



Rekomendacja nr 69/2023

z dnia 25 sierpnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu lecniczego Elvanse (dimezylan lisdeksamfetaminy) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (ICD-10: F90.1)

Prezes Agencji rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Elvanse (dimezylan lisdeksamfetaminy) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD), na podstawie art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Uzasadnienie rekomendacji

Wytyczne kliniczne wymieniają lisdeksamfetaminę jako jedną z opcji I. linii leczenia dzieci powyżej 5 r.ż., młodzieży i dorosłych z ADHD. Natomiast należy zwrócić uwagę, że Charakterystyka Produktu Leczniczego wskazuje na zastosowanie leku 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. Zatem wskazanie w CHPL stanowi węższe wskazanie niż proponowane w wytycznych.

Uwzględniono wyniki 3 badań pierwotnych z randomizacją: badanie Newton 2017, w którym oceniano skuteczność lisdeksamfetaminy w porównaniu do metylofenidatu o kontrolowanym osmotycznie uwalnianiu leku i placebo u pacjentów między 13 a 17 r.ż. ze zdiagnozowanym ADHD oraz badania Ichikawa 2019 i Ichikawa 2020 oceniające skuteczność LXD w porównaniu z placebo w japońskiej populacji pediatrycznej.

Badania wskazują na długotrwałą skuteczność leku w populacji pediatrycznej (Ichikawa 2019) oraz istotnie statystyczną wyższą skuteczność LDX względem OROS-MPH u nastolatków z ADHD w badaniu z wymuszonym dostosowaniem dawkowania (Newcorn 2017). W badaniu Ichikawa 2019 najczęstszymi TEAE były zmniejszenie apetytu (73,5%), początkowa bezsenność (39,4%) i zmniejszenie masy ciała (22,0%). Większość TEAE była łagodna (82,6% pacjentów). Nie raportowano poważnych lub ciężkich TEAE ani zgonów.

Zgodnie z oszacowaniami wpływu na budżet roczny koszt importu leku Elvanse może wynieść od 84 564,26 zł do 112 491,64 zł. Należy jednak wskazać, że obliczenia mają charakter pogładowy

i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z rzeczywistym dawkowaniem lisdeksamfetaminy uzależnionym od odpowiedzi na leczenie, ostateczną ceną leku, a także liczbą pacjentów, u których stosowanie produktu leczniczego Elvanse byłoby wskazane.

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu Elvanse we wskazaniu: zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Elvanse (dimezylan lisdeksamfetaminy) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (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. z 2023 r. poz. 826).

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 oraz 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.

Nieleczone ADHD niesie ze sobą duże ryzyko powikłań zdrowotnych, emocjonalnych i społecznych. Wśród powikłań zdrowotnych należy wymienić: urazy (w wyniku nieprzemysłanych 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.

Według danych NFZ liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem zaburzenia hiperkinetyczne (ICD-10: F90) w latach 2017-2021 wynosiła ok. 44 tys. – 48 tys. w skali roku, z czego większość (95-97%) stanowiły dzieci, ich liczba wynosiła ok. 42 tys. – 47 tys. Zaś liczebności pacjentów ogółem z rozpoznaniem hiperkinetyczne zaburzenia zachowania (ICD-10: F90.1) w latach 2017-2021 wynosiła ok. 9 tys. w skali roku.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej w I linii leczeniu ADHD jako opcje terapeutyczne wskazują oprócz ocenianej technologii także metylofenidat oraz dekstroamfetaminę.

Ekspert kliniczny wskazał, że obecnie w terapii ADHD stosowane są: metylofenidat, atomoksetyna, guanfacyna.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2023 r. poz. 49), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

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 ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lisdeksamfetaminy (LDX) w leczeniu chorych z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi:

- Ichikawa 2019 – wieloośrodkowe, otwarte, długoterminowe badanie z optymalizacją dawki, obejmujące 53-tygodniowy okres leczenia i 1-tygodniowy okres obserwacji, w grupie 132 japońskich pacjentów w wieku 6-17 lat z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD);
- Ichikawa 2020 – wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, randomizowane, podwójnie zaślepienie, porównawcze badanie fazy II/III z ustaloną dawką, obejmujące 4-tygodniowy okres leczenia, w grupie japońskich pacjentów w wieku 6-17 lat z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Do badania włączono 76 pacjentów (ukończyło 71);
- Newcorn 2017 – dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badania w grupach równoległych (jedno ze zmienną dawką, jedno z wymuszonym dostosowaniem dawki) z grupami otrzymującymi placebo, w grupie młodych pacjentów w wieku 13-17 lat z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Do badania ze zmienną dawką włączono: LDX – 186 pacjentów, OROS-MPH¹ – 185 pacjentów, PLC – 93 pacjentów, a do badania z wymuszoną dawką włączono: LDX – 219 pacjentów, OROS-MPH – 220 pacjentów, PLC – 110 pacjentów. Okres leczenia to 5 tygodni.

Dodatkowo włączono wyniki dwóch opracowań wtórnych:

¹ OROS-MPH - ang. *osmotic-release oral system methylphenidate*.

- Cerrillo-Urbina 2018 – przegląd systematyczny z metaanalizą obejmujący badania pierwotne dotyczące interwencji farmakologicznych w leczeniu ADHD, tj. leków stymulujących lub niestymulujących w populacji zdiagnozowanych dzieci i/lub młodzieży w wieku 6-18 lat.
- Stuhec 2018 – przegląd systematyczny z metaanalizą randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań klinicznych w grupach równoległych, przeprowadzonych na osobach dorosłych, u których zdiagnozowano ADHD.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Ichikawa 2019

Badanie Ichikawa 2019 wykazało istotnie statystycznie różnice na korzyść LDX w zakresie średnich wyników wg skal:

- ADHD-RS-IV² - poprawa średniego wyniku w 53. tygodniu obserwacji (-20,05 [95%CI: -22,02; -18,07])
- Connersa 3³ – poprawa wyników w porównaniu z wartościami wyjściowymi w każdym punkcie czasowym oceny – średnie zmiany w podskalach:
 - o nieuwagi: -6,19 (95%CI: -7,47, -4,90);
 - o nadpobudliwości/impulsywności: -7,36 (95%CI: -8,75, -5,96);
 - o zaburzeń zachowania: -1,38 (95%CI: -2,08, -0,68);
 - o zaburzeń opozycyjno-buntowniczych: -2,59 (95%CI: -3,55, -1,63);
 - o nieuwagi i nadpobudliwości/impulsywności -13,55 (95%CI: -15,91, -11,18);
- CGI-I⁴ – poprawa wyników u 78% pacjentów;
- PGA⁵ – poprawa wyników u 76,5% pacjentów.

Wyniki badania Ichikawa 2019 w zakresie bezpieczeństwa wykazały:

² ADHD-RS-IV (ang. *ADHD Rating Scale-IV*) – służy do oceny aktualnych objawów choroby. Ocena wykonywana jest przez rodzica (lub opiekuna prawnego) lub nauczyciela. Składa się z 18 pytań służących do oceny zachowania dziecka w 4-stopniowej skali Likerta, gdzie 0 oznacza brak objawów, natomiast 3 oznacza ciężkie nasilenie. Całkowity wynik jest sumą wyniku wszystkich 18 pytań, przyjmuje całkowity wynik od 0 do 54. Wyróżnia się dwie podskale: oceniającą nieuwagę (ang. *inattention*) i nadpobudliwość-impulsywność (ang. *hyperactivity impulsivity*). Zmniejszenie wyniku oznacza poprawę. Za odpowiedź istotną klinicznie uznaje się zmniejszenie łącznego wyniku ADHD-RS-IV o $\geq 30\%$ względem wartości początkowej.

³ Connersa 3 – japońska wersja kwestionariusza służącego do diagnozy ADHD przeznaczonego do wypełniania przez rodziców (ang. *Parent Rating Scale (Conners 3)*).

⁴ CGI-I (ang. *Clinical Global Impression – Improvement*) – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego służąca do oceny stopnia poprawy w trakcie leczenia. Wielkość zmiany ocenia się za pomocą 7-punktowej skali, gdzie 1 oznacza bardzo dużą poprawę, natomiast 7 bardzo duże pogorszenie od rozpoczęcia terapii (ciężkie zaostrzenie objawów i utrata samodzielnego funkcjonowania). Im niższy wynik tym lepszy stan chorego. Za najmniejszą istotną klinicznie poprawę wyniku na skali CGI-I uznaje się zmianę o 3 punkty.

⁵ PGA (ang. *Parent Global Assessment*) – ocena samopoczucia dokonywana za pomocą 10-ciocentymetrowej skali wizualno-analogowej (VAS, ang. *visual analogue scale*), która mieści się w przedziale od „bardzo dobrze” do „bardzo źle”.

- najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi podczas leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*, TEAE) były zmniejszenie apetytu (73,5%), początkowa bezsenność (39,4%) i zmniejszenie masy ciała (22,0%);
- u 82,6% pacjentów TEAE były łagodne;
- żadne TEAE związane z leczeniem nie były związane z ciśnieniem krwi ani częstością tętna, a odstęp QTcF u żadnego pacjenta nie był większy niż 500 ms.

Ichikawa 2020

Wyniki badania Ichikawa 2019 wykazały istotnie statystycznie różnice na korzyść LDX w zakresie:

- zmiany całkowitego wyniku ADHD-RS-IV – poprawa wyniku względem wartości początkowej we wszystkich grupach dawkowania LDX w porównaniu z placebo (30 mg, -16,38; 50 mg, -18,10; 70 mg, -16,47; placebo, -2,78);
- poprawy w 3. i 4. tygodniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowych w wynikach podskali Connersa 3 (nieuwaga oraz nadpobudliwość/impulsywność) dla wszystkich dawek LDX w porównaniu z placebo;
- wyników wg skali CGI-I – znaczna poprawa lub bardzo znaczna poprawa u 61%–71% pacjentów;
- wyników wg skali PGA - znaczna poprawa lub bardzo znaczna poprawa u 56%–65% pacjentów.

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że LDX był ogólnie dobrze tolerowany. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi podczas leczenia były zmniejszenie apetytu, ból głowy i początkowa bezsenność. Nie wystąpiły żadne ciężkie/poważne zdarzenia niepożądane.

Newcorn 2017

Badanie Newcorn 2017 wykazało istotnie statystycznie różnice w grupie z wymuszonym dostosowaniem dawkowania na korzyść LDX w zakresie:

- różnicy w średniej zmianie wg ADHD-RS-IV (oceniana metodą najmniejszych kwadratów \pm błąd standardowy) dla porównanie LDX vs. OROS-MPH (-3,4 \pm 1,04);
- poprawy wyników wg CGI-I pod koniec leczenia – LDX: 81,4% vs. OROS-MPH: 71,3%.

Ponadto odnotowano IS różnice w średniej zmianie wg ADHD-RS-IV w stosunku do wartości wyjściowej:

- -17,0 \pm 1,03 w przypadku placebo;
- -25,4 \pm 0,74 w przypadku LDX;
- -22,1 \pm 0,73 w przypadku OROS-MPH;

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między aktywnymi terapiami w grupie ze zmienną dawką.

Ogólna częstość występowania TEAE dla LDX i OROS-MPH wyniosła odpowiednio 66,5% i 58,9% w grupie z wymuszonym dostosowaniem dawki oraz 83,2% i 82,1% w przypadku dawki zmiennej. TEAE występujące u \geq 5% uczestników, które zgłaszano dwukrotnie lub częściej niż w grupie placebo, obejmowały:

- zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, początkową bezsenność, suchość w jamie ustnej i zapalenie nosogardzieli (LDX i OROS-MPH), drażliwość i zawroty głowy (tylko LDX) i przyspieszenie akcji serca (tylko OROS-MPH) w grupie z dawką wymuszoną;

- zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, bezsenność i zawroty głowy (LDX i OROS-MPH) oraz suchość w jamie ustnej i ból w nadbrzuszu (tylko LDX) w grupie ze zmienną dawką.

Cerillo-Urbina 2018

W metaanalizie wykazano, że zarówno leki pobudzające, jak i niestymulujące istotnie statystycznie zmniejszyły średni (SMD) wynik mierzony w skali ADHD-RS-IV o -0,70 (95% CI: -0,85 do -0,55).

Według analiz przeprowadzonych w podgrupach, cztery badania, które obejmowały leczenie LDX, wykazały istotny statystycznie średni wpływ na całkowity wynik w skali ADHD-RS-IV (SMD = -0,71, 95% CI: -1,32; -0,11).

Najczęstsze TEAE odnotowane dla substancji stymulujących i niestymulujących to odpowiednio zmniejszenie apetytu (28,6% i 14,2%) i senność (4,4% i 34,1%).

Stuhec 2018

Metaanaliza Stuhec 2018 wykazała istotnie statystycznie różnice w zakresie redukcji objawów ADHD na korzyść aktywnych terapii dla porównań:

- LDX vs PLC: -0,89 (95% CI: -1,09, -0,70);
- MASs (ang. *mixed amphetamine salts*) vs. PLC: -0,64 (95% CI: -0,83, -0,45);
- MDF (ang. *modafinil*) vs. PLC: -0,50 (95% CI: -0,58; -0,41).

Nie odnotowano IS różnic dla porównania MPH vs. PLC.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Elvanse bardzo częste zdarzenia niepożądanymi to zmniejszenie łaknienia, bezsenność, suchość w jamie ustnej, bóle głowy, ból w nadbrzuszu i zmniejszenie masy ciała.

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 175 926 zł (3 x 58 642 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto produktu leczniczego Elvanse do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 1 173,69 zł za 30 kapsułek.

W okresie maj 2021 – marzec 2023 wydano 30 zgody na refundację produktu leczniczego Elvanse dla 11 pacjentów w ocenianym wskazaniu, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 57 tys. zł (sprowadzono 114 opak.).

Roczny koszt stosowania produktu leczniczego Elvanse u jednego pacjenta, oszacowany w oparciu o cenę opakowań przekazany przez MZ wynosi:

- 6 489,40 – 14 289,68 zł dla prezentacji 30 mg, 30 kapsułek;
- 7 382,92 zł dla prezentacji 50 mg, 30 kapsułek;
- 7 687,66 – 10 226,51 zł dla prezentacji 70 mg, 30 kapsułek.

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 2022 r., poz. 2555)

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.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że roczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą w wariantcie minimalnym ok. 85 tys. zł.

W oszacowaniach uwzględniono stosowanie produktu Elvanse u 11 osób rocznie i maksymalne dawkowanie na poziomie 70 mg. Przy przyjęciu wariantu maksymalnego, w którym produkt byłby sprowadzony po wyższej cenie roczny koszt dla płatnika publicznego jest wyższy i wyniesie ok. 112 tys. zł.

Ograniczenia analizy

Ograniczeniem analizy wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki płatnika publicznego jest przede wszystkim niepewność w zakresie wielkości populacji docelowej.

Dodatkowo należy wskazać, że dane z raporty ZSMOPL wskazują na fluktuację ceny produktu Elvanse sprowadzanego w ramach importu docelowego.

Dawka ocenianego leku jest dobierana indywidualnie, uwzględniając odpowiedź na leczenie. W oszacowaniach uwzględniono najwyższe możliwe dawkowanie, w związku z czym przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów 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

Odnaleziono poniższe wytyczne kliniczne odnoszące się do analizowanego wskazania:

- Australian ADHD Professionals Association (AADPA) 2022 (Australia);
- Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA) 2020 (Kanada);
- American Academy of Pediatrics (AAP) 2019 (USA);
- Canadian Paediatric Society (CPS) 2018 (Kanada);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018, 2019, 2021 (Wielka Brytania);
- British Association for Psychopharmacology (BAP) 2014 (Wielka Brytania);
- Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP) 2010 (Polska).

Według wytycznych AAP 2019 dla dzieci od 4 do 6 roku życia jako I linię leczenia zaleca się interwencje behawioralne i/lub oparte na dowodach trening zachowań (dzieci) dla rodziców (ang. *parent training in behavior management*, PTBM), jeśli interwencje behawioralne nie przynoszą znaczącej poprawy, można rozważyć leczenie metylofenidatem.

Wytyczne AADPA 2022 przy leczeniu ADHD dzieci, młodzieży i dorosłych wskazuje na stosowanie metylofenidatu, deksamfetaminy bądź lisdeksamfetaminy, a w przypadku braku tolerancji pacjenta na wymienione substancję – w II linii leczenia zaleca się stosowanie atomoksetyny, guanfacyny lub klonidyny.

Wytyczne CADDRA 2020 również rekomendują stosowanie w I linii leczenia metylofenidatu oraz leków z klasy amfetamin (lisdeksamfetamina/deksamfetamina). W przypadku II linii leczenia wytyczne zalecają stosowanie atomoksetyny, guanfacyny XR i krótko/średnio działających leków psychostymulujących. Natomiast do leków klasyfikujących się w III linii leczenia wymienione zostały: bupropion, klonidyna oraz modafinil.

W wytycznych NICE (2018 – aktualizacja 2019, 2021) zalecane jest stosowanie lisdeksamfetaminy u pacjentów po nieskutecznym leczeniu (w zakresie zmniejszenia objawów ADHD) oraz metylofenidatem (po 6 tygodniach leczenia, przy zastosowaniu odpowiedniej dawki).

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

Podsumowując, odnalezione wytyczne (AADPA 2022, CADDRA 2020, CPS 2018, NICE 2018) wskazują na stosowanie lisdeksamfetaminy jako opcji leczenia pierwszego rzutu dzieci powyżej 5 r. ż., młodzieży i dorosłych.

Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 5 rekomendacji dla lisdeksamfetaminy dimezylanu (Elvanse, Vyvanse, Tyvense):

pozytywne

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

negatywne

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

nieokreślone

- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2013).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzystne wyniki badań klinicznych. 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z 22.03.2023 r. (znak pisma: PLD.45340.555.2023.1.KSz), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Elvanse, Lisdexamfetamini dimesilas, kapsułki twarde 30 mg, we wskazaniu zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (ICD-10: F90.1), 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. z 2023 r. poz. 826) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 70/2023 z dnia 26 czerwca 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2023 z dnia 26 czerwca 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD);
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.6.2023 Elvanse (dimezylan lisdeksamfetaminy) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (ICD-10: F90.1). Data ukończenia: 21 czerwca 2023 r.