pacjentów), anoreksja/utrata apetytu (25,5%), bezsenność (23,9%) i ból głowy (23,6%). Większość ze zgłaszanych AEs miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Jedynie bezsenność była ciężkim AE raportowanym u co najmniej dwóch pacjentów z grup MAS XR (n = 2 w grupie 20 mg, n = 3 w grupie 40 mg i n = 4 w grupie 60 mg). Większość AEs występowała w pierwszym tygodniu leczenia.

Z powodu AEs z udziału w badaniu zrezygnowało 24 pacjentów, w tym 9 (13,6%) z grupy MAS XR 20 mg i 1 (1,6%) z grupy PLC. Najczęstszym powodem rezygnacji były: bezsenność (n = 10; 3,9%), podniecenie (n = 4; 1,6%), lęk/niepokój (n = 4; 1,6%) i nerwowość (n = 4; 1,6%). Z powodu AEs układu sercowo-naczyniowego z badania zrezygnowało 3 pacjentów (2 z powodu tachykardii, 1 z powodu nadciśnienia); z powodu podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych: 1 pacjent; z powodu bólu w klatce piersiowej nieznanego pochodzenia: 1 pacjent. Żaden z pacjentów nie wymagał leczenia w związku z wystąpieniem AE.

W grupie MAS XR 20 mg najczęstszymi AEs były: suchość w ustach (44% w grupie MAS XR 20 mg vs. 5% w grupie PLC), anoreksja (42% vs. 3%), bezsenność (30% vs. 13%) i ból głowy (30% vs. 13%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Ulotka leku Adderall XR

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: najczęściej występujące działania niepożądane ($\geq 5\%$ i z większą częstością występowania względem placebo) to utrata apetytu, bezsenność, ból brzucha, labilność emocjonalna, wymioty, nerwowość, nudności oraz gorączka.

Młodzież w wieku od 13 do 17 lat: najczęściej występujące działania niepożądane ($\geq 5\%$ i z większą częstością występowania względem placebo) to utrata apetytu, bezsenność, ból brzucha, utrata masy ciała, nerwowość.

Dorośli: najczęściej występujące działania niepożądane ($\geq 5\%$ i z większą częstością występowania względem placebo) to suchość w ustach, utrata apetytu, bezsenność, ból głowy, utrata masy ciała, nudności, niepokój, agitacja, zawroty głowy, tachykardia, biegunka, astenia oraz infekcje dróg moczowych.

URPL

Nie odnaleziono materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej URPL.

WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess w dniu 15.10.2020 r. odnaleziono dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie amfetaminę/dekstroamfetaminę. Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń psychiatrycznych (1590; 1043), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (1051; 339), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (981; 1392), oraz zaburzeń układu nerwowego (675; 950).

Baza ADRR

Przy pomocy wyszukiwarki w europejskiej bazie zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków w dniu 15.10.2020 r. odnaleziono dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie amfetaminę/dekstroamfetaminę. Odnaleziono niezależne zgłoszenia dotyczące substancji czynnej amfetamine oraz dexamfetamine. Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń psychiatrycznych (715; 534), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (325; 542), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (552; 173) oraz zaburzeń układu nerwowego (234; 441).

EMA

Nie odnaleziono materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej EMA.

FDA

Przy pomocy wyszukiwarki w bazie FAERS (FDA Adverse Events Reporting System) w dniu 15.10.2020 r. odnaleziono dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie amfetaminę/dekstroamfetaminę. Odnaleziono zgłoszenia dotyczące Adderall; Adderall XR; amphetamine; amphetamine aspartate/amphetamine sulfate/dextroamphetamine saccharate/dextroamphetamine sulfate; amphetamine/dextroamphetamine. Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (7267), zaburzeń psychiatrycznych (6202) oraz zaburzeń układu nerwowego (4642).

Ograniczenia analizy klinicznej

- Brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranymi komparatorami.

