



Rekomendacja nr 116/2024

z dnia 31 października 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Elvanse (lisdeksamfetaminy dimezylan) 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).

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Elvanse (lisdeksamfetaminy dimezylan; LDX) w tożsamym wskazaniu, tj. zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD), był już przedmiotem oceny w 2023 r. Agencji i uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa.

Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem rekomendacji nr 69/2023 z dnia 25 sierpnia 2023 r.

Odnalezione wytyczne kliniczne są spójne z przedstawionymi w poprzednim dokumencie i wskazują, że podstawową metodą terapii ADHD są terapie nefarmakologiczne (np. terapia behawioralna, psychoedukacja), a jedynie w przypadku braku poprawy lub silnych objawów zalecane jest włączenie leczenia farmakologicznego. LDX w wytycznych jest wymieniane jako jedna z opcji I. linii leczenia dzieci powyżej 6 r.ż., młodzieży i dorosłych z ADHD.

Produkt leczniczy Elvanse został zarejestrowany w kompleksowym programie leczenia ADHD: u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych; u dorosłych, u których w dzieciństwie występowały objawy ADHD. Warto zatem zauważyć, że wnioskowane wskazanie jest szersze niż wskazanie ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego (CHPL).

W zakresie analizy klinicznej zidentyfikowano 3 badania wtórne (Chaulagain 2023, Rutledge-Jukes 2024, Rocha 2023). Dodatkowo, odnaleziono dwa badania typu RWD dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LDX. Wyniki wskazują na istotny wpływ LDX (względem placebo) w redukcji objawów ADHD zarówno w populacji pacjentów pediatrycznych jak i dorosłych (Chaulagain 2023), na poprawę ogólnego wyniku ADHD-RS-IV oraz w podskalach tj. zaburzenie uwagi i hiperaktywność/impulsywność (Rutledge-Jukes 2024). Ponadto w populacji osób

dorosłych uzyskano umiarkowany efekt leczenia dysregulacji emocjonalnej (Chaulagain 2023). Dodatkowo uwzględnione badanie van Stralen 2023 wskazuje, że terapia z udziałem MPH jest nie gorsza od LDX dla ADHD-5-RS u dzieci, natomiast uzyskała wynik nierozstrzygujący u dorosłych, a pod względem poprawy jakości życia MPH była nie gorsza od LDX dla obu populacji. W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu częstości TEAE pomiędzy populacją dorosłych i dzieci (Rutledge-Jukes 2024). Najczęstsze TEAE: 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 (Ichikawa 2019 ujęte w poprzedniej rekomendacji).

Przedstawione wyniki w zaktualizowanej analizie klinicznej są spójne z wynikami prezentowanymi w poprzedniej rekomendacji.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że roczny koszt importu produktu leczniczego Elvanse dla populacji 6 419 pacjentów, wynosi w zależności od przyjętego wariantu od 14,22 mln zł do 43,19 mln. zł. Należy jednak wskazać, że obliczenia mają charakter poglądowy ponieważ istnieje niepewność w zakresie wielkości populacji docelowej oraz ilości zużytego produktu leczniczego.

Aktualizacja dostępnych informacji podtrzymuje przyjęte dotychczas wnioskowanie i rekomendację wskazującą na zasadność finansowania produktu Elvanse.

Prezes Agencji przychylił się do uwagi Rady Przejrzystości ujętej w Stanowisku nr. 111/2024 aby „w przypadku znacznego wzrostu liczby pacjentów, u których stosowany będzie lek rozważyć przejście na inny tryb refundacji, a nie opieranie się na imporcie docelowym”.

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 2024 r., poz. 930, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Zaburzenie hiperkinetyczne z towarzyszącymi zaburzeniami zachowania (ADHD, ang. Attention Deficit 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.

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 ryzyko powikłań zdrowotnych, emocjonalnych i społecznych.

Według danych NFZ liczebność pacjentów z rozpoznaniem hiperkinetyczne zaburzenia zachowania (ICD-10: F90.1) w latach 2017-2023 wynosiła ok. 9 tys. – 12 tys., natomiast z rozpoznaniem zaburzenia hiperkinetyczne (ICD-10: F90) ok. 44 tys. – 72 tys. w skali roku z czego większość (87-97%) stanowiły dzieci, ich liczba wynosiła ok. 42 tys. – 63 tys.

