

**Uchwała nr 13/04/2008**  
**z dnia 1 kwietnia 2008 w sprawie finansowania**  
**atomoksetyny (Strattera®)**  
**w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży**

### **Tryb przygotowania rekomendacji**

Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM dotyczące finansowania ze środków publicznych atomoksetyny (Strattera®) w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży przyjęto na posiedzeniu w dniu 1 kwietnia 2008. Ocena podjęta została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia, w związku z wnioskiem o umieszczenie Strattery® w wykazach leków refundowanych.

### **Problem decyzyjny**

Problemem decyzyjnym jest zasadność finansowania ze środków publicznych atomoksetyny (Strattera®) w leczeniu dzieci i młodzieży z potwierdzonym rozpoznaniem ADHD zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICD-10 [15] lub amerykańskiej klasyfikacji DSM-IV-TR [27].

### **Problem zdrowotny i interwencja lecznicza**

ADHD jest zaburzeniem, które charakteryzuje się występowaniem trwałych wzorców zachowania, układających się w triadę objawów, obejmującą zaburzenia uwagi, impulsywność i nadmierną ruchliwość. Objawy te są niewspółmierne do wieku i poziomu rozwoju oraz występują w różnym natężeniu [2].

Brak jest badań epidemiologicznych dotyczących chorobowości w Polsce. Dostępne oszacowania istotnie różnią się wielkością populacji kwalifikowanej do leczenia, od 27,2 tys. [24], przez 60 tys. [23] do 60-90 tys. [21].

Atomoksetyna jest wysoce selektywnym i silnym inhibitorem wychwytywania zwrotnego noradrenaliny. Strattera® jest zarejestrowana w leczeniu ADHD u dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz młodzieży jako element pełnego programu leczenia. Zastosowanie Strattery® powinno być zainicjowane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu ADHD. Lek podawany jest doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, niezależnie od posiłków [6].

### **Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych\* rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych atomoksetyny (Strattera®) w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

1. W zakresie skuteczności klinicznej wykazano przewagę atomoksetyny nad placebo, nie wykazano natomiast przewagi nad metylofenidatem, a w jednym z badań z krótkim czasem stosowania interwencji terapeutycznej wykazano, że metylofenidat o przedłużonym uwalnianiu jest bardziej skuteczny.
2. W grupie otrzymującej placebo w dwóch badaniach uzyskano istotną klinicznie poprawę w skali ADHD-RS, co wskazuje na istotny wpływ samego objęcia opieką na poprawę stanu zdrowia pacjentów z ADHD.

---

\* Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.

3. Atomoksetyna w porównaniu z placebo zdecydowanie częściej powoduje anoreksję, senność, wymioty, zmniejszenie apetytu oraz bóle brzucha.
4. Atomoksetyna w porównaniu z metylofenidatem zdecydowanie częściej powoduje wymioty, senność, a także częściej powoduje nudności, nerwowość, ból brzucha i anoreksję.
5. W ramach monitorowania działań niepożądanych w warunkach praktyki klinicznej stwierdzono podwyższone ryzyko pojawienia się po atomoksetynie myśli samobójczych oraz objawów psychotycznych lub maniakalnych (np. halucynacje, urojenia, a także manie u dzieci i młodzieży bez tych zaburzeń w wywiadzie).
6. Wnioskodawca nie przedstawił wiarygodnego oszacowania kosztu uzyskania roku życia skorygowanego o jakość w warunkach polskich dla leczenia ADHD przy pomocy Stratterry<sup>®</sup>.
7. Koszt Stratterry<sup>®</sup> jest znacząco wyższy niż koszt metylofenidatu o przedłużonym uwalnianiu.
8. Ze względu na duże trudności w rozpoznaniu i różnicowaniu ADHD istnieje poważne zagrożenie stosowania atomoksetyny poza wskazaniami.

## Wyjaśnienie uzasadnienia

Skuteczność kliniczną oceniono na podstawie randomizowanych badań klinicznych o zróżnicowanej jakości, porównujących atomoksetynę z placebo, metylofenidatem oraz metylofenidatem o przedłużonym uwalnianiu. W poszczególnych badaniach różnie definiowano odpowiedź na leczenie jako procentową zmianę w skali ADHD-RS od 20 do 40% wartości początkowej [5, 14, 19, 22, 25, 26].

Atomoksetyna w porównaniu:

- z placebo jest bardziej skuteczna:
  - różnica średnich zmian stanu zdrowia mierzona na skali ADHD-RS -8,17 (95%CI: -9,68; -6,66).[13, 18, 20, 26]
  - wielkość odpowiedzi na leczenie w grupie atomoksetyny obejmuje zakres od -16 do -47%, natomiast w grupie placebo od -8 do -29% [4, 10, 13, 18]; w grupie placebo w dwóch badaniach uzyskano istotną klinicznie (powyżej minimalnej wartości uznawanej za odpowiedź na leczenie) średnią poprawę zdrowia w skali ADHD-RS (-25% [10] i -29% [13])<sup>†</sup>.
- z metylofenidatem nie wykazuje istotnej statystycznie różnicy w skuteczności na skalach psychiatrycznych [16, 17, 25].
- z metylofenidatem o przedłużonym uwalnianiu jest mniej skuteczna (różnica średnich zmian stanu zdrowia na skali ADHD-RS wynosi 4,24 na korzyść metylofenidatu,  $p < 0,001$ ) [14, 17].

W porównaniu z placebo przy podawaniu atomoksetyny pojawia się więcej przypadków anoreksji (10,9% vs 4,8%), senności (10,3% vs 5,6%), wymiotów (10,4% vs 6,2%), zmniejszenia apetytu (17,4% vs 11,5%) a także bólu brzucha (18,5% vs 13,2%).<sup>‡</sup>

W porównaniu z metylofenidatem przy podawaniu atomoksetyny pojawia się zdecydowanie więcej przypadków wymiotów (12,0% vs 0,0%), senności (10,9% vs 0,0%), a także więcej przypadków nudności (10,3 vs 5,0%), nerwowości (15,8% vs 10,0%), bólu brzucha (23,4% vs 17,5%) i anoreksji (19,0% vs 15,0%).<sup>§</sup>

W latach 2004-2006 w ramach spontanicznego raportowania działań niepożądanych do amerykańskiego Urzędu do spraw Żywności i Leków (FDA) zgłoszono 31 835 działań niepożądanych u 9 255 osób, które stosowały Stratterę<sup>®</sup> (3. miejsce pod względem częstości zgłaszania działań niepożądanych wśród leków

<sup>†</sup> Obliczenia własne analityka AOTM na podstawie danych z badań pierwotnych.

<sup>‡</sup> Obliczenia własne analityka AOTM na podstawie danych w analizie wnioskodawcy [2].

<sup>§</sup> Obliczenia własne analityka AOTM na podstawie danych z badań pierwotnych.

## Agencja Oceny Technologii Medycznych

psychiatrycznych). FDA odnotowało 1 562 (17%) przypadki *positive dechallenge* lub *rechallenge*\*\* , co wskazuje na względnie silny związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy podawaniem Strattery® a wystąpieniem działań niepożądanych [11].

W skali międzynarodowej w latach 2002-2007 producent raportuje 61 220 działań niepożądanych związanych ze Stratterą® [11].

Należy zwrócić uwagę, że w piśmiennictwie podaje się odsetek spontanicznego raportowania działań niepożądanych na poziomie 1-10% rzeczywiście występujących [9].

FDA stwierdza, że dane z 360 raportów istotnie dowodzą związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy występowaniem objawów psychozy, manii i halucynacji a stosowaniem Strattery® i pochodnych amfetaminy [7].

Całkowita liczba przypadków myśli samobójczych oraz związanych z samookaleczeniami zgłoszonych do maja 2007 r. wynosi 870 [11].

Wobec informacji o działaniach niepożądanych FDA w zarejestrowanej ulotce wprowadziła ostrzeżenia dotyczące podwyższonego ryzyka pojawienia się po atomoksetynie objawów psychotycznych lub maniakałnych (np. halucynacje, urojenia, a także mania u dzieci i młodzieży bez historii tego zaburzenia) oraz myśli samobójczych [7, 8].

Wnioskodawca przedstawił koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnej jakości dla warunków NHS w Anglii i Walii, [3] co uniemożliwia porównanie z progiem opłacalności przyjętym dla Polski na podstawie rekomendacji WHO.

Aktualna rynkowa cena Strattery® dla opakowania 28 kapsułek i dawek 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg i 60 mg wynosi ok. 620 zł. Cena proponowana we wniosku o umieszczenie w wykazach leków refundowanych jest zdecydowanie wyższa od rynkowej ceny metylofenidatu o przedłużonym uwalnianiu (Concerta® opakowanie 30 kapsułek 18 mg ■■■■ zł, 36 mg ■■■■ zł) [12].

W przypadku umieszczenia atomoksetyny w wykazach leków refundowanych duże trudności w rozpoznaniu i różnicowaniu ADHD z innymi zaburzeniami lub chorobami psychicznymi zdecydowanie podwyższają ryzyko objęcia leczeniem znacznie większej niż prognozowana przez wnioskodawcę grupy dzieci i młodzieży, a nawet osób dorosłych, z powodu stosowania leku w innych wskazaniach, a także u dzieci i młodzieży bez ADHD z zaniedbaniami wychowawczymi.

Wnioskodawca szacuje roczny koszt dla NFZ związany z refundacją Strattery® na ok. 7-22 mln zł przy 1324 pacjentach leczonych Stratterą® [1], co wobec oszacowań populacji docelowej na nawet 90 000 osób wydaje się zdecydowanym zaniżeniem prawdopodobnych wartości kosztów.

Dr hab. n. med. Romuald Krajewski

Przewodniczący Rady Konsultacyjnej

### Bibliografia

1. Analiza wnioskodawcy. Analiza wpływu wprowadzenia refundacji leku Strattera na wysokość budżetu refundacji leków ze środków publicznych. Studio Oprogramowania Fraktal s.c. Warszawa 2006.
2. Analiza wnioskodawcy. Atomoksetyna (Strattera®) w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży –efektywność kliniczna i tolerancja. Dział Medyczny Eli Lilly Polska Sp. z o. o. Warszawa 2006.
3. Analiza wnioskodawcy. Modelowa ocena ekonomiczna dotycząca porównania zastosowania atomoksetyny (Strattera™) z terapią psychostymulującą w leczeniu dzieci z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) w Wielkiej Brytanii. Końcowy raport z badania przygotowany dla Eli Lilly and Company Limited przez M-TAG Limited 2003.
4. Brown R, Perwien A, Faries D i wsp. Atomoxetine in the Management of Children with ADHD: Effects on Quality of Life and School Functioning. Clin Pediatr (Phila) 2006; Vol 45; pp 819.

---

\*\* *Positive dechallenge* rozumiane jest jako częściowe lub całkowite ustąpienie działania niepożądanego po odstawieniu leku, *positive rechallenge* oznacza nawrót działania niepożądanego po ponownym zastosowaniu leku.

## Agencja Oceny Technologii Medycznych

5. Buitelaar J, Michelson D, Danckaerts M i wsp. A Randomized, Double-Blind Study of Continuation Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder After 1 Year. *Biol Psychiatry* 2007; Vol 61: pp 694–699.
6. Charakterystyka produktu leczniczego. URPLWMPB 2006.
7. FDA, Psychiatric Adverse Events Associated with Drug Treatment of ADHD: Review of Postmarketing Safety Data, released March 3, 2006. dostęp 30 kwietnia 2008 r. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/06/briefing/2006-4210b\\_11\\_01\\_AdverseEvents.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/06/briefing/2006-4210b_11_01_AdverseEvents.pdf)
8. Food and Drug Administration; <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/atomoxetine/default.htm>
9. Furberg et al, The FDA and Drug Safety. *Arch Intern Med.* 2006;166:1938-1942
10. Gau S, Huang YS, Soong WT i wsp. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial on Once-Daily Atomoxetine Hydrochloride in Taiwanese Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2007; Vol 17 (4): pp 447-459.
11. Healthy Skepticism. The ADHD drug Strattera – actions needed now; <http://www.healthyskepticism.org/news/2008/march.htm>
12. Indeks leków Medycyny Praktycznej, <http://www.mp.pl/leki/find.php?kind=uni&phrase=atomoksetyna>.
13. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD i wsp. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2004 Jul;114 (1): e1-8.
14. Kemner JE, Starr HL, Ciccone PE i wsp. Outcomes of OROS methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized prospective study. *Adv Ther.* 2005 Sep-Oct; 22 (5): 498-512.
15. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”. IPN, Kraków-Warszawa 1998.
16. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann I wsp. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002 Jul; 41 (7): 776-84.
17. McDonagh, Peterson K, Dana T. Drug Class Review on Pharmacologic Treatments for ADHD. Oregon Evidence-based Practice Center 2007.
18. Michelson D, Allen AJ, Busner J i wsp. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2002 Nov; 159 (11): 1896-901.
19. Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M i wsp. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004 Jul; 43 (7): 896-904.
20. Michelson D, Faries D, Wernicke J i wsp. Atomoxetine ADHD Study Group. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics.* 2001 Nov; 108 (5): E83.
21. Oszacowanie przedstawiciela NFZ z wykorzystaniem danych GUS dotyczących liczby dzieci w wieku szkolnym.
22. Spencer T, Heiligenstein JH, Biederman J i wsp. Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry.* 2002 Dec; 63 (12): 1140-7.
23. Stanowisko eksperckie prof. Aleksandra Araszkiwicza.
24. Stanowisko eksperckie prof. Tomasza Wolańczyka za Dąbkowski 2006 (dane niepublikowane).
25. Wang Y, Zheng Y, Du Y i wsp. Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2007; Vol 41: pp 222-230.
26. Weiss M, Tannock R, Kratochvil C i wsp. A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005 Jul; 44 (7): 647-55.
27. Wolańczyk T, Komender J. Zaburzenie hiperkinetyczne. W: *Psychiatria dzieci i młodzieży*. Red. Irena Namysłowska. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004.