- Niewielka liczebność grup w badaniach pierwotnych włączonych do analizy.
- Brak szczegółowych opisów wykorzystanych w badaniach skal do oceny objawów ADHD.
- Brak informacji o istotności klinicznej dla większości zaobserwowanych w badaniach różnic dla poszczególnych punktów końcowych.
- Efektywność kliniczna oceniana była głównie subiektywnie, tj. mierzona za pomocą kwestionariuszy wypełnianych przez rodziców i nauczycieli.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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 155 514 zł/QALY.

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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2019 roku nie sprowadzono produktu leczniczego Adderall XR w ramach importu docelowego.

We wskazaniu zespół ADHD ceny produktów możliwych do sprowadzenia w ramach importu docelowego są następujące: Adderall XR, Amfetaminum / Dextroamfetaminum, kapsułki à 20 mg, 100 kapsułek, 2 967,33 zł; Intuniv, Guanfacinum, tabletki à 1 mg, 28 tabletek, 1 129,68 zł; Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki à 70 mg, 28 kapsułek, 394,00 zł; Modafinil, Modafinilum, tabletki à 100 mg, 30 tabletek, 963,09 zł; Daytrana, Methylphenidatum, plastry à 10 mg, 30 plastrów, 1 667,61 zł.

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. 2020 poz. 357 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.

Nie dotyczy.

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.

Roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Adderall XR u 1 pacjenta, oszacowany w oparciu o koszt opakowania przekazany przez MZ oraz dawkowanie przyjęte na podstawie odnalezionej ulotki obowiązującej w Stanach Zjednoczonych (tj. 20 mg/d), wynosi około 11 tys. zł. Z kolei koszt stosowania refundowanych w Polsce komparatorów, oszacowany na podstawie komunikatu DGL NFZ za okres styczeń-sierpień 2020, wynosi od 132 zł (metylofenidat, tabl. o natychmiastowym uwalnianiu w minimalnej dawce 5 mg/d) do 3 710 zł (atomoksetyna, w dawce maksymalnej 100 mg/d). Natomiast koszt stosowania komparatorów sprowadzanych w ramach importu docelowego, oszacowany na podstawie cen przekazanych przez MZ, zawiera się w przedziale od ok. 5 tys. zł (lisdeksamfetamina w dawce maksymalnej 70 mg/d) do ok. 103 tys. zł (guanfacyna w dawce maksymalnej 7 mg/d). Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, oceniana technologia powinna być zastosowana u około 100 000 dzieci. Ekspert zaznaczył, że leczenie farmakologiczne jest stosowane rzadziej. Przy założeniu zastosowania produktu leczniczego Adderall XR w całej populacji pacjentów wskazanych przez eksperta, koszt płatnika publicznego może wynieść ok. 1 mld PLN.

Na podstawie liczby zrefundowanych miligramów metylfenidatu i atomoksetyny (dane refundacyjne za okres styczeń-sierpień 2020, opublikowane w komunikacie DGL NFZ) oraz minimalnego i maksymalnego ich dawkowania zgodnie z ChPL Medikinet, ChPL Medikinet CR, ChPL Concerta i ChPL Strattera można oszacować, że liczba pacjentów z ADHD, u których stosowane jest leczenie farmakologiczne może wynosić od 2 580 do 15 910 pacjentów. Przy założeniu refundacji produktu leczniczego Adderall XR u wszystkich pacjentów, koszty po stronie płatnika publicznego mogą wynieść od ok. 28 mln zł do ok. 172 mln zł.

Podkreślenia wymaga, iż powyższe obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów w związku z rzeczywistym dawkowaniem poszczególnych substancji czynnych, a także liczbą pacjentów, u których stosowanie produktu leczniczego Adderall XR byłoby wskazane.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na to, że podstawową metodą terapii ADHD są terapie niefarmakologiczne, przede wszystkim wsparcie psychologiczne m.in. terapia behawioralna i pomoc w szkole. Większość zaleca również ćwiczenia fizyczne oraz identyfikowanie i zmienianie innych potencjalnych przyczyn zaburzeń np. brak rutyny, niewystarczająca ilość snu, dieta. Podkreśla się, że dopiero jeśli terapie niefarmakologiczne są niewystarczające, powinno się rozważyć terapię farmakologiczną. Brytyjskie wytyczne NICE 2018 (aktualizacje 2019 i 2020) wskazują, że nie należy stosować leków u dzieci poniżej 5. roku życia. Wytyczne wskazują również, że istotne jest indywidualne dostosowywanie podejścia i terapii do każdego pacjenta oraz włączanie do procesu decyzyjnego dziecka, jeśli to ono jest pacjentem.

Jako leczenie farmakologiczne pierwszej linii zaleca się psychostymulanty (metylofenidat lub amfetamina i jej pochodne), ponadto najnowsze kanadyjskie wytyczne CADDRA 2020 zalecają stosowanie środków długodziałających (XR, ER, SR) w pierwszej kolejności, zaś średnio- i krótkodziałających w drugiej. Wszystkie wytyczne w kolejnej linii zalecają środki niestymulujące np. atomoksetyna, guanfacyna. Jeśli pacjent nie reaguje na podstawowe linie leczenia można zastosować inne terapie farmakologiczne, niezarejestrowane do stosowania w ADHD, np. środki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne lub stabilizujące nastrój (CADDRA 2020, AAFP 2014, RACP 2009). Tylko wytyczne NICE 2018 (aktualizacje 2019 i 2020) wskazują, że w leczeniu dorosłych w pierwszej linii należy stosować metylofenidat (jako pierwszy lek lub jeśli nie reagują zadowalająco na lisdeksamfetaminę) lub lisdeksamfetaminę (jako pierwszy lek lub jeśli nie reagują zadowalająco na metylofenidat) lub dekstroamfetaminę (jeśli odpowiadają na lisdeksamfetaminę, ale źle reagują na długotrwałe jej stosowanie).

Spotyka się stosowanie skojarzeń różnych leków, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie pojedynczą substancją, jednak brakuje badań na potwierdzenie skuteczności takiego podejścia (BAP 2014). Możliwe jest również przerwanie terapii i dostosowywanie dawek w celu oceny skuteczności działania i konieczności stosowania leków (BAP 2014).

Nie należy proponować stymulantów osobom ze skłonnościami lub historią uzależnień. Jeśli u pacjenta występują choroby współistniejące należy skonsultować proponowaną terapię ADHD z innymi specjalistami zajmującymi się danym pacjentem (AAP 2019, BAP 2014).

Odnaleziono dwie rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Adderall XR (Amphetaminum/Dextroamphetaminum) we wskazaniu: zespół ADHD – CADTH 2004 (populacja pediatryczna) oraz CADTH 2008 (populacja młodzieży i dorosłych). Obie negatywnie odnoszą się do finansowania Adderall XR ze środków publicznych. Podstawowym argumentem jest brak wystarczających dowodów na wyższą skuteczność kliniczną technologii Adderall XR nad tańszymi formułacjami innych stymulantów jak metylofenidat lub deksamfetamina.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27 lipca 2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLD.45340.1241.2020.4.AD, data wpływu do AOTMiT: 27.07.2020 r.), odnośnie zbadania zasadności wydawania

zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Adderall XR (Amphetaminum/Dextroamphetaminum), kapsułki à 20 mg, 100 kapsułek, we wskazaniu: zespół ADHD, 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. 2020 poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 9/2021 z dnia 25 stycznia 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Adderall XR (amphetaminum/dextroamphetaminum) we wskazaniu: zespół ADHD.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2021 z dnia 25 stycznia 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Adderall XR (amphetaminum/dextroamphetaminum) we wskazaniu: zespół ADHD.
2. Raport nr OT.4311.14.2020 pn. „Adderall XR (Amphetaminum/Dextroamphetaminum) we wskazaniu: zespół ADHD Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację”.