

**AESTIMO**

# Analiza Problemu Decyzyjnego

**Elvanse<sup>®</sup>**  
**(lisdeksamfetamina dimezylanu)**

w leczeniu dzieci z ADHD po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem

Wersja 1.0  
Kraków 2018

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

---

[Redacted]  
[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja 15 listopada 2018 r.

Elvance®  
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD  
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie .....	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	12
1 Cel opracowania.....	13
2 Opis problemu zdrowotnego.....	13
2.1 Zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi ADHD (ICD-10 F90.1) .....	13
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	14
2.3 Rozpoznanie .....	17
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie .....	20
2.5 Obraz kliniczny.....	21
2.6 Epidemiologia .....	22
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne .....	23
2.8 Wpływ ADHD na jakość życia .....	25
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i> ).....	26
2.10 Leczenie ADHD .....	27
2.10.1 Wytyczne kliniczne krajowe .....	29
2.10.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne .....	31
2.10.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	34
3 Wybór populacji docelowej.....	37
4 Liczebność populacji docelowej .....	38
5 Opis ocenianej interwencji – Elvanse (lisdeksamfetamina dimezylanu).....	39
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego .....	41
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	48
6 Rekomendacje agencji HTA.....	49
6.1 Rekomendacje AOTMiT .....	49
6.2 Rekomendacje zagraniczne .....	49
7 Dobór komparatorów.....	54
8 Dobór punktów końcowych .....	56
9 Zakres analiz.....	60
9.1 Analiza kliniczna.....	60

---

9.2	Analiza ekonomiczna .....	62
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	63
10	Załączniki.....	64
10.1	Opis komparatora – <i>Strattera</i> <sup>®</sup> (atomoksetyna) .....	64
10.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	71
10.2	Leki refundowane w Polsce w leczeniu ADHD.....	72
10.3	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	76
	Spis Tabel.....	77
	Piśmiennictwo .....	78

## Wykaz skrótów

AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>
ADHD	Zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (z ang. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> )
ADHD-RS-IV	<i>ADHD Rating Scale IV</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATX	Atomoksetyna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BAP	<i>The British Association for Psychopharmacology</i>
BAS	Behawioralny system aktywacji (z ang. <i>Behavioral Approach System</i> )
BIS	Behawioralny system hamowania (z ang. <i>Behavioral Inhibition System</i> )
BNO	Bliżej nieokreślone
BPRS-C	<i>Brief Psychiatric Rating Scale for Children</i>
CADDRA	<i>Canadian ADHD Resource Alliance</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CANTAB	<i>The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</i>
CDC	<i>Centres for Disease Control and Prevention</i>
CGI-I	<i>The Clinical Global Impression – Improvement Scale</i>
CGI-S	<i>The Clinical Global Impression – Severity Scale</i>
CHADD	<i>Children and Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder</i>
CHIP-CE-PRF	<i>Child Health and Illness Profiles – Child Edition, The Parent Report Form</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
C-SSRS	<i>Columbia Suicide Rating Scale</i>
DSM-V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENAA	<i>European Network Adult ADHD</i>
ERP	ocena potencjałów wywołanych (z ang. <i>Evoked Related Potentials</i> )
fMRI	funkcjonalny rezonans magnetyczny (z ang. <i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i> )
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LDX	lisdeksamfetamina dimezylanu
MPH	metylofenidat
MPHxr	metylofenidat o wydłużonym uwalnianiu (z ang. <i>methylphenidate extended release</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OROS	tabletki o kontrolowanym osmotycznie uwalnianiu leku (z ang. <i>Osmotic Controlled Release Oral Delivery System</i> )
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTP	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne
RCT	badania randomizowane (z ang. <i>Randomized Controlled Trials</i> )
RDC-PA	<i>The research Diagnostic Criteria – Preschool Age</i>
SIGN	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TCA	trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (z ang. <i>Tricyclic Antidepressants</i> )
WFIRS-S	<i>Weiss Functional Impairment Rating Scale Self-Report</i>
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## Streszczenie

### Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania lisdeksamfetaminy dimezylanu (Elvanse) 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.

### Problem zdrowotny

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi to jedno z najpowszechniej występujących zaburzeń rozwojowych wśród dzieci w wieku szkolnym.

Etiologia schorzenia nie jest do końca poznana, aczkolwiek uważa się, że w etiopatogenezie choroby biorą udział zarówno czynniki środowiskowe jak i genetyczne, prowadzące do zmian w układzie nerwowym. Czynnikiem ryzyka rozwoju ADHD jest występowanie mutacji genetycznych, nieprawidłowości w strukturze mózgu, palenie tytoniu przez matkę w czasie ciąży, niska masa urodzenia oraz wcześniactwo, a także dieta uboga w kwasy tłuszczowe, cynk i żelazo.

U podłoża ADHD wyróżniono występowanie specyficznych zaburzeń układu nerwowego, które indukują kolejne poziomy dysfunkcji do-

tyczących podstawowych czynności poznawczych, motorycznych, zaburzeń integracji sensoryczno-motorycznej i deficytów hamowania. Istnieje wiele koncepcji wyjaśniających patomechanizm powstawania zaburzeń w ADHD jednak większość z nich opiera się na hipotezie upośledzenia w zakresie hamowania reakcji.

Rozpoznanie stawiane jest na podstawie klasyfikacji ICD-10 oraz DSM-V. Wśród kryteriów obu klasyfikacji uwzględnia się występowanie objawów dotyczących zaburzeń koncentracji oraz symptomów związanych z nadmierną aktywnością i impulsywnością. Ponadto, objawy muszą zostać zauważone w przynajmniej dwóch środowiskach i trwać przez co najmniej pół roku, a także powodować znaczące objawy kliniczne lub upośledzenie w zakresie funkcjonowania społecznego, szkolnego lub zawodowego.

Dane epidemiologiczne wskazują, że na świecie chorobowość na ADHD dotyczy od około 5 do 7% u dzieci i młodzieży. U dorosłych częstość występowania tego zjawiska szacuje się na około 2,5%. W młodszym wieku częściej chorobę stwierdza się u chłopców, u dorosłych nie odnotowuje się istotnych różnic. Dane wskazują na występowanie ADHD u około 6,6% młodzieży w Polsce.

### Praktyka kliniczna

Leczenie ADHD opiera się na stosowaniu terapii farmakologicznej, behawioralnej lub kombinacji obu metod. Wśród leków stosowanych u pacjentów z ADHD wyróżnia się preparaty psychostymulujące (amfetaminy i metylofenidat) oraz niestymulujące (atomoksetyna, klonidyna, guanfacyna).

Eksperti zagranicznych towarzystw naukowych podkreślają ogromną rolę psychoterapii oraz programów edukacyjnych i treningowych w leczeniu zarówno pacjentów jak i ich rodzin. Rekomenduje się zastosowanie substancji stymulujących w ramach pierwszej linii leczenia dzieci w wieku szkolnym oraz młodzieży. Wśród preparatów najczęściej wymieniano metylofenidat oraz deksamfetaminę. Atomoksetyna w większości jest zalecana jako preparat II linii leczenia, oraz u chorych z tikami, zespołem Tourette'a lub nadużyciem substancji stymulujących. Lisdeksamfetamina dimezylanu została uwzględniona w nowszych zaleceniach sformułowanych przez CADDRA, BAP, AAP oraz NICE.

W warunkach polskich refundacją objęty jest psychostymulujący lek metylofenidat, jako leczenie I linii. Po nieskuteczności leków psychostymulujących w polskich warunkach możliwe jest włączenie w II linii niestymulującego preparatu – atomoksetyny. Biorąc pod uwagę możliwą utratę skuteczności leczenia I linii istnieje u pacjentów potrzeba możliwości dostępu do zróżnicowanych opcji terapeutycznych, dzięki którym będzie możliwość kontroli objawów choroby. Wydaje się, że kontynuowanie stosowania leczenia psychostymulującego, po niepowodzeniu metylofenidatu, może być związane z korzyścią dla części pacjentów. Lisdeksamfetamina dimezylanu odpowiada zatem na niezaspokojone potrzeby pacjentów, poszerzając dostępne opcje terapeutyczne po nieskuteczności leczenia I linii i umożliwiając zastosowanie preparatów psychostymulujących w sytuacji, gdy wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.

## Dobór populacji docelowej

---

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Elvanse (lisdeksamfetamina dimezylanu): zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.

## Oceniana interwencja

---

Ocenianą interwencję stanowi lisdeksamfetamina dimezylanu – koniugat l-lizyny i d-amfetaminy, działający ośrodkowo. Produkt jest pro lekiem, który po aktywacji doprowadza do zablokowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy. Na terenie Polski produkt leczniczy Elvanse został dopuszczony do obrotu w 2017 roku. Elvanse jest zarejestrowany do stosowania w ramach kompleksowego programu 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.

## Dobór komparatorów

---

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych, możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie



ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą interwencję.

Uwzględniając wskazania rejestracyjne lisdeksamfetaminy dimezylanu (niepowodzenie wcześniejszego leczenia metylofenidatem) jako komparator dla ocenianej interwencji należy wskazać **atomoksetynę** (leczenie objęte refundacją m.in. po niepowodzeniu terapii lekami psychostymulującymi – metylofenidatem w warunkach polskich). Celem poszerzenia oceny efektywności klinicznej jako dodatkowy komparator dopuszczono placebo, co umożliwiło odniesienie wyników lisdeksamfetaminy dimezylanu do grupy kontrolnej w ramach analizy *post-hoc* prowadzonej w ramach badań z randomizacją.

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Elvanse (lisdeksamfetamina dimezylanu) w leczeniu ADHD u dzieci młodzieży po niepowodzeniu terapii metylofenidatem. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku

o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja** (P, z ang. *Population*): dzieci w wieku powyżej 6 lat z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD), u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem (MPH) nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych;
- **Interwencja** (I, z ang. *Intervention*): lisdeksamfetamina dimezylanu (LDX), w postaci i dawkowaniu wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- **Komparatory** (C, z ang. *Comparison*): atomoksetyna (ATX) w postaci i dawkowaniu wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, placebo (PBO) – dodatkowo, celem poszerzenia oceny klinicznej;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych** (O, z ang. *Outcome*):
  - odpowiedź istotna klinicznie w skali CGI-I;
  - czas do wystąpienia odpowiedzi istotnej klinicznie;
  - odpowiedź na leczenie w skali ADHD-RS-IV;

- zmiana punktacji skali ADHD-RS-IV;
  - utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie;
  - remisja objawów wg skali CGI-S;
  - zmiana kategorii ciężkości objawów w skali CGI-S;
  - jakość życia i ograniczenie funkcjonowania chorego;
  - ocena przez rodziców objawów choroby i wpływu na aktywności codzienne i szkolne, interakcje rodzinne i społeczne;
  - ryzyko przerwania leczenia i stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (adherence);
  - bezpieczeństwo, zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla leków psychostymulujących, w tym bezpieczeństwo kardiologiczne, a także wpływ na rozwój fizyczny i dojrzewanie płciowe, funkcje poznawcze i ocenę psychiatryczną.
- **Rodzaj włączonych badań** (S, z ang. *Study*): badania RCT, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania prowadzone w warunkach zbliżonych do rzeczywistej praktyki klinicznej.

Szczegółowe kryteria wykluczenia badań przedstawiono w dalszej części raportu.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczo-

nych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

### Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Elvanse w populacji docelowej określonej we wniosku.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Elvanse obejmą instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy przeprowadzić w następujących wariantach:

- a. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
- b. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*) oraz *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)*.

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza dotycząca refundacji preparatu Elvanse powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze:

- a. istniejący, zakładający brak dostępności leczenia lisdeksamfetaminy dimezylanu, jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych;
- b. nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu Elvanse w wykazie leków refundowanych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków, opinii ekspertów należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem leku Elvanse. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia ADHD w Polsce, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych oraz wytycznych klinicznych.