Alternatywna technologia medyczna

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

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2024 r. poz. 79), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- metylofenidat (MPH) – we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia;
- atomoksetyna (ATX) – 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

Lisdeksamfetaminy dimezylan (LDX) 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. LDX pomaga regulować czynność mózgu (ułatwia skupienie uwagi i zmniejsza pobudliwość).

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, a także
- dorosłych, u których w dzieciństwie występowały objawy ADHD.

Wnioskowane wskazanie wykracza poza wskazanie rejestracyjne ocenianego leku (nie wskazano dolnej granicy wieku).

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 analizie klinicznej, będącej aktualizacją poprzedniego opracowania, włączono 3 badania wtórne spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

- Chaulagain 2023 – przegląd systematyczny literatury (włączono 231 przeglądy systematyczne, z czego 65 dotyczyło leczenia farmakologicznego), który miał na celu zebranie informacji o ADHD w zakresie m.in.: częstości występowania, czynników ryzyka, leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego. Pięć publikacji, w których wymieniono LDX jako interwencję, dotyczyło łącznie 5 715 pacjentów pediatrycznych i 11 290 dorosłych. Brak informacji o okresie obserwacji.
- Rutledge-Jukes 2024 – przegląd systematyczny literatury z metaanalizą (włączono 11 RCT, w których porównywano LDX z placebo), który miał na celu zbadanie wpływu różnych dawek LDX na ogólny wynik w kwestionariuszu ADHD-RS-IV, a także na podskale zaburzenie uwagi i hiperaktywność/impulsywność. Liczba pacjentów stosujących LDX łącznie 1 966 (w tym 1 169 pacjentów pediatrycznych i 797 dorosłych), a placebo łącznie 766 (w tym 526 pacjentów pediatrycznych i 240 dorosłych). Brak informacji o okresie obserwacji.
- Rocha 2023 – przegląd systematyczny literatury (włączono 11 RCT, z czego 1 dotyczyło LDX), w którym badano wpływ terapii farmakologicznych (atomoksetyny, guanfacyny, metylofenidatu, dasotraliny/dazotraliny (ang. dasotraline, ciężko znaleźć polską nazwę), l-teaninę i lisdeksamfetaminę) na wzorce snu u dzieci z ADHD. Liczba pacjentów dla publikacji dotyczącej LDX 24 (6-12 lat). Okres obserwacji 3 tygodnie.

Ponadto do analizy włączono dwa badania danych rzeczywistych (Real World Data; RWD), badanie Cho 2024 (raporty WHO z lat 1967-2023 dot. związku leków przeciw ADHD z występowaniem chorób układu krążenia (CVD); liczba pacjentów 13 344 (brak informacji o wieku)) oraz van Stralen 2023 (wieloośrodkowe badanie otwarte IV fazy; pacjenci z ADHD: 143 pediatrycznych i 112 dorosłych; pacjenci stosowali MPH albo LDX).

Poprzednią ocenę produktu leczniczego Elvanse (LDX) przeprowadzono w oparciu o trzy publikacje opisujące badania pierwotne z randomizacją (Newcorn 2017, Ichikawa 2020, Ichikawa 2019) dotyczące populacji pediatrycznej ze zdiagnozowanym ADHD, z których tylko w jednym badaniu (Newcorn 2017) oceniano skuteczność LDX w porównaniu do metylofenidatu o kontrolowanym osmotycznie uwalnianiu leku i do PLC. Dodatkowo włączono dwa opracowania wtórne (Cerrillo-Urbina 2018 – populacja pediatryczna z ADHD; Stuhec 2018 – populacja dorośli z ADHD). Szczegóły w rekomendacji nr 69/2023 oraz w raporcie Agencji nr OT.4211.6.2023.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Chaulagain 2023 (publikacje: Stuhec 2015, Maneeton 2015, Maneeton 2014, Stuhec 2019, Lenzi 2018)

Wybrane wyniki w zakresie skuteczności dla populacji:

- dzieci i młodzieży w przypadku:
 - redukcji objawów ADHD - LDX vs PLC: SMD (standardized mean difference) = -1,28 (95% CI: 1,84; -0,71). W przypadku komparatorów MPH vs PLC: SMD = -0,75; (95% CI: -0,98; -0,52), ATX vs PLC: SMD = -0,68 (95% CI: -0,76; -0,59) (Stuhec 2015)
 - redukcji ciężkości objawów ADHD - LDX vs PLC: WMD (weighted mean difference) = -15,20 (95% CI: -19,95; -10,46) (Maneeton 2015)
- dorosłych w przypadku:
 - redukcji objawów ADHD - LDX vs PLC: SMD = -0,89 (95% CI: -1,09; -0,70). W przypadku komparatora MPH vs PLC: SMD = -0,50 (95% CI: -0,58; -0,41) (Stuhec 2019)
 - redukcji ciężkości objawów ADHD - LDX vs PLC: SMD = -0,97 (95% CI: -1,15; -0,78) (Maneeton 2014)
 - ogólnej odpowiedzi na leczenie: LDX vs PLC: RR = 1,99 (95% CI: 1,50; 2,63) (Maneeton 2014)

- efektu w leczeniu dysregulacji emocjonalnej u dorosłych z ADHD LDX vs PLC: SMD = -0,50 (95% CI: -0,80; -0,21). W przypadku komparatorów MPH vs PLC: SMD = 0,34 (95% CI: -0,45; -0,23), ATX vs PLC: SMD = -0,24 (95% CI: -0,34; -0,15) (Lenzi 2018).

W przypadku bezpieczeństwa dla porównania LDX vs PLC nie obserwowano IS różnic w zakresie częstości przerwania leczenia (ogółem) oraz przerwania leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane (Maneeton 2015, Maneeton 2014).

Rutledge-Jukes 2023

LDX vs PLC łagodzi ogólne objawy ADHD mierzone przez kwestionariusz ADHD- RS-IV¹. Wyniki dla populacji: pediatrycznej wielkość efektu (ES)² = -0,911 (95% CI = -1,163; -0,659; I² = 84,2%); dorosłych ES = -0,965 (95% CI = -1,170; -0,759; I² = 59,6%). W ramach podskal nadpobudliwość oraz zaburzenie uwagi wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść LDX vs PLC zarówno dla dzieci jak i dorosłych.

Autorzy publikacji wskazują, że po zastosowaniu różnych dawek LDX (20 mg i więcej) w populacji dzieci jak i dorosłych nie obserwowano znaczących różnic w występowaniu objawów ADHD w ogólnym wyniku ADHD-RS-IV, ani w podskalach zaburzenie uwagi i hiperaktywność/impulsywność.

W przypadku bezpieczeństwa w grupie LDX obserwowano więcej zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) niż w grupie PLC, a różnica w częstości tych zdarzeń pomiędzy populacją pediatryczną a dorosłą nie była znamieną statystycznie.

Rocha 2023 (publikacja: Giblin i Strobel 2011)

W ocenie autorów publikacji podanie LDX miało niewielki wpływ na sen oceniany przy pomocy polisomnografii i aktygrafii, a co za tym idzie nie przyczyniało się do powstania lub nasilenia zaburzeń snu. Wskazują jednak, że próba badana była niewielka, i wnioski powinny być interpretowane z ostrożnością. Podkreślają, że istnieje potrzeba dalszego badania wpływu LDX na sen na większej populacji dzieci z ADHD. Autorzy wskazują, że wyniki badania były zbieżne z wynikami prezentowanymi w publikacji Mattos 2014, gdzie udowodniono skuteczność LDX, a działania niepożądane uznano za łagodne do umiarkowanych.

Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa

- Cho 2024 – badanie dotyczyło monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych u osób z ADHD. Wyniki wskazują, że wszystkie leki (amfetaminy (jako klasa leków), lisdeksamfetamina, metylofenidat oraz atomoksetyna) powodowały wystąpienie chorób układu krążenia (CVD), raportowany iloraz szans³ (ROR)=1,60 (95% CI 1,58; 1,63), komponent informacyjny⁴ (IC)=0,63 [IC₀₂₅=0,60]. W przypadku niewydolności serca, udaru mózgu i nagłego zatrzymania krążenia/wstrząsu kardiogenego dla LDX: ROR=1,69 (95% CI: 1,62; 1,77), IC=0,70 (IC₀₂₅: 0,63); MPH: ROR=1,37 (95% CI: 1,33; 1,41), IC=0,42 (IC₀₂₅: 0,38); amfetamin ROR=2,29 (95% CI: 2,21; 2,37), IC=1,09 (IC₀₂₅: 1,03).

¹ ADHD- RS-IV (ADHD Rating Scale-IV) – oparta na DSM-IV [(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) – klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego], skala składa się z 18 pozycji: 9 ocenia objawy zaburzeń uwagi i 9 pozycji objawy nadpobudliwości/impulsywności. Na ocenę objawów składa się 4-punktowa skala nasilenia (0 – nie występują, 3 – nasilone). Może być stosowana zarówno u dzieci jak i dorosłych. ADHD-RS-IV może być wypełniony przez rodzica, nauczyciela i klinicystę.

² Wielkość efektu jest miarą zależności pomiędzy dwoma zmiennymi, przy czym wyższe wartości wskazują na silniejszą zależność. Interpretacja wskaźnika jest zależna od miary efektu, w przypadku ADHD- RS-IV spadek wyniku oznacza poprawę

³ ROR jest wskaźnikiem mierzącym związek pomiędzy częstością pojawienia się zjawiska w populacji stosującej lek oraz niestosującej lek. Dolny przedział ROR 95% CI większy niż 1,00 uznawany jest za istotny statystycznie.

⁴ IC jest wskaźnikiem, który porównuje częstość raportowanych niepożądanych działań leku (ang. adverse drug reaction, ADR) z oczekiwanyymi ADR. IC₀₂₅ (dolny przedział 95% CI) większy niż 0,00 uznawany jest za istotny statystycznie. Zarówno ROR jak i IC są stosowane w analizie dysproporcjonalności pomiędzy przewidywanym i raportowanym ADR. Analiza ta ma za zadanie wskazanie potencjalnego związku pomiędzy stosowaniem konkretnego leku, a konkretnymi ADR.

- van Stralen 2023 – wyniki badania wskazują, że terapia z udziałem MPH jest nie gorsza od LDX dla ADHD-5-RS u dzieci, natomiast uzyskała wynik nierozstrzygający u dorosłych. Pod względem poprawy jakości życia MPH była nie gorsza od LDX dla obu populacji. W zakresie analizy bezpieczeństwa (autorzy nie określili IS wyników) w przypadku populacji pediatrycznej TEAE występowały u: 37,7% pacjentów MPH vs 60,3% LDX, leczenie przerwało: 24,3% pacjentów MPH vs 20,3% LDX. W populacji dorosłych TEAE raportowano u: 47,8% pacjentów MPH vs 54,3% LDX, leczenie przerwało: 27,6% MPH vs 20,4% LDX.
- Zgodnie z ChPL Elvanse bardzo częste zdarzenia niepożądane to zmniejszenie łaknienia, bezsenność, suchość w jamie ustnej, bóle głowy, ból w nadbrzuszu i zmniejszenie masy ciała.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań długoterminowych, mogących określić wpływ farmakoterapii na trajektorie życiowe osób z ADHD, takie jak np. odsetek osób, które ukończyły edukację, nadużywanie substancji czy styczność z przestępczością.

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 190 380 zł (3 x 63 460 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.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w okresie od 1.08.2023 r. do 30.07.2024 r. w ramach importu docelowego zrefundowano 659 opakowań Elvanse dla 111 pacjentów (w tym 105 pacjentów dorosłych) na łączną kwotę ok. 344 tys. zł. Odnotowano 10-krotny wzrost populacji w stosunku do wskazanej w poprzedniej rekomendacji.

Szacunkowa cena netto sprzedaży do apteki ocenianego leku, zawierająca marżę hurtową, wynosi w zależności od dawki: 489,29 zł (30 mg/30 kapsułek), 591,50 zł (50 mg/30 kapsułek); 683,68 zł (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 2024 r. poz. 930, 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 „dzisiaj”). 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.

W analizie wpływu na budżet przyjęto:

- liczebność populacji:
 - pediatrycznej: 6 osób w skali roku (na podstawie zlecenia MZ)
 - dorosłych: 6 413⁵ osób w skali roku (na podstawie danych NFZ z lat 2017-2023 w zakresie sprawozdanego kodu F90 (wraz z podkodami) - podejście konserwatywne gdyż nie jest jasne ilu pacjentów, u których zrealizowano świadczenie wymaga farmakoterapii).
- 73% populacji stosuje dawkę 30 mg, 12% dawkę 50 mg oraz 15% dawkę 70 mg (na podstawie zlecenia MZ);
- liczba dawek/opakowań uwzględniono dwa warianty:
 - I - wszyscy pacjenci stosują LDX przez cały rok (365,25 dni – w przybliżeniu 12 opakowań);
 - II - średnia liczba opakowań przypadającą oszacowana na podstawie zlecenia MZ tj. 4,4 opak./rok dla prezentacji 30 mg, 2,7 opak./rok dla prezentacji 50 mg oraz 3,5 opak./rok dla prezentacji 70 mg.
- koszt LDX (na podstawie zlecenia MZ).

Uwzględniając powyższe dane, roczny koszt terapii dla populacji 6 419 pacjentów, wynosi w wariantcie uwzględniającym pełen rok terapii 43,19 mln. zł., a w przypadku wariantu, w którym ujęto zapotrzebowanie w oparciu o dane MZ będzie to 14,22 mln zł.

⁵ Z uwagi na odnotowany wzrost populacji pacjentów dorosłych (10-krotny w stosunku do rozważanego w poprzedniej rekomendacji) w oszacowaniach przyjęto wariant konserwatywny zakładający, że wszyscy pacjenci dorośli, u których sprawozdano kod główny F90 (wraz z podkodami) w ramach realizacji świadczenia, mogą wystąpić o refundację produktu leczniczego Elvanse w ramach importu docelowego.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do wielkości populacji docelowej oraz ilości zużytego produktu leczniczego. Dodatkowo dane z raportu ZSMOPL⁶ wskazują na fluktuację ceny produktu Elvanse sprowadzanego w ramach importu docelowego.

Z uwagi na przyjęte założenia m.in. konserwatywne dotyczące liczebności populacji docelowej oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego w ocenianym horyzoncie czasowym analizy mogą być zawyżone.

Szczegóły przedstawiono w Raporcie Analitycznym Agencji.

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 innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach aktualizacji względem rekomendacji 69/2023 odnaleziono 2 wytyczne dotyczące leczenia ADHD u dorosłych: Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP 2024) oraz szkockie Royal College of Psychiatrists (RCPsych 2023). W dokumentach nie określono siły zaleceń.

Wytyczne kliniczne jako podstawę leczenia ADHD wskazują terapie nefarmakologiczne (terapia behawioralna, psychoedukacja, modyfikacje środowiskowe), a jedynie w przypadku braku poprawy lub silnych objawów powodujących u pacjenta istotne zaburzenie funkcjonowania, zalecają włączenie leczenia farmakologicznego. Wytyczne zalecają w przypadku:

- pierwszej linii leki pobudzające/psychostymulanty: metylofenidat (RCPsych 2023; PTP 2024) i lisdeksamfetamina (RCPsych 2023);
- drugiej linii leki niestymulujące (atomoksetyna, guanfacyna, dekstroamfetamina) (RCPsych 2023);
- przeciwwskazania do leczenia psychostymulantami lub gdy pacjent ich nie toleruje lub gdy istnieje wysokie ryzyko ich nadużywania zaleca się atomoksetynę (PTP 2024);
- braku odpowiedzi, u dorosłych z ADHD możliwe zastosowanie innych leków np. bupropion, klonidyna, modafinil, reboksetyna czy też wenlafaksyna (RCPsych 2023).

Ponadto warto dodać, że wytyczne PTP 2024 wskazują ocenianą technologię LDX jako lek dalszego wyboru z uwagi na ograniczoną jej dostępność w Polsce.

⁶ Zintegrowany System Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi

Odnalezione wytyczne są w dużej mierze spójne z wytycznymi przedstawionymi w poprzedniej rekomendacji gdzie LDX była wymieniana jako jedna z opcji leczenia I linii dla dzieci powyżej 6 r.ż., młodzieży i dorosłych. Szczegóły w raporcie Agencji nr OT.4211.6.2023.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 1.08.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1600.2024.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Elvanse (lisdeksamfetaminy dimezylan), kapsułki twarde, we wskazaniu zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (ICD-10: F90.1), na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 111/2024 z dnia 21 października 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Elvanse we wskazaniu zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (ICD-10: F90.1)

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2024 z dnia 21 października 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Elvanse we wskazaniu zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (ICD-10: F90.1).;
2. Raport nr OT.4211.27.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4211.6.2023) „Elvanse (lisdeksamfetaminy dimezylan) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (ICD-10: F90.1)”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia opracowania: 14 października 2024 r.