Analiza powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenie wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z *Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)*, w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby

w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z obu perspektyw.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania lisdeksamfetaminy dimezylanu (Elvanse) 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.

## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi ADHD (ICD-10 F90.1)

Zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD, z ang. *attention deficit hyperactivity disorder*) jest przewlekłą chorobą, u której podstaw znajduje się brak uwagi i/lub nadpobudliwość oraz impulsywność. Wyróżniamy trzy typy choroby:

- z przewagą zaburzeń uwagi;
- z przewagą zaburzeń hiperkinetycznych i impulsywnością;
- mieszany (Tarver 2014).

Zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi to jedno z najpowszechniej występujących zaburzeń rozwojowych wśród dzieci w wieku szkolnym (Lipowska 2011).

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rozpoznanie zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi określone jest kodem F90.1, który znajduje się w podgrupie zaburzeń hiperkinetycznych opatrzonych oznaczeniem F90. W tabeli poniżej zestawiono rozpoznania wraz z odpowiadającymi kodami ICD-10 należącymi do klasyfikacji F90.

Tabela 1. Podział zaburzeń hiperkinetycznych wg klasyfikacji ICD-10 (ICD-10).

ICD-10	Rozpoznanie
F90	Zaburzenia hiperkinetyczne
F90.0	Zaburzenia aktywności i uwagi
F90.1	Hiperkinetyczne zaburzenie zachowania (ADHD – zaburzenie hiperkinetyczne z towarzyszącymi zaburzeniami zachowania)

ICD-10	Rozpoznanie
F90.8	Inne zaburzenia hiperkinetyczne
F90.9	Zaburzenia hiperkinetyczne, nieokreślone (hiperkinetyczna reakcja w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym BNO, zespół hiperkinetyczny BNO)

W 2018 roku WHO opracowano aktualizację powyższej klasyfikacji - ICD-11. W poniższej tabeli przedstawiono podział zaproponowany przez Światową Organizację Zdrowia.

Tabela 2. Klasyfikacja ADHD wg ICD-11 (*ICD-11 2018*).

ICD-11	Rozpoznanie
6A05.Z	ADHD o nieokreślonym przebiegu
6S05.2	ADHD o mieszanym przebiegu
6A05.Y	ADHD o innym określonym przebiegu
6A05.0	ADHD z przewagą zaburzeń uwagi
6A05.1	ADHD z przewagą nadpobudliwości i impulsywności

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

W etiologii biorą udział zarówno czynniki środowiskowe jak i genetyczne, prowadzące do zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (*BAP 2014*). Pomimo tego, że ADHD stanowi jedną z najlepiej przebadanych schorzeń psychiatrycznych, w dalszym ciągu nie jest znana przyczyna choroby. Patogeneza schorzenia jest wynikiem wielu strukturalnych uszkodzeń regionów mózgu. Wśród czynników ryzyka rozwoju ADHD wyróżnia się (*Tarver 2014, Lipowska 2011*):

- **czynniki genetyczne** – uważa się, że ADHD to dziedziczna choroba psychiatryczna, jednak konkretny czynnik genetyczny nie został do tej pory poznany, co może świadczyć o tym, że ADHD jest wynikiem interakcji wielu wariantów mutacji genetycznych; wystąpienie zaburzeń u dziecka, jeśli jedno z rodziców jest nadpobudliwe, może sięgać nawet 50%;
- **nieprawidłowości strukturalne mózgu** – udowodniono, że ADHD jest związane z całkowitym zmniejszeniem objętości tkanki mózgowej. Ponadto, stwierdzono występowanie specyficznych, regionalnych nieprawidłowości np. zmniejszenie istoty szarej w lokalizacji sieci połączeń czołowo-prążkowych (z ang. *frontostriatal circuits*), atypowa istota biała w wielu szlakach nerwowych, zanik kory mózgowej;
- **palenie tytoniu w czasie ciąży** – palenie papierosów przez matkę w trakcie ciąży może stanowić potencjalny czynnik ryzyka rozwoju ADHD u płodu. Badania wykazały, że ta korelacja może być

wynikiem jednoczesowego wpływu czynników genetycznych i innych środowiskowych, a nie wyłącznie szkodliwego dymu tytoniowego;

- **niska masa urodzeniowa/wcześnieactwo** – niską masę urodzeniową oraz wcześniactwo ( $\leq 26$  tygodnia ciąży) uznaje się za czynniki ryzyka ADHD zwiększające możliwość wystąpienia choroby około cztery razy, szczególnie typu z brakiem uwagi;
- **dieta** – badania wykazały występowanie niedoborów żywieniowych u dzieci z ADHD. Wśród deficytowych składników wyróżniano: kwasy tłuszczowe, cynk i żelazo. Nie jest do końca wyjaśnione czy niedobory składników pokarmowych wynikają z błędów dietetycznych czy modyfikacji metabolizmu substancji u dzieci z ADHD. Zaobserwowano, że sztuczne barwniki żywniowe zwiększają nadaktywność dzieci;
- **czynniki środowiskowe i rodzinne** – nieprawidłowe zachowania i praktyki rodziców są powszechnym czynnikiem obserwowanym w rodzinach z dzieckiem cierpiącym na ADHD;
- **czynniki biochemiczne** – podejrzewa się, że poszczególne typy ADHD mają związek z zaburzonym wydzielaniem dopaminy na różnych poziomach OUN; niska aktywność dopaminy w układzie limbicznym powoduje zakłócenia wrażliwości na wzmocnienia i nieprawidłowe wygaszanie poprzednio karanych zachowań, co skutkuje nadmierną ruchliwością w nowych sytuacjach oraz impulsywnością. Brak dopaminy na poziomie korowym może doprowadzać do zaburzenia koncentracji uwagi i trudności z procesem planowania (*Tarver 2014, Lipowska 2011*).

Uznaje się, że ADHD powstaje jako wynik interakcji pomiędzy czynnikami genetycznymi oraz środowiskowymi. Powyższa teoria patogenetyczna wyjaśnia, dlaczego niektóre dzieci wykazują podatność na czynniki środowiska, podczas gdy pozostałe są odporne (*Tarver 2014*).

Uważa się, że pierwotnym podłożem ADHD są zaburzenia genetyczne doprowadzające do specyficznego rozwoju układu nerwowego, co z kolei indukuje kolejne poziomy dysfunkcji dotyczące podstawowych czynności poznawczych, motorycznych, zaburzeń integracji sensoryczno-motorycznej i deficytów hamowania reakcji. Istnieje wiele koncepcji wyjaśniających patomechanizm powstawania zaburzeń w ADHD, wśród opisanych etiologii wyróżnia się (*Lipowska 2011*):

1. **koncepcja deficytu hamowania reakcji** – zgodnie z założeniem tezy, głównym zaburzeniem ADHD są trudności z samoregulacją będące skutkiem deficytu hamowania reakcji. Brak hamowania reakcji w ADHD doprowadza do zaburzeń pamięci operacyjnej niewerbalnej, internalizacji mowy, samoregulacji wzburzenia emocjonalno-motywacyjnego oraz rekonstrukcji, co

powoduje obniżenie kontrolowania zachowań motorycznych. Zaburzenie pamięci operacyjnej niewerbalnej objawia się brakiem uwagi u pacjentów. Upośledzenie internalizacji mowy może skutkować problemami w rozumieniu i wykonywaniu poleceń oraz trudnościami w zakresie przyswajania ogólnie przyjętych zasad. Brak umiejętności samoregulacji emocjonalno-motywacyjnej cechuje większość dzieci z ADHD powodując podwyższoną reaktywność emocjonalną w różnych sytuacjach oraz nieprzewidywalność zachowania w sytuacji stresowej. Procesy rekonstrukcji, na które składają się analiza oraz synteza zachowań, informacji i zdarzeń docierających do pacjenta przejawiające się w funkcjonowaniu językowym, również stanowi podstawę ADHD. Pacjenci z ADHD prezentują trudności w zakresie fluencji słownej, adekwatnego słownictwa oraz pragmatyki języka. Występują kłopoty z artykulacją doprowadzające do upraszczania spółgłosek;

2. **model energetyczno-poznawczy** – hipoteza głosząca, że istotny wpływ na zachowanie dzieci wywiera poziom energetyczności systemu patofizjologicznego organizmu. Model energetyczno-poznawczy zakłada zależność stopnia funkcjonowania jednostki od stanu organizmu oraz czynników energetycznych. Wśród czynników energetycznych wyróżnia się: aktywację, wysiłek umysłowy oraz wzbudzenie. Deficyt w zakresie zdolności do hamowania reakcji tłumaczy się nieprawidłowym dopasowaniem wymogów zadania do pobudzenia energetycznego dziecka;
3. **hipoteza behawioralnych systemów hamowania i aktywacji** – koncepcja zakładająca, że dzieci o zwiększonej pobudliwości cechuje obniżona wrażliwość na sygnały karania przy podwyższonej reaktywności na nagrody. Zgodnie z tą teorią zachowanie pacjentów jest modulowane przez wzajemną relację dwóch systemów wpływających na reakcje emocjonalne: behawioralnego systemu hamowania (BIS, z ang. *behavioral inhibition system*) i behawioralnego systemu aktywacji (BAS, z ang. *behavioral approach system*). Wystąpienie bodźca awersyjnego pobudza system hamowania, który indukuje reakcję unikania i ucieczki. Wystąpienie bodźca pozytywnego aktywuje system BAS wrażliwy na sygnały nagrody. Koncepcję tą potwierdza skuteczność oddziaływania leczenia farmakologicznego – stosowanie u dzieci preparatów zwiększających aktywność systemu hamowania (metylfenidat) poprawia wyniki w zakresie funkcjonowania poznawczego. U dzieci z ADHD perspektywa pojawienia się wzmocnienia negatywnego nie wywołuje prawidłowej reakcji hamowania niepożądanego zachowania;
4. **model awersji opóźnienia** – model uwzględniający rolę czynników motywacyjnych w patogenezie ADHD, którego podstawę stanowi awersja do odraczania reakcji (dzieci nadpobudliwe wybierały nagrodę niewielką, lecz natychmiastową, nie wykazując chęci wydłużenia oczekiwania



w zamian za nagrodę większą); nie jest to reakcja specyficzna tylko dla tej jednostki chorobowej.

Powyżej przedstawione modele patomechanizmu zespołu nadpobudliwości psychoaktywnej z deficytem uwagi należą do koncepcji neuropsychologicznych. Na uwagę zasługuje fakt, że wszystkie proponowane teorie podkreślają deficyt w zakresie hamowania reakcji (*Lipowska 2011*).

## 2.3 Rozpoznanie

Wczesne rozpoznanie u dzieci ADHD jest niewątpliwie istotnym czynnikiem i zwiększa szanse na powodzenie postępowania terapeutycznego. Postawienie prawidłowej diagnozy nie należy do najprostszyc z względu na niespecyficzny obraz kliniczny oraz występowanie wielu objawów na raz (*Lipowska 2011*).

Nie istnieje jeden specyficzny test, który pozwoliłoby postawić pewne rozpoznanie ADHD. Obecnie obowiązującymi klasyfikacjami zaburzeń psychicznych stosowanych w praktyce klinicznej są ICD-10 oraz DSM-V (z ang. *diagnostic and statistical manual of mental disorders*). Klasyfikacja DSM-V, powszechnie stosowana, uwzględnia występowanie objawów nadaktywności oraz braku uwagi. Objawy muszą zostać odnotowane przynajmniej w dwóch środowiskach (np. w szkole i w domu) i trwać przez okres co najmniej pół roku oraz powodować znaczące objawy kliniczne lub upośledzenie w zakresie funkcjonowania społecznego, szkolnego lub zawodowego, doprowadzając do obniżenia jakości życia chorego (*Orylska 2011, Felt 2014*). Wg amerykańskich kryteriów DSM-V, w celu rozpoznania u dziecka ADHD musi wystąpić przynajmniej 6/9 objawów braku uwagi (np. utrata uwagi podczas wykonywania zadań lub zabawy, brak uwagi podczas bezpośredniego zwracania się) lub 6/9 objawów nadaktywności/impulsywności (np. nadmierna gadatliwość, przebieranie rękami lub nogami). Aby postawić diagnozę zgodnie z aktualnymi kryteriami DSM, objawy muszą pojawić się przed 12 rokiem życia (*Tarver 2014*). Ponadto, zaobserwowane zaburzenia nie mogą być wynikiem epizodu schizofrenii lub innej choroby oraz nie można ich wytłumaczyć innym stanem psychicznym (np. zaburzeniami nastroju, zaburzeniami lękowymi itd.) (*Felt 2014*).

Podsumowując, kluczowe kryteria rozpoznania ADHD zgodnie z założeniami klasyfikacji DSM-V to (*DSM-5 2017*):

- przewlekły brak uwagi i/lub nadaktywność z impulsywnością, które wpływają na funkcjonowanie oraz rozwój;

- dzieci: 6 lub więcej objawów, które trwają przynajmniej 6 miesięcy wpływając niekorzystnie, bezpośrednio na aktywność społeczną i szkolną;
- dorośli > 17 r.ż.: 5 lub więcej objawów ADHD;
- kilka objawów braku uwagi lub nadaktywności pojawiające się do 12 r.ż.
- kilka objawów braku uwagi lub nadaktywności pojawiających się przynajmniej w dwóch środowiskach (np. w domu, szkole, pracy, podczas spotkań z przyjaciółmi itd.)
- jasne dowody na to, że objawy wpływają na obniżoną jakość życia społecznego, szkolnego i funkcjonowania zawodowego
- objawy nie pojawiają się wyłącznie w przebiegu schizofrenii lub innych schorzeń psychiatrycznych i nie mogą zostać wytłumaczone w żaden inny sposób (np. zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe, zaburzenia dysocjacyjne, zaburzenia osobowości, zatrucie substancjami, wycofanie).

W tabeli poniżej przedstawiono objawy braku uwagi, nadpobudliwości i impulsywności wg kryteriów DSM-V.

Tabela 3. Kryteria diagnostyczne ADHD: objawy braku uwagi, nadpobudliwości i impulsywności wg kryteriów DSM-V (DSM-5 2017).

Objawy braku uwagi	Objawy nadpobudliwości i impulsywności
Często nie zwraca uwagi na szczegóły lub popełnia błędy	Często ma nerwowe ruchy np. rąk lub stóp
Ma problemy z utrzymaniem uwagi podczas różnych aktywności i wykonywania zadań	Często opuszcza miejsce siedzące w sytuacjach wymagających spokojnego siedzenia
Wydaje się nie słuchać podczas bezpośredniego zwracania się do jego osoby	Często biega i wspina się w sytuacjach, w których jest to nieodpowiednie (u dorosłych i młodzieży może się to ograniczyć do odczuwania niepokoju)
Często nie przestrzega instrukcji i nie wypełnia do końca obowiązków szkolnych oraz pracowniczych	Ma trudności ze spokojnym bawieniem się lub odpoczywaniem
Ma problemy z organizowaniem zadań i działań	Często jest „w ruchu”, „biega jak nakręcony”
Często unika, nie lubi lub niechętnie angażuje się w zadania, które wymagają ciągłego wysiłku umysłowego	Często jest nadmiernie gadatliwy
Często gubi rzeczy potrzebne do wykonania zadań	Często odpowiada zanim zostanie zadane pytanie
Łatwo ulega rozkojarzeniu przez bodźce zewnętrzne	Często ma trudności w oczekiwaniu na swoją kolej
Często zapomina o codziennych czynnościach	Często przerywa lub narzuca się innym

W 2002 roku zaproponowano modyfikację kryteriów diagnostycznych dostosowując je do dzieci i młodzieży. Opublikowane zostały kryteria diagnostyczne dla dzieci w wieku przedszkolnym (RDC-PA, z ang. *the research diagnostic criteria – preschool age*), oparte na DSM-IV, lecz szczegółowo przedstawiające kryteria diagnostyczne z naciskiem na dopasowanie ich do prawidłowości poszczególnych etapów ontogenezy (*DSM-5 2017*).

Kryteria rozpoznania ADHD wg ICD-10 są podobne do DSM-V. W celu postawienia diagnozy należy stwierdzić co najmniej sześć objawów braku uwagi, trzy objawy nadmiernej aktywności lub co najmniej trzy objawy impulsywności, które utrzymywały się co najmniej 6 miesięcy w stopniu doprowadzającym do upośledzenia funkcjonowania dziecka (*Januszewska 2016*).

Tabela 4. Kryteria diagnostyczne ADHD wg ICD-10 (*Januszewska 2016*).

Kryteria ICD-10	
Objawy braku uwagi (G1)	Nadmierna aktywność (G2)
Częste niezwracanie bliższej uwagi na szczegóły lub częste beztrojskie błędy w pracy szkolnej, pracy domowej lub w innych czynnościach	Często niespokojnie porusza rękoma lub stopami albo wierci się na krześle
Częste niepowodzenia w utrzymaniu uwagi na zadaniach lub czynnościach związanych z zabawą	Opuszcza siedzenie w klasie lub w innych sytuacjach, w których oczekiwane jest utrzymanie pozycji siedzącej
Często wydaje się nie słyszeć, co zostało do niego (do niej) powiedziane	Często nadmierne rozbieganie lub wtrącanie się w sytuacjach, w których jest to niewłaściwe (w wieku młodzieńczym lub u dorosłych może występować jedynie poczucie niepokoju).
Częste niepowodzenia w postępowaniu według instrukcji albo w kończeniu pracy szkolnej, w pomocy w domu lub obowiązkach w miejscu pracy (ale nie z powodu zachowania opozycyjnego, ani niezrozumienia poleceń)	Często przesadna hałaśliwość w zabawie lub trudność zachowania spokoju w czasie wypoczynku
Często upośledzona umiejętność organizowania zadań i aktywności	Przejawia utrwalony wzorzec nadmiernej aktywności ruchowej, praktycznie niemodyfikowany przez społeczny kontekst oczekiwania
Częste unikanie lub silna niechęć do takich zadań, jak praca domowa wymagająca wytrwałego wysiłku umysłowego	<b>Impulsywność (G3)</b>
Częste gubienie rzeczy niezbędnych do niektórych zadań lub czynności, jak wyposażenie szkolne, ołówki, książki, zabawki lub narzędzia	Często udziela odpowiedzi, zanim pytanie jest dokończony
Często łatwa odwracalność uwagi przez zewnętrzne bodźce.	Często nie umie czekać w kolejce lub doczekać się swej rundy w grach lub innych sytuacjach grupowych
Częste zapominanie w toku codziennej aktywności	Często przerywa lub przeszkadza innym (np. wtrąca się do rozmowy lub gier innych osób)
	Często wypowiada się nadmiernie bez uwzględnienia ograniczeń społecznych

Powyższe objawy muszą zostać zaobserwowane u dziecka nie później niż w wieku 7 lat. Ponadto, muszą występować w więcej niż jednym miejscu (szkoła, dom) (*Januszewska 2016*).

## 2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

ADHD to schorzenie psychiatryczne, które w przeważającej większości przypadków rozpoczyna się w wieku dziecięcym i młodzieńczym, nierzadko manifestując się zachowaniem niewłaściwym do wieku, brakiem uwagi oraz nadpobudliwością i impulsywnością. Obraz kliniczny choroby może zmieniać się w trakcie życia, rozwoju osobniczego, co w znaczny sposób wpływa na stopień upośledzenia funkcjonowania pacjenta w życiu codziennym. W poniższym rozdziale przedstawiono charakterystyczne cechy przebiegu choroby w zależności od wieku chorego (*Cherkasova 2012*).

### Wiek przedszkolny

ADHD jest schorzeniem najczęściej diagnozowanym w okresie szkolnym, a coraz częściej przed rozpoczęciem edukacji. Ze względu na charakter choroby dzieci w wieku przedszkolnym są narażone na fizyczne uszkodzenia. Często cierpią też na choroby współistniejące, szczególnie zaburzenia opozycyjno-buntownicze, zaburzenia komunikacyjne i lękowe. Wiek przedszkolny cechuje się najczęściej występowaniem postaci charakteryzującej się nadpobudliwością oraz impulsywnością. Wśród chorych, u których dominują objawy braku uwagi, mogą się one manifestować w późniejszym wieku (*Cherkasova 2012*).

### Wiek szkolny

Najwięcej rozpoznań ADHD jest dokonywanych w czasie szkolnym ze względu na spostrzeżenie nieprawidłowego zachowania przez nauczycieli podczas zajęć. Na tym etapie dzieci z ADHD wykazują trudności w osiągnięciach edukacyjnych, kontaktach z rodziną oraz relacji z rówieśnikami. Stwierdza się podniesiony wskaźnik schorzeń psychiatrycznych w tej grupie wiekowej. Stopniowo spada składowa nadpobudliwości i impulsywności wśród chorych, a wzrastają objawy braku uwagi (*Cherkasova 2012*).

### Młodzież

Szacuje się, że 1/3 dzieci wykazujących objawy w młodym wieku osiąga remisję w okresie dorosłym. Reszta pacjentów prezentuje pełny obraz kliniczny schorzenia lub pozostałość niektórych objawów. Badania kliniczne wykazały, że odsetek przetrwałego zespołu ADHD u młodzieży i młodych dorosłych, u których w dzieciństwie zdiagnozowano tę jednostkę choroby, stanowi około 15%. Jednak resztkowe objawy zespołu mogą występować u 65%, co jest trudne do rozpoznania ze względu na brak uniwer-

salnych kryteriów oceny przetrwałego zespołu ADHD i remisji choroby. Udowodniono, że objawy braku uwagi zanikają wolniej niż symptomy nadpobudliwości ruchowej i impulsywności wraz z wiekiem pacjenta (*Cherkasova 2012*).

## Dorośli

Uważa się, że dorośli pacjenci z rozpoznanym ADHD w dzieciństwie, pomimo braku upośledzenia funkcjonowania w dorosłości, wykazują gorsze wyniki w zakresie osiągnięć, stopni zawodowych, wydajności w pracy, wczesnych, niechcianych ciąż, ryzykownych zachowań seksualnych, problemów materialnych i wypadków samochodowych (*Cherkasova 2012*).

Przebieg ADHD może być nieoczekiwany, a nieleczone schorzenie wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań zdrowotnych dotyczących sfery emocjonalnej i społecznej. Większość z dzieci w wieku szkolnym nie wykorzystuje w pełni swoich realnych możliwości, a wśród grona pedagogicznego jest uważane za niegrzeczne i źle wychowane. Utrwalanie takiej postawy może mieć znaczne skutki w przyszłym funkcjonowaniu młodego człowieka, doprowadzając do niskiej samooceny i trudności w nawiązaniu więzi emocjonalnej. Powyższe objawy mogą narastać wraz z wiekiem, a odrzucenie ze strony rówieśników potęguje zaburzenia. Przytoczone sytuacje mogą w dalszym etapie doprowadzić chorego do wchodzenia w konflikty z prawem, uzależnienia i podejmowania działań autodestrukcyjnych (*Miernik-Jaeschke 2012*).

## 2.5 Obraz kliniczny

Zespół ADHD charakteryzuje się występowaniem nadpobudliwości ruchowej, którą cechuje pojawienie się grupy objawów:

- nadmierna ruchliwość;
- nadmierna impulsywność;
- znaczne problemy z koncentracją uwagi na wykonywaniu jednej czynności (*Traver 2014*).

Najczęściej diagnoza stawiana jest w wieku szkolnym, kiedy u dziecka łatwo zauważyć nadmiar energii, nieprawidłowe funkcjonowanie socjalne, zachowanie w środowisku domowym oraz szkolnym. Objawy choroby często mają wpływ na naukę i rozwój pacjenta. Nadpobudliwość ruchowa u młodych chorych manifestuje się niepokojem ruchowym, bezcelowym wykonywaniem czynności, gadatliwością. Dzieci obarczone ADHD często wspinają się po meblach, biegają i skaczą. Charakterystyczną cechą pacjentów

jest brak cierpliwości wynikający z deficytu umiejętności odraczania gratyfikacji, co może skutkować nieświadomym wzrostem napięcia emocjonalnego. Chaotyczna aktywność dziecka w późniejszym okresie dorastania przejawia się buntowniczym nastawieniem, nieposłuszeństwem oraz niezdyscyplinowaniem, co wpływa na relacje pacjenta z otaczającymi ludźmi (*Neurologia Praktyczna 2014*).

U chorych z rozpoznaniem ADHD pojawiają się również objawy impulsywności przejawiające się brakiem kontroli nad swoim zachowaniem i nieprawidłowym przewidywaniem następstw swoich postępowań. Dzieci z ADHD często mają kłopoty z wykonywaniem złożonych, długotrwałych prac. Utrudnione staje się współdziałanie w grupie ze względu na konieczność utrzymania relacji zespołowej, struktury i harmonii. Pacjenci częściej reagują gniewem na niepowodzenia i nierzadko łatwiej wpadają w złość. W związku z wybuchowym zachowaniem często mogą doprowadzać do zniszczeń i wdawać się w bójkę, co niesie za sobą skutki związane z konfliktem z prawem w przyszłości (*Neurologia Praktyczna 2014*).

Charakterystycznym obrazem ADHD jest brak możliwości długotrwałego skupienia uwagi. Problemy z koncentracją i łatwe rozpraszanie się jest często spotykane u pacjentów z tą jednostką chorobą. Dzieci często fantazjują, gubią swoje rzeczy i nie potrafią pracować samodzielnie bez uzyskania wskazówek pomocniczych (*Neurologia Praktyczna 2014*).

## 2.6 Epidemiologia

### Świat

ADHD jest rozpoznawane na całym świecie i dotyczy wszystkich kultur i klas społecznych. Ze względu na niejednorodny sposób diagnozowania choroby mogą wystąpić znaczne rozbieżności danych statystycznych w zależności od regionu (*Lipowska 2011*).

Pomimo różnic w odsetkach w zależności od lokalizacji, szacuje się, że na świecie chorobowość na ADHD waha się od 5,29% do 7,1% u dzieci i młodzieży (*ADHD Institute 2017*).

Szacuje się, że wśród dorosłych chorobowość na ADHD wynosi 2,5% (*Tarver 2014*). W Stanach Zjednoczonych odnotowuje się występowanie u dzieci ADHD w odsetku 7%, w Anglii < 1%, a w Chinach od 2 do 13% (*Lipowska 2011*). Należy zwrócić uwagę, że odsetek pacjentów z rozpoznaniem ADHD jest zmienny. Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne oszacowało, że istnieje około 5% dzieci z diagnozą ADHD stawianą na podstawie kryteriów DSM-V. Wskaźniki częstości występowania tego

schorzenia mogą jednak różnić się w zależności od regionu. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez CDC (z ang. *Centers for Disease Control and Prevention*) w latach 2003-2012 wśród dzieci w wieku 4-17 lat ADHD rozpoznano u około 11%, co stanowi 6,4 miliona ludności w USA. Dodatkowo, stwierdzono, że odsetek dzieci z rozpoznanym zespołem nadpobudliwości ruchowej i deficytu uwagi wzrastał z każdym rokiem. W 2003 roku odnotowano 7,8% przypadków, w 2007 roku 9,5%, a w 2011-2012 aż 11%. Analiza grupy wiekowej z przedziału 2-5 lat wykazała, że około u 237 000 dzieci w USA rozpoznano ADHD w latach 2011 i 2012 (*CDC 2018*).

## Polska

Zaburzenia hiperkinetyczne występują u około 3-7% populacji dzieci w wieku szkolnym, co stanowi około 1/3 do połowy przypadków pacjentów lekarzy psychiatrów zajmujących się problemami dzieci i młodzieży. Schorzenie częściej dotyczy chłopców, stosunek częstości występowania u chłopców w porównaniu do dziewczynek wynosi 4:1. Przeciwnie u dorosłych, częstość występowania u kobiet i mężczyzn jest taka sama (*Kantorska-Janiec 2015*). Wg innego źródła częstość występowania zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi szacowana jest na 3-10%. Szacuje się, że w Polsce choruje około 139-371 tysięcy osób w wieku 6-17 lat (*AOTMiT 45/2018*). Około 6,6% chorych stanowi populacja młodzieży (*Lipowska 2011*). Nie odnaleziono danych dotyczących umieralności wynikającej z rozpoznania ADHD.

## 2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Odnalezione dane dotyczące kosztów postępowania z chorymi na ADHD różnią się w zależności od regionu. Na portalu CHADD (z ang. *children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder*) oszacowano roczne koszty leczenia pacjentów dorosłych i dzieci na ADHD, które wahają się od 143 do 266 bilionów dolarów w USA. Większość z kosztów dotyczyła dorosłych ze względu na wpływ na produktywność i utratę dochodów. Terapia dzieci w głównej mierze odnosiła się do opieki medycznej oraz edukacji. Około 9,5% dzieci w USA choruje na ADHD, co generuje obciążenie w wysokości około 38-72 bilionów dolarów rocznie. Zróżnicowanie kwot przeznaczonych na leczenie pacjentów z ADHD zależy przede wszystkim od stopnia nasilenia choroby. Koszty terapii ADHD uwzględniają opiekę medyczną, edukację, wymiar sprawiedliwości wobec nieletnich oraz produktywność i dochód dla dzieci z ADHD i ich rodzin. W tabeli poniżej podsumowano koszty związane z rozpoznaniem ADHD w USA (*CHADD 2010*).

Tabela 5. Roczne koszty związane z opieką nad dziećmi z ADHD w USA (CHADD 2010).

Wiek [lata]	Koszty	Uwagi
<b>Edukacja</b>		
3-4 lata	12,447 \$/os całkowity koszt: 5,6 bilionów \$	<u>Przeznaczenie:</u> specjalna edukacja
5-18 lat	2,222-4,690 \$/os	fizjoterapia, terapie zajęciowe, terapia mowy poradnictwo szkole
<b>Opieka zdrowotna</b>		
0-21	621-2,720 \$/os całkowity koszt: 4,21-18,04 bilionów \$	<u>Przeznaczenie:</u> opieka podstawowa
0-18 (rodzeństwo osób z ADHD)	1,088-1,658 \$/os całkowity koszt: 16,97-25,86 bilionów \$	leczenie farmakologiczne pogotowie ratunkowe terapię behawioralne
<b>Wymiar sprawiedliwości wobec nieletnich</b>		
13-17	267 \$/os całkowity koszt: 530 milionów \$	Koszty aresztów młodych osób z ADHD dopuszczających się przestępstw

Istotnym zagadnieniem związanym z terapią dzieci z ADHD jest obciążenie rodziców i opiekunów, którzy nierzadko obarczeni są istotnymi problemami ekonomicznymi, społecznymi, rodzinnymi, emocjonalnymi i psychicznymi. W badaniu oceniającym wpływ choroby dziecka na opiekunów wykazano istotne obciążenie w szczególności dotyczące pracy zawodowej, aktywności społecznej, życia rodzinnego oraz stresu pomimo stosowania farmakoterapii ADHD. Rodzice dzieci z rozpoznaniem ADHD są często zmuszeni do skracania godzin pracy lub całkowitej rezygnacji z pracy zarobkowej, w szczególności w przypadku postaci choroby o ciężkim przebiegu, kiedy chory wymaga stałej opieki. Wykazano, że poprawa przestrzegania zaleceń lekarski (z ang. *compliance*) skutkowałą rzadszą rezygnacją z etatów, mniejszym nasileniem stresu, a także poprawą kontaktów towarzyskich. Wydaje się, że dostępność do terapii indywidualnych, dostosowanych do potrzeb pacjenta, które umożliwiają łatwe stosowanie się do zaleceń, może w znaczny sposób zmniejszyć obciążenie doświadczane przez rodziców i opiekunów (Fridman 2017).

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę P – choroby dziecięce. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę P15 – zaburzenia zachowania, na podstawie której oszacowano koszty związane z leczeniem zaburzeń hiperkinetycznych (ICD-10 F90). Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.



Tabela 6. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grupa Pacjentów z tytułu zaburzeń zachowania (P15) (NFZ 2017).

Rok	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	Liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD 10 F90	Całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD10 F90 [zł]
2016	7365	7757	2 032,26	187	380 032,62
2015	6988	7336	1 982,09	227	449 934,43
2014	7035	7431	1 939,24	212	411 118,88
2013	6297	6684	1 944,58	229	445 308,82
2012	6159	6464	1 942,72	226	439 054,72
2011	5486	5743	1 921,14	236	453 389,04
2010	5987	6208	1 904,48	270	514 209,6
2009	6104	6397	1 857,13	249	462 425,37

W 2016 roku średnia wartość hospitalizacji w grupie dzieci (0-18 lat) leczonych z powodu ADHD wynosiła 2032,26 zł. Odnotowano 187 hospitalizacji sygnowanych kodem ICD10-F90 w 2016 roku. Na podstawie powyższych danych oszacowano, że całkowity koszt hospitalizacji związanych z leczeniem pacjentów z rozpoznaniem ICD10-F90 wyniósł w 2016 roku 380 032,62 zł. Należy zwrócić uwagę, że kwota ta była niższa w porównaniu z wcześniejszymi latami (NFZ 2017).

## 2.8 Wpływ ADHD na jakość życia

Rozpoznanie ADHD jest związane z niższą samooceną wśród pacjentów, co doprowadza nierzadko do problemów z nawiązywaniem kontaktów z rówieśnikami, uzależnień i problemów z prawem. Dodatkowo, zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi często współistnieje z innymi chorobami jak zaburzenia opozycyjno-buntownicze, depresyjne i lękowe (Sharma 2013).

W związku z często niepoprawnym zachowaniem dzieci z ADHD podczas zajęć szkolnych, nierzadko są one skazane na odmienne traktowanie i karanie przez wychowawców. Przypisywanie małym dzieciom etykiety „dziecko nadpobudliwe” może mieć szerokie skutki w jego sposobie postrzegania świata w przyszłości oraz samoocenie. Przetrwale utrzymywanie przekonań na temat temperamentu dziecka może prowadzić do nieprawidłowego ukształtowania się osobowości. Dla wielu dzieci w wieku szkolnym kontynuowanie edukacji w szkole sprawia znaczne trudności ze względu na brak umiejętności wytrzymania w jednej pozycji w ławce przez długość trwania zajęć, co pozostaje sprzeczne z nadmierną potrzebą ruchu (Lipowska 2011).

Badania kliniczne uwzględniające ocenę jakości życia u pacjentów z ADHD przeprowadzone na podstawie opinii rodziców, wykazały znaczne obniżenie w porównaniu z populacją ogólną. Największy wpływ na obniżenie jakości życia miały zaburzenia w zakresie psychospołecznym. Wykazano także związek z życiem rodzinnym. Zarówno objawy nadpobudliwości jak i impulsywności w podobny sposób wpływały na obniżenie jakości życia. Należy zauważyć, że pomiar jakości życia w oparciu o opinię rodzica nie jest najdokładniejszą analizą, ponadto wskazuje na tendencję do zaniżonych wyników, jednakże dzieci z ADHD częściej mają przesadnie optymistyczny pogląd na własną samoocenę, co mogłoby wprowadzić nieprawdziwą pozytywną iluzję wysokiej jakości życia (*Danckaerts 2010*). Ważną kwestią dotyczącą postępowania z dzieckiem z ADHD jest wpływ choroby na wszystkich członków rodziny. Jakość życia rodziców i opiekunów często jest znacznie obniżona. Rodzice relacjonują, że opieka nad dzieckiem z ADHD jest szczególnie trudna i wymagająca ciągłej uwagi i organizacji zajęć. Ze względu na zachowanie podopiecznych rodzice często zmuszeni są do krótszych godzin pracy lub muszą całkowicie zrezygnować z etatu ze względu na konieczność wizyt u psychoterapeutów, problemów dziecka w szkole oraz konieczności organizacji wielu zajęć w ciągu dnia. Brak możliwości realizacji zawodowej łączy się z obniżeniem jakości życia nie tylko w kwestii braku spełnienia, ale również w związku ze znacznym wpływem na budżet rodziny i obciążeniem ekonomicznym (*Masahide 2016*).

## 2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Proces rozpoznawania ADHD u dzieci jest bardzo skomplikowany. Często pacjenci są niezdiagnozowani prawidłowo, a przez to leczenie uciążliwych objawów jest opóźnione, w znaczny sposób wpływając na życie chorych i ich rodzin. Przedział czasu jaki średnio mija od zgłoszenia się do lekarza do postawienia diagnozy ADHD waha się od kilku miesięcy do kilku lat (*Sikirica 2015*). Osoby niezdiagnozowane i nielezione są narażone na wyższe ryzyko niepowodzeń edukacyjnych, niskiego statusu socjoekonomicznego oraz nadużywania substancji. Istnieje zatem konieczność wczesnego wdrażania diagnostyki pod kątem ADHD i szybkiego rozpoczęcia leczenia, które w młodym wieku może uchronić pacjentów przed niekorzystnymi konsekwencjami, jakie niesie ze sobą ADHD (*ENAA 2010*).

U tych prawidłowo rozpoznanych, po zastosowaniu zarówno terapii nefarmakologicznej oraz leków stymulujących i niestymulujących, objawy choroby ulegają redukcji, jednak terapia ta nie doprowadza do całkowitego wyleczenia. Większość dzieci, pomimo wprowadzonej terapii, w dalszym ciągu doświadcza głównych objawów ADHD lub dochodzi do utraty skuteczności leczenia I linii. Dodatkowo, leczenie obecnie zalecane w postępowaniu z ADHD jest związane z wieloma zdarzeniami niepożąda-

nyymi i znacznym kosztem. Wyniki badań klinicznych wykazały, że w trakcie terapii farmakologicznej u 24% dzieci preparaty działają jedynie przez część doby. U części z nich zauważono obniżony nastrój, a nawet epizody depresji i problemy ze snem (*Sikirica 2015*).

Powszechnie uważa się, że najskuteczniejszą terapią ADHD jest stosowanie leków psychostymulujących, które przez wielu ekspertów są zalecane jako preparaty pierwszej linii. W warunkach polskich refundacją objęty jest stymulujący lek metylfenidat jako leczenie I linii. Po nieskuteczności leków psychostymulujących w polskich warunkach możliwe jest włączenie w II linii niestymulującego preparatu – atomoksetyny. Biorąc pod uwagę możliwą utratę skuteczności leczenia I linii istnieje u pacjentów potrzeba możliwości dostępu do zróżnicowanych opcji terapeutycznych, dzięki którym będzie możliwość kontroli objawów choroby. Wydaje się, że kontynuowanie stosowania leczenia psychostymulującego, po niepowodzeniu metylfenidatu, może być związane z korzyścią dla części pacjentów. Lisdeksamfetamina dimezylanu odpowiada zatem na niezaspokojone potrzeby pacjentów, poszerzając dostępne opcje terapeutyczne po nieskuteczności leczenia I linii i umożliwiając zastosowanie preparatów psychostymulujących w sytuacji, gdy wcześniejsze leczenie metylfenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.

Mając na względzie powyższe aspekty, oceniana interwencja (lisdeksamfetamina dimezylanu) może stanowić odpowiedź na aktualne potrzeby pacjentów z ADHD, stanowiąc opcję terapeutyczną umożliwiającą kontynuowanie najskuteczniejszej terapii przy niskim ryzyku rozwoju uzależnienia (*Chang 2014*). Ponadto zaletą lisdeksamfetaminy dimezylanu jest szybkie rozpoczęcie działania po przyjęciu oraz utrzymanie efektu przez cały dzień (*PAR 2015*).

## 2.10 Leczenie ADHD

Zespół nadpobudliwości ruchowej i braku uwagi jest chorobą przewlekłą wymagającą ciągłej terapii. Celem leczenia ADHD jest redukcja objawów choroby oraz optymalizacja funkcji wykonawczych. Leczenie ADHD opiera się na stosowaniu terapii farmakologicznej, behawioralnej lub kombinacji obu metod. Wśród leków stosowanych u pacjentów z ADHD wyróżnia się preparaty psychostymulujące (amfetaminy i metylfenidat) oraz niestymulujące (atomoksetyna, klonidyna, guanfacyna) (*Sharma 2013*).

## Terapia behawioralna

Terapia behawioralna jest w szczególności zalecana przez większość autorów wytycznych u dzieci poniżej 6 roku życia. Terapie behawioralne uwzględniają treningi przeznaczone dla rodziców, członków klasy w szkole, interwencje wśród rówieśników. Trening umiejętności rodzicielskich może się odbywać w formie grupowej lub indywidualnie. Opiera się na zapewnieniu edukacji, która umożliwi zrozumienie etiologii, objawów oraz problematyki ADHD. Trening umożliwia edukację w zakresie skutecznych strategii postępowania z dzieckiem obciążonym rozpoznaniem ADHD. Interwencje przeprowadzane wśród rówieśników mają za zadanie wzbogacić chorego o umiejętności społeczne i wpływać na zachowanie (Felt 2014).

## Terapia farmakologiczna

Terapia farmakologiczna ADHD obejmuje preparaty należące do grupy środków psychostymulujących oraz niestymulujących. W tabeli poniżej zestawiono podział leków stosowanych w leczeniu ADHD z dawkowaniem.

Tabela 7. Preparaty stosowane w leczeniu chorych na ADHD (Felt 2014).

Leki psychostymulujące	Leki niestymulujące
<p><b>Metylfenidat</b> (<i>Concerta</i><sup>®</sup>, <i>Medikinet</i><sup>®</sup>)  dawkowanie <i>Concerta</i><sup>®</sup>:  18 mg/d <i>p.o.</i> dawka początkowa  54 mg/d dawka maksymalna (<i>ChPL Concerta 2018</i>)  dawkowanie <i>Medikinet</i><sup>®</sup>:  5 mg raz lub dwa na dobę  zwiększać dawkę co tydzień o 5-10 mg/d  60 mg/d dawka maksymalna (<i>ChPL Medikinet 2018</i>)</p>	<p><b>Atomoksetyna</b> (<i>Strattera</i><sup>®</sup>)  dawkowanie:  ≤70 kg: 0,5 mg/kg mc/d dawka początkowa przez 7 dni,  1,2 mg/kg mc/d dawka podtrzymująca  &gt;70 kg: 40 mg/d dawka początkowa przez 7 dni,  80 mg/d dawka podtrzymująca,  100 mg/d dawka maksymalna (<i>ChPL Strattera 2015</i>)</p>
<p><b>Lisdeksamfetamina dimezylanu</b> (<i>Elvanse</i>, <i>Vyvanse</i><sup>®</sup>)  dawkowanie:  30mg/d <i>p.o.</i> dawka początkowa  dawkę można zwiększać o 20 mg/tydzień (<i>ChPL Elvanse 2018</i>)</p>	<p><b>Guanfacyna</b> (<i>Intuniv</i><sup>®</sup>)  dawkowanie:  u wszystkich dawka początkowa to 1 mg/d <i>p.o.</i>, dawkę można dobierać indywidualnie (<i>ChPL Intuniv 2017</i>)</p>
<p><b>Deksamfetamina</b> (<i>Adderall</i><sup>®</sup>)<sup>^</sup>  dawkowanie:  ≥6 rż: 5 mg raz lub dwa razy dziennie dawka początkowa  40 mg/d dawka maksymalna (<i>FDA Adderall 2017</i>)</p>	<p><b>Klonidyna</b> (<i>Kapvay</i><sup>®</sup>)<sup>^</sup>  dawkowanie:  tabletki o przedłużonym uwalnianiu: 0,1 mg i 0,2 mg (<i>FDA Kapvay 2014</i>)</p>
<p><b>Deksmetylofenidat</b> (<i>Focalin</i><sup>®</sup>)<sup>^</sup>  dawkowanie:  5mg/d dawka początkowa  20 mg/d dawka maksymalna (<i>FDA Focalin 2017</i>)</p>	

<sup>^</sup> preparaty zarejestrowane do stosowania w USA przez FDA.

### Preparaty psychostymulujące

Elvanse<sup>®</sup>  
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

Zaleca się, aby leczenie farmakologiczne rozpoczynać od preparatów psychostymulujących jako pierwszej linii leczenia, a w ramach drugiej linii leczenia stosować niestymulujące produkty lecznicze. Leki stymulujące wywierają wpływ na ośrodkowy układ nerwowy na drodze dopaminergicznej doprowadzając do zmniejszenia objawów choroby. Szacuje się, że około 70% chorych odpowiada na pierwsze leczenie stymulantami, a około 90-95% chorych na drugie. Stosowanie leków psychostymulujących powinno się rozpocząć od niskich dawek i zwiększać stopniowo uwzględniając stan i potrzeby pacjenta. Dostępne są preparaty o przedłużonym działaniu, które ułatwiają skuteczne leczenie np. u dzieci i młodzieży i umożliwiają zapewnienie efektu terapeutycznego na dłuższe aktywności (*Felt 2014*). Liczne doniesienia naukowe wskazują na znaczną skuteczność w redukowaniu uciążliwych objawów ADHD u pacjentów poddanych terapii psychostymulantami. Wydaje się, że stosowanie powyższego leczenia, zwłaszcza wśród młodych pacjentów, może nieść za sobą ryzyko nadużywania i uzależnienia od substancji ze względu na zwiększone uwalnianie dopaminy w układzie nerwowym. Jednak badania przeprowadzone na populacji chorych z ADHD wykazują, że stosowanie leków stymulujących jest związane z niskim wskaźnikiem uzależnień (*Chang 2014*).

#### *Preparaty niestymulujące*

Wśród preparatów niestymulujących wyróżnia się możliwość zastosowania atomoksetyny, klonidyny, guanfacyny. Atomoksetyna wpływa na układ noradrenergiczny działając jak inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny. Korzyść ze stosowania atomoksetyny mogą odnieść w szczególności pacjenci z współwystępującymi zaburzeniami nastroju lub lękowymi oraz skłonnościami do uzależnień. Zaleca się również stosowanie tego preparatu u chorych, u których występują tiki lub zespół Tourette'a, które często są obserwowane u pacjentów z ADHD. W leczeniu niestymulującym ADHD wg niektórych zaleceń możliwe jest zastosowanie preparatów z grupy leków  $\alpha_2$ -agonistów – klonidyna, guanfacyna – które standardowo należą do preparatów przeznaczonych do leczenia nadciśnienia tętniczego. W schemacie terapeutycznym ADHD mogą być zastosowane jako leczenie dodatkowe do preparatów stymulujących lub alternatywne (*Felt 2014*).

### 2.10.1 Wytyczne kliniczne krajowe

Odnaleziono stanowisko PTP (Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego) dotyczące leczenia zespołu nadpobudliwości ruchowej i deficytu uwagi (ADHD) i zaburzenia hiperkinetycznego, które zostały opublikowane w 2010 roku na portalu towarzystwa. Eksperti podkreślają, że kluczowym elementem terapii jest kompleksowe podejście do leczenia, na które składa się zarówno psychoterapia, farmakoterapia

pia, edukacja oraz poradnictwo. Rodzicom oraz opiekunom chorego należy dokładnie wytłumaczyć na czym polega choroba, przedstawić jej etiologię, przebieg, rokowanie i dostępne możliwości leczenia. Szczególny nacisk kładzie się również na psychoedukację, która powinna uwzględniać sposoby radzenia sobie z objawami u dziecka np. zmniejszenie ilości bodźców rozpraszających, dostosowywanie pracy do możliwości, planowanie zadań oraz przewidywanie zagrożeń. W terapii pacjenta z ADHD w wieku szkolnym istotnym elementem jest edukacja nauczycieli i wychowawców, którzy powinni zostać odpowiednio przeszkoleni do pracy z dzieckiem oraz przygotowani w zakresie radzenia sobie z zachowaniami chorego. Udowodniono skuteczność przeprowadzania psychoterapii behawioralnej w formie treningu rodzicielskiego lub interwencji behawioralnej w rodzinie pacjenta z rozpoznaniem ADHD. Ponadto, eksperci zalecają również terapię dla dziecka w formie wakacyjnych programów obejmujących trening umiejętności społecznych oraz radzenia sobie w zróżnicowanych sytuacjach. W przypadku występowania innych problemów, jak np. deficyt umiejętności społecznych, przeprowadzenie terapii grupowych może być utrudnione. W takich przypadkach zaleca się przeprowadzenie terapii indywidualnej. Autorzy zaleceń podkreślają również znaczną rolę leczenia farmakologicznego w terapii ADHD. Postępowanie stanowi ważny element kompleksowego podejścia do leczenia schorzenia. W przypadków pacjentów z ADHD, u których nie stwierdzono zaburzeń hiperkinetycznych oraz nie występują inne choroby towarzyszące będące powikłaniem ADHD w pierwszej kolejności zaleca się wdrożenie leczenia nie-farmakologicznego: psychoedukacja, poradnictwo i elementy terapii behawioralnej. W przypadku stwierdzenia zaburzeń hiperkinetycznych z ciężkimi i uporczywymi zaburzeniami funkcjonowania bądź dodatkowymi rozpoznaniem będącymi powikłaniami ADHD (np. zaburzenia depresyjne, zaburzenia zachowania) zaleca się wdrożenie terapii farmakologicznej od początku choroby (*PTP 2010*).

Obecnie w Polsce refundacją w ramach listy aptecznej objęte jest zastosowanie metylfenidatu w leczeniu zespołu nadpobudliwości ruchowej i deficytu uwagi wyłącznie jako element kompleksowej terapii (zawierającej psychoterapię) u dzieci powyżej 6 roku życia. Ponadto, finansowaniem objęte jest również leczenie atomoksetyną u pacjentów z ADHD i współistniejącymi schorzeniami, takimi jak tiki, zespół Tourette'a, zaburzenia lękowe lub udokumentowana nietolerancja bądź z niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 r.ż. oraz u młodzieży (*MZ 26/10/2018*).

Ponadto, w ostatnim czasie (marzec 2018 r.) Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji podała ocenie zasadność wydawania zgód na refundację produktu leczniczego *Intuniv*<sup>®</sup> (guanfacyna) we

wskazaniu do leczenia zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Prezes AOTMiT i Rada Przejrzystości wydali pozytywną rekomendację w sprawie wydawania zgód na refundację produktu leczniczego *Intuniv*<sup>®</sup> (guanfacyna), w postaci tabletek o przedłużonym działaniu w leczeniu ADHD, umiejscawiając terapię w II i III linii leczenia, po nieskuteczności metylfenidatu lub atomoksetyny (AOTMiT 45/2018, AOTMiT 46/2018). Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi produkt leczniczy *Intuniv*<sup>®</sup> jest wskazany w leczeniu zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi u dzieci i młodzieży od 6 do 17 r.ż., dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne (*ChPL Intuniv 2017*). Zaznaczono jednak, że dotychczas nie wydano żadnej zgody, natomiast toczą się 2 postępowania odnośnie jednego pacjenta, nie jest to więc interwencja powszechnie stosowana i nadal nie jest objęta finansowaniem w ramach listy aptecznej (*MZ 26/10/2018*).

### 2.10.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu (*Elvanse*<sup>®</sup>) w leczeniu dzieci ( $\geq 6$  roku życia) i młodzieży z zespołem nadpobudliwości ruchowej i deficytem uwagi, po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem, przeprowadzono wyszukiwanie w zakresie portali oraz stron internetowych towarzystw naukowych, w wyniku którego zidentyfikowano poniższe dokumenty:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018)*;
- *The British Association for Psychopharmacology (BAP 2014)*;
- *American Academy of Pediatrics (AAP 2011)*.
- *Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA 2011)*;
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2009)*;
- *The Royal Australasian College of Physicians (Australian Guidelines 2009)*.

W celu przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń uwzględniających najnowsze doniesienia naukowe, w poniższym rozdziale przedstawiono rekomendacje opublikowane w ostatniej dekadzie.

Data ostatniego wyszukiwania: 5 listopad 2018 r.

Eksperti ***National Institute for Health and Care Excellence*** opublikowali w 2018 roku wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w leczeniu ADHD. Autorzy zalecają wdrożenie leczenia farmakologicznego u pacjentów w wieku  $\geq 5$  lat i młodych dorosłych, gdy objawy choroby powodują istotne upośledzenie w zakresie przynajmniej jednej domeny po modyfikacji czynników środowiskowych, gdy pa-

cjenci oraz ich rodzice lub opiekunowie przedyskutowali korzyści i ryzyko ze stosowania terapii farmakologicznej i są zdecydowani ją podjąć oraz po przeprowadzeniu podstawowego badania chorego (potwierdzenie rozpoznania ADHD, ocena stanu psychicznego i chorób współtowarzyszących, badania dodatkowe). Dzieciom w wieku  $\geq 5$  lat i młodym dorosłym należy oferować metylofenidat (zarówno krótko jak i długo działający) jako pierwszą linię leczenia farmakologicznego. Można rozważyć zmianę leku („switching”) na lisdeksamfetaminę dimezylanu u dzieci, u których po 6 tygodniowym stosowaniu metylofenidatu w odpowiedniej dawce nie uzyskano wystarczających korzyści w postaci redukcji objawów ADHD i towarzyszącego upośledzenia. Możliwe jest zastosowanie deksamfetaminy w populacji chorych, u których po stosowaniu lisdeksamfetaminy dimezylanu uzyskano redukcję objawów, ale lek jest źle tolerowany. Eksperti wyróżniają również możliwość stosowania atomoksetyny lub guanfacyny u dzieci  $\geq 5$  roku życia i młodych dorosłych nietolerujących metylofenidatu lub lisdeksamfetaminy lub u chorych u których nie zaobserwowano zmniejszenia objawów ADHD po 6 tygodniowej terapii tymi preparatami. Autorzy zaleceń nie rekomendują stosowania klonidyny, atypowych leków przeciwpsychotycznych i innych niewymienionych w zaleceniach bez wcześniejszej konsultacji z ośrodkiem trzeciej referencyjności leczenia ADHD (*NICE 2018, NICE 2018a*).

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej sformułowane przez *The British Association for Psychopharmacology* w 2014 roku, w których eksperci zalecają stosowanie psychostymulantów (metylofenidat lub deksamfetamina), jako pierwszej linii leczenia ADHD umiarkowanego (po niepowodzeniu psychoterapii) i ciężkiego. Brak skuteczności leczenia, obecność przeciwwskazań lub nietolerancja terapii I linii jest wskazaniem do stosowania atomoksetyny. Atomoksetyna jest zalecana również u pacjentów, u których odnotowuje się występowanie zaburzeń lękowych, tików lub ryzyka nadużywania substancji psychostymulujących. Nieskuteczność powyższych linii leczenia jest wskazaniem do wdrożenia wysokich dawek psychostymulantów lub alternatywnych substancji jak np. klonidyna, bupropion, skojarzenie psychostymulantów z guanfacyną lub psychoterapii. Uważa się, że lisdeksamfetamina dimezylanu stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu ADHD ze względu na wykazaną w badaniach skuteczność zarówno w terapii dzieci jak i dorosłych. Autorzy wytycznych sugerują, że może stanowić alternatywę leczenia deksamfetaminą, ale w dokumencie nie odnaleziono konkretnej rekomendacji wskazującej, w której linii może być stosowana (*BAP 2014*).

Amerykańskie towarzystwo *American Academy of Pediatrics* w 2011 roku wydało zalecenia odnoszące się do leczenia dzieci w wieku 6-11 lat i młodzieży cierpiących z powodu ADHD. W ramach pierwszej linii leczenia u dzieci w wieku od 6 do 11 lat rekomenduje się stosowanie głównie preparatów stymulu-



jących (metylofenidat, deksamfetamina), ale możliwe jest także wdrożenie terapii atomoksetyną, guanfacyną lub klonidyną. Dla młodzieży, eksperci AAP zalecają stosowanie terapii obarczonych niskim ryzykiem uzależnienia jak np. atomoksetyna, guanfacyna, klonidyna, lisdeksamfetamina, przezskórny metylofenidat lub metylofenidat o dłuższym uwalnianiu (MPHxr, z ang. *methylphenidate extended release*) (AAP 2011).

Na portalu kanadyjskiego komitetu **Canadian ADHD Resource Alliance** odnaleziono rekomendacje z 2011 roku uwzględniające leczenie ADHD u dzieci w wieku 6-12 lat, młodzieży oraz dorosłych. Eksperci kładą nacisk na wagę terapii nefarmakologicznej w leczeniu ADHD jak: psychoedukacja, terapia behawioralna, specyficzne interwencje psychospołeczne itd. W ramach I linii leczenia zarówno dzieci jak i młodzieży zaleca się stosowanie soli amfetaminy, metylofenidatu lub lisdeksamfetaminy jako preparatów długo działających. Po niepowodzeniu I linii leczenia rekomenduje się wdrożenie terapii długo działającymi preparatami atomoksetyny w monoterapii u dzieci w wieku od 6 do 12 lat i młodzieży (*off-label* jako terapia wspomagająca). U dzieci z suboptymalną odpowiedzią na leczenie psychostymulujące możliwe jest wdrożenie leczenia guanfacyną w monoterapii lub jako postępowanie wspomagające. W ramach trzeciej linii leczenia eksperci CADDRA uwzględniają stosowanie preparatów pozarejestrowanych. Preparaty krótko i umiarkowanie długo działające metylofenidatu i deksamfetaminy są rekomendowane przez komitet jako leczenie wspomagające (CADDRA 2011).

Komitet **The Scottish Intercollegiate Guidelines Network** wydał w 2009 roku rekomendacje dotyczące leczenia dzieci i młodzieży na ADHD. Jako pierwszą linię leczenia eksperci zalecają stosowanie metylofenidatu lub deksamfetaminy (z wyjątkiem pacjentów z nieprawidłowościami kardiologicznymi w wywiadzie). Nietolerancje lub nieskuteczność powyższego leczenia jest wskazaniem do wdrożenia terapii atomoksetyną. W kolejnych liniach leczenia SIGN zaleca stosowanie preparatów nieposiadających rejestracji w powyższym wskazaniu jak np. klonidyna, która może być podawana w monoterapii lub w skojarzeniu z metylofenidatem w szczególnych przypadkach. Wśród innych leków nieposiadających rejestracji, które mogą być skuteczne w leczeniu ADHD, jednak nie przeprowadzono wystarczającej ilości badań do jednoznacznego uwzględnienia ich w wytycznych, zalicza się: guanfacynę, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, ruboksetynę, selegilinę, bupropion, leki przeciwpsychotyczne, modafinil i plastry z nikotyną (SIGN 2009).

Odnaleziono rekomendacje opublikowane w 2009 roku przez australijskie towarzystwo **The Royal Australasian College of Physicians**. Autorzy wytycznych zalecają stosowanie preparatów stymulujących (metylofenidat lub deksamfetamina) w ramach pierwszej linii leczenia w przypadku chorych z ciężkim

ADHD. Atomoksetyna powinna być rozważona u dzieci i młodzieży z ciężkim ADHD, u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie I linii lub zaobserwowano nietolerancję leczenia stymulującego, lub u których leczenie stymulujące jest przeciwwskazane. Atomoksetyna może zostać zastosowana w ramach I linii leczenia u chorych z współistniejącym uzależnieniem, nasilonymi tikami oraz niepokojem. Ponadto, eksperci zwracają uwagę, że nie wszyscy pacjenci wymagają leczenia farmakologicznego. Wybór powyższej terapii jest przeznaczony dla chorych, u których odnotowano nasilone objawy kliniczne znacznie upośledzające codziennie funkcjonowanie (*Australian Guidelines 2009*).

### 2.10.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W ramach wyszukiwania wytycznych krajowych, zagranicznych i międzynarodowych praktyki klinicznej odnaleziono siedem dokumentów dotyczących leczenia ADHD u dzieci i młodzieży. We wszystkich wytycznych podkreślano istotę psychoterapii, programów edukacyjnych i treningowych zarówno dla pacjentów jak i ich rodzin. Autorzy wszystkich publikacji zgodnie rekomendują zastosowanie substancji stymulujących w ramach pierwszej linii leczenia dzieci w wieku szkolnym i u młodzieży. Wśród preparatów najczęściej wyróżniano metylofenidat. Często wymienianym lekiem była również deksamfetamina. Atomoksetyna w większości publikacji znajdowała miejsce w ramach leczenia drugiej linii w szczególności u chorych z tikami, zespołem Tourette'a lub nadużywaniem substancji stymulujących. Wśród preparatów wymienianych w ramach kolejnych linii leczenia pojawiały się: bupropion, klonidyna, modafinil, imipramina, guanfacyna oraz trójcykliczne leki antydepresyjne. Lisdeksamfetamina dimezylanu była rekomendowana w ramach I linii leczenia ADHD przez kanadyjską grupę ekspertów CADDRA oraz amerykański komitet pediatrów AAP i brytyjski *National Institute for Health and Care Excellence*. Korzystny efekt działania LDX został również dostrzeżony przez BAP (*The British Association for Psychopharmacology*). Mimo braku oficjalnie sformułowanej rekomendacji w odniesieniu do dimezylanu lisdeksamfetaminy, brytyjscy eksperci uważają, że powyższy preparat może stanowić alternatywną opcję dla deksamfetaminy. Należy zaznaczyć, że poniższe rekomendacje zostały opublikowane w ostatniej dekadzie i w wielu przypadkach LDX nie była jeszcze zarejestrowana do leczenia ADHD, dlatego mogła nie zostać uwzględniona w schemacie postępowania w starszych dokumentach. W tabeli poniżej zestawiono podsumowanie rekomendowanego leczenia ADHD u dzieci i młodzieży.

Tabela 8. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej leczenia ADHD u dzieci i młodzieży.

Organizacja	Rok	I linia leczenia	II linia leczenia	Kolejne linie leczenia	Uwagi
National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018)	2018	MPH	LDX (można rozważyć zmianę „switching” MTH na LDX u dzieci, u których po 6 tygodniowym stosowaniu MTH nie uzyskano oczekiwanego efektu), <b>ATX, guanfacyna</b> (po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia MTH lub LDX)	nie rekomenduje się stosowania klonidyny, atypowych leków przeciwpsychotycznych i innych niezarejestrowanych preparatów bez wcześniejszej konsultacji z ośrodkiem o III referencyjności leczenia ADHD	zaleca się wdrożenie leczenia farmakologicznego po ukończeniu 5 roku życia
The British Association for Psychopharmacology (BAP 2014)	2014	MTH, deksamfetamina	<b>ATX</b> (szczególnie przy występowaniu np. tików, zaburzeń lękowych, nadużywania substancji)	wysokie dawki psychostymulantów substancje alternatywne: <b>klonidyna, bupropion</b> , leczenie skojarzone <b>psychostymulantów z guanfacyną</b> , interwencje psychoterapeutyczne	uważa się, że <b>LDX</b> może stanowić alternatywę dla deksamfetaminy ze względu na jej skuteczność w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży
Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA 2011)	2011	sole amfetaminy, MTH, LDX (leki długodziałające)	<b>ATX</b> (monoterapia u dzieci 6-12 lat i młodzieży; <i>off-label</i> : terapia wspomagająca) <b>guanfacyna</b> (monoterapia i terapia wspomagająca leczenie psychostymulantami u pacjentów 6-12 lat z suboptymalną odpowiedzią na leczenie)	leki przepisywane przez specjalistę niezarejestrowane w powyższym wskazaniu	w ramach II linii leczenia jako terapia wspomagająca stosuje się krótko i umiarkowanie długo działające preparaty: <b>deksamfetaminy, MTH</b>
American Academy of Pediatrics (AAP 2011)	2011	dzieci w wieku 6-11 lat: preparaty psychostymulujące, ATX, guanfacyna, klonidyna młodzież 12-18 lat: ATX, guanfacyna, klonidyna, <b>LDX</b> , przeskórny MTH, MTH OROS	<b>ATX, guanfacyna</b> o przedłużonym uwalnianiu, <b>klonidyna</b> o przedłużonym uwalnianiu	bd.	u młodzieży zaleca się stosowanie preparatów zarejestrowanych oraz terapii behawioralnej. Najlepszym postępowaniem jest wdrożenie leczenia o niskim ryzyku uzależnienia.
The European Network Adult ADHD <sup>^</sup> (ENAA 2010)	2010	MTH, deksamfetamina	<b>ATX, bupropion, guanfacyna, modafinil</b> , trój cykliczne leki przeciwdepresyjne	bd.	bd.

Elvanse®  
(lisdksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

Organizacja	Rok	I linia leczenia	II linia leczenia	Kolejne linie leczenia	Uwagi
<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2009)</i>	2009	<b>MTH, deksamfetamina</b>	<b>ATX</b>	preparaty niezarejestrowane w powyższym wskazaniu: <b>klonidyna, guanfacyna, TCA, roboksetyna, selegilina, bupropion, modafinil, leki przeciwpsychotyczne, plastry nikotynowe</b>	leki psychostymulujące nie są zalecane w I linii u chorych z zaburzeniami sercowymi
<i>The Royal Australasian College of Physicians (Australian Guidelines 2009)</i>	2009	<b>MTH, deksamfetamina</b>	<b>ATX</b>	bd.	atomoksetyna może być stosowana w ramach I linii leczenia u pacjentów z wywiadem wskazującym na nadużywanie substancji psychoaktywnych, z nasilonymi tikami oraz zaburzeniami lękowymi

MTH metylofenidat (z ang. *methylphenidate*);  
 LDX lisdeksamfetamina dimezylanu (z ang. *lisdexamfetamine dimesylate*);  
 ATX atomoksetyna (z ang. *atomoxetine*);  
 TCA trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (z ang. *tricyclic antidepressant*);  
 ^ zalecenia odnoszą się do populacji dorosłych pacjentów.

Elvanse®  
 (lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD  
 po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

### 3 Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Elvanse (*ChPL Elvanse 2018*). Lisdeksamfetamina dimezylanu jest wskazana 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 (*ChPL Elvanse 2018*).

#### 4 Liczebność populacji docelowej

[Redacted content]

Tabela 9. [Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 5 Opis ocenianej interwencji – Elvanse (lisdeksamfetamina dimezylanu)

Ocenią interwencję stanowi lisdeksamfetamina dimezylanu, która jest koniugatem l-lizyny d-amfetaminy (deksamfetaminy) działającym ośrodkowo. Farmakologicznie preparat jest nieaktywnym prolekiem. Aktywność stymulacyjna d-amfetaminy polega na zablokowaniu wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym przez co zwiększa dostępność tych neurotransmiterów. Po doustnym podaniu LDX jest bezpośrednio wchłaniana i szybko przekształcana do

substancji aktywnej (d-amfetaminy) i l-lizyny z czasem półtrwania około 1 godziny. Uważa się, że głównym miejscem aktywacji metabolicznej lisdeksamfetaminy dimezylanu są erytrocyty.

Na terenie Polski produkt leczniczy Elvanse (lisdeksamfetamina dimezylanu) uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu 31 lipca 2017 r. Elvanse jest zarejestrowany do stosowania w ramach kompleksowego programu leczenia nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylfenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych (*ChPL Elvanse 2018*).

W Polsce produkt leczniczy Elvanse (lisdeksamfetamina dimezylanu) jest dostępny w trzech dawkach: 30 mg, 50 mg i 70 mg (*ChPL Elvanse 2018*). Interwencja farmakologiczna powinna być stosowana w kompleksowym programie leczenia.



## 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z października 2018 r. (*ChPL Elvanse 2018*).

Tabela 10. Opis ocenianej interwencji – Elvanse (lisdeksamfetamina dimezylanu).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Block 2 & 3 Miesian Plaza 50 – 58 Baggot Street Lower Dublin 2 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	30 mg – 24168 50 mg – 24169 70 mg – 24170
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2017 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	październik 2018 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Sympatykomimetyki o działaniu ośrodkowym
	Kod ATC	N06 BA12
	Dostępne preparaty	Elvanse, 30 mg, kapsułki, twarde Elvanse, 50 mg, kapsułki, twarde Elvanse, 70 mg, kapsułki, twarde
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b> <i>Mechanizm działania</i> Produkt leczniczy Elvanse jest prolekiem, niewykazującym aktywności farmakologicznej. Po podaniu doustnym następuje szybkie wchłanianie

Elvanse®  
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD  
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

lisdeksamfetaminy z przewodu pokarmowego, a następnie hydroliza do deksamfetaminy, która odpowiada za efekt farmakologiczny leku. Hydroliza zachodzi głównie w erytrocytach. Amfetaminy należą do niekatecholaminowych amin sympatykomimetycznych o działaniu pobudzającym na ośrodkowy układ nerwowy. Nie wyjaśniono w pełni mechanizmu działania amfetaminy w leczeniu ADHD, jednak uważa się, że istotną rolę odgrywa blokada wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy w przestrzeni presynaptycznej i zwiększenie wydzielania obu monoamin do przestrzeni postsynaptycznej. Lisdeksamfetamina jest prolekiem, który nie wiąże się z miejscami receptorowymi odpowiedzialnymi za wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy *in vitro*.

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

##### *Wchłanianie*

Po podaniu doustnym u zdrowych dorosłych i dzieci w wieku 6-12 lat z rozpoznaniem ADHD dimezylan lisdeksamfetaminy ulega szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego. Uważa się, że we wchłanianiu pośredniczy wysokowydajne białko transportowe PEPT1. Pokarm nie wpływa na wartości AUC ani  $C_{max}$  deksamfetaminy u zdrowych dorosłych po doustnym podaniu jednej kapsułki produktu leczniczego Elvanse 70 mg, jednak powoduje wydłużenie  $T_{max}$  o około 1 godzinę (od około 3,8 godz. na czczo do 4,7 godz. po przyjęciu pokarmu o dużej zawartości tłuszczu). W przypadku przyjęcia leku po 8 godzinach niespożywania pokarmów AUC dla dimezylanu lisdeksamfetaminy w postaci doustnego roztworu i w postaci kapsułek jest podobne.

##### *Dystrybucja*

U 18 dzieci w wieku 6-12 lat z rozpoznaniem ADHD  $T_{max}$  deksamfetaminy wynosił około 3,5 godziny, po doustnym przyjęciu dimezylanu lisdeksamfetaminy w pojedynczej dawce 30 mg, 50 mg lub 70 mg podanej rano po 8-godzinnym okresie bez jedzenia.  $T_{max}$  dimezylanu lisdeksamfetaminy wynosił około 1 godzinę. U dzieci w wieku 6-12 lat potwierdzono liniową farmakokinetykę po doustnym jednorazowym podaniu dimezylanu lisdeksamfetaminy w dawkach od 30 mg do 70 mg. U dorosłych kobiet AUC było mniejsze o 22%, a  $C_{max}$  mniejsze o 12% niż u mężczyzn po 7 dniach stosowania dimezylanu lisdeksamfetaminy raz na dobę w dawce 70 mg/dobę (po uwzględnieniu masy ciała i dawki). U dziewczynek AUC i  $C_{max}$  były takie same jak u chłopców po podaniu pojedynczych dawek w zakresie 30-70 mg. Nie stwierdzono akumulacji D-amfetaminy w stanie stacjonarnym u zdrowych dorosłych osób. Nie stwierdzono akumulacji dimezylanu lisdeksamfetaminy po okresie stosowania jednej dawki na dobę przez 7 dni.

##### *Metabolizm*

Dimezylan lisdeksamfetaminy jest metabolizowany do D-amfetaminy i L-lizyny głównie w reakcji hydrolizy zachodzącej w erytrocytach. Erytrocyty mają dużą pojemność metaboliczną dla lisdeksamfetaminy: w badaniach *in vitro* potwierdzono znaczną hydrolizę również we krwi o niewielkim hematokrycie. Lisdeksamfetamina nie jest metabolizowana przez układ enzymatyczny cytochromu P-450. Amfetamina jest metabolizowana do 4-hydroksyamfetaminy po utlenieniu w pozycji 4 pierścienia benzenowego, do alfa-hydroksyamfetaminy po utlenieniu łańcucha karbonylowego alfa lub do norefedryny po utlenieniu łańcucha karbonylowego beta. Norefedryna i 4-hydroksyamfetamina są aktywne biologicznie. Obie substancje są utleniane do 4-hydroksynorefedryny. Alfahydroksyamfetamina jest przekształcana do feniloacetonu w reakcji dezaminacji, który kolei podlega przemianom do kwasu benzoowego, a następnie pochodnej skoniugowanej z glukuronianem i glicyną (kwas hipurowy). Nie zdefiniowano enzymów uczestniczących w metabolizmie amfetaminy, jednak wiadomo, że tworzenie 4-hydroksyamfetaminy zachodzi za pośrednictwem układu CYP2D6.

##### *Eliminacja*

U 6 zdrowych ochotników, po doustnym podaniu dimezylanu lisdeksamfetaminy w dawce 70 mg znakowanej radioizotopem po 120 godzinach

Elvanse®  
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD  
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

od przyjęcia leku około 96% doustnej dawki radioaktywności zostaje wydalone z moczem, a 0,3% z kałem. Dawka radioaktywności w moczu pochodzi w 42% z amfetaminy, w 25% z kwasu hipurowego i w 2% z niezmienionej lisdeksamfetaminy. Niezmieniona lisdeksamfetamina jest wykrywalna w osoczu w niewielkich ilościach przez krótki okres (do 8 godzin od podania). W badaniach dimezylanu lisdeksamfetaminy u ochotników okres półtrwania w fazie eliminacji leku z osocza najczęściej nie przekraczał jednej godziny. Okres półtrwania deksamfetaminy wynosi 11 godzin.

#### Szczególne grupy pacjentów

Właściwości farmakokinetyczne deksamfetaminy, oceniane na podstawie klirensu, są podobne u dzieci w wieku 6-12 lat, młodzieży w wieku 13-17 lat z rozpoznaniem ADHD oraz u zdrowych dorosłych ochotników po skorygowaniu względem masy ciała. Ogólnoustrojowa ekspozycja na deksamfetaminę po podaniu tej samej dawki, w przeliczeniu na kilogram masy ciała jest podobna u mężczyzn i kobiet. Nie przeprowadzono formalnych badań farmakokinetycznych w różnych grupach etnicznych. Brak dowodów na zależność farmakokinetyki produktu leczniczego Elvanse od rasy. Na podstawie badania farmakokinetyki wśród 40 pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (pięć 8-osobowych grup z rozpoznaniem odpowiednio, prawidłowej czynności nerek, łagodnej, umiarkowanej, ciężkiej oraz schyłkowej niewydolności nerek) stwierdzono zmniejszenie klirensu deksamfetaminy od 0,7 l/h/kg mc. (grupa z prawidłową czynnością nerek) do 0,4 l/h/kg mc. (grupa z ciężką niewydolnością nerek - GFR od 15 do <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub klirens kreatyniny <30 ml/min). W badaniu 47 osób w wieku 55 lat lub starszych klirens amfetaminy wynosił około 0,7 l/h/kg mc. W grupie w wieku 55-74 lat i 0,55 l/h/kg mc. w grupie w wieku ≥75 lat. Analogiczne wartości były nieznacznie wyższe w młodszej grupie pacjentów - klirens wynosił około l/h/kg mc. u osób w wieku 18-45 lat.

Produkt leczniczy Elvanse jest wskazany 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. Leczenie musi prowadzić specjalista doświadczony w terapii zaburzeń zachowania u dzieci i młodzieży. Rozpoznanie stawia się na podstawie szczegółowego wywiadu i badania lekarskiego, zgodnie z obowiązującymi kryteriami ICD lub DSM. Nie należy rozpoznawać zaburzenia na podstawie wyłącznie jednego lub kilku objawów. Nie opracowano pojedynczego testu diagnostycznego. Etiologia zespołu jest nieznana. Rozpoznanie zespołu wymaga uwzględnienia wywiadu medycznego oraz specjalistycznego wywiadu psychologicznego, edukacyjnego i środowiskowego. Leczenie jest kompleksowe i zazwyczaj obejmuje terapię farmakologiczną oraz program łączący metody psychologiczne, edukacyjne i psychospołeczne. Celem leczenia jest opanowanie zespołu długotrwale utrzymujących się objawów behawioralnych u dzieci obejmujących między innymi krótki okres skupienia uwagi, rozpraszalność uwagi, chwiejność emocjonalną, impulsywność, nadpobudliwość o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, niewielkie objawy neurologiczne i nieprawidłowości w EEG. Niekiedy mogą występować trudności w nauce. Produkt leczniczy Elvanse nie jest przeznaczony do leczenia wszystkich dzieci z rozpoznaniem ADHD. Decyzję o rozpoczęciu stosowania leku należy podjąć na podstawie wnikliwej oceny stopnia nasilenia i czasu trwania objawów z uwzględnieniem wieku dziecka oraz ryzyka nadużywania, stosowania niezgodnego z zaleceniami lub w celu wywołania odurzenia. Bardzo istotne jest odpowiednie środowisko edukacyjne. Na ogół konieczna jest również interwencja psychospołeczna. Leczenie Elvanse można rozpocząć jedynie zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami.

#### Dawkowanie

Dawkowanie należy dobrać indywidualnie, uwzględniając wskazania i odpowiedź na leczenie. W początkowej fazie leczenia należy starannie ustalić dawkę produktu leczniczego Elvanse, w zależności od indywidualnej odpowiedzi na leczenie. Leczenie rozpoczyna się od dawki 30 mg raz na dobę, rano. Dawkę można zwiększać o 20 mg raz na tydzień. Produkt leczniczy Elvanse stosuje się doustnie w najmniejszej skutecznej dawce. Maksymalna zalecana dawka wynosi 70 mg na dobę. Nie badano działania większych dawek. Jeśli w ciągu jednego miesiąca po ustale-

#### Wskazanie

#### Dawkowanie i sposób podawania

Elvanse®  
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD  
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

niu optymalnej dawki nie wystąpi poprawa, należy przerwać leczenie. Jeśli wystąpi paradoksalnie nasilenie objawów lub działania niepożądane, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie.

#### **Sposób podawania**

Produkt leczniczy Elvanse można przyjmować niezależnie od posiłków. Kapsułki można połykać w całości. Można również otworzyć kapsułkę, a następnie wysypać i rozpuścić całą zawartość w szklance płynu. Jeśli proszek zbije się w grudki, można je wymieszać łyżeczką aż do całkowitego rozpuszczenia. Pacjent powinien bezzwłocznie przyjąć lek, przygotowanego leku nie należy przechowywać. Czynny składnik leku ulega całkowitemu rozpuszczeniu, ale na ściankach naczynia lub szklanki po wypiciu mieszaniny może niekiedy pozostać warstwa osadu niezawierająca substancji czynnej. Nie należy dzielić zawartości kapsułki. Nie należy zażywać mniej niż jednej kapsułki na dobę. W razie pominięcia dawki, należy przyjąć kolejną dawkę produktu leczniczego Elvanse następnego dnia zgodnie z zalecanym dawkowaniem. Nie należy przyjmować leku w godzinach popołudniowych ze względu na ryzyko bezsenności.

#### **Badanie pacjenta przed leczeniem**

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badanie układu krążenia, w tym pomiar ciśnienia tętniczego i częstości tętna. Należy przeprowadzić szczegółowy wywiad, obejmujący stosowane leki, aktualne lub uprzednie zaburzenia i objawy ogólne oraz psychiatryczne, wywiad rodzinny w kierunku niewyjaśnionych nagłych zgonów lub nagłej śmierci sercowej. Należy dokładnie zmierzyć wzrost i masę ciała, a wyniki zapisać na siatce centylowej. Podobnie jak w przypadku innych leków psychostymulujących, przed rozpoczęciem leczenia produktem Elvanse należy ocenić ryzyko nadużywania, stosowania niezgodnego z zaleceniami lub w celu wywołania odurzenia.

#### **Kontrole podczas leczenia**

Podczas leczenia należy kontrolować wzrost, stan psychiczny oraz stan układu sercowo-naczyniowego

- Ciśnienie tętnicze i częstość tętna należy mierzyć i zapisywać na siatce centylowej co najmniej raz na 6 miesięcy i po każdej zmianie dawki.
- Wzrost, masę ciała i apetyt należy mierzyć i zapisywać na siatce centylowej co najmniej raz na 6 miesięcy.
- Nowe lub nasilające się dotychczasowe zaburzenia psychiczne należy rejestrować podczas każdej wizyty, co najmniej raz na 6 miesięcy i po każdej zmianie dawki.

Należy kontrolować ryzyko nadużywania produktu leczniczego Elvanse lub stosowania niezgodnego z zaleceniami, bądź w celu wywołania odurzenia.

#### **Leczenie długotrwałe**

ADHD może wymagać długotrwałego leczenia farmakologicznego. W przypadku stosowania produktu leczniczego Elvanse przez ponad 12 miesięcy, lekarz powinien ponownie ocenić przydatność kliniczną, co najmniej raz na rok. Należy również rozważyć próbne odstawienie leku aby ocenić funkcjonowanie pacjenta bez farmakoterapii, najlepiej w okresach wakacji szkolnych.

#### **Osoby dorosłe**

Jeśli objawy u młodzieży utrzymują się po osiągnięciu dorosłości, a leczenie przynosi wyraźne korzyści, wówczas można je kontynuować u dorosłych pacjentów.

#### **Dzieci w wieku poniżej 6 lat**

Nie należy stosować produktu leczniczego *Elvanse*<sup>®</sup> u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ w tej grupie nie ustalono bezpieczeństwa stoso-

	<p>wania ani skuteczności.</p> <p><b>Osoby w podeszłym wieku</b></p> <p>U osób w podeszłym wieku występuje zmniejszenie klirensu deksamfetaminy, a zatem konieczne może być zmniejszenie dawki.</p> <p><b>Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek</b></p> <p>U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR od 15 do &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub klirens kreatyniny &lt;30 ml/min) dawka maksymalna nie powinna przekraczać 50 mg na dobę. U pacjentów dializowanych należy rozważyć dodatkowe zmniejszenie dawkowania. Lisdeksamfetamina i deksamfetamina nie są eliminowane podczas dializy.</p> <p><b>Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby</b></p> <p>Nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na aminy sympatykomimetyczne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>• Jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminoooksydazy (IMAO) lub w ciągu ostatnich 14 dni ze względu na ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.</li> <li>• Nadczynność tarczycy, niezależnie od nasilenia.</li> <li>• Stany przebiegające z pobudzeniem.</li> <li>• Jawne klinicznie choroby układu sercowo-naczyniowego.</li> <li>• Zaawansowana miażdżycza naczyń.</li> <li>• Umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie tętnicze.</li> <li>• Jaskra.</li> </ul>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p><b>Nadużywanie i uzależnienie</b></p> <p>Podobnie jak w przypadku innych leków psychostymulujących, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Elvanse lekarz powinien rozważyć ryzyko nadużywania, uzależnienia, stosowania niezgodnego z zaleceniami lub w celu wywołania odurzenia. Szczególnie ostrożnie należy ustalać wskazania do stosowania leków psychostymulujących u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nadużywania lub uzależnienia od substancji psychoaktywnych. Nadużywanie leków psychostymulujących może prowadzić do zjawiska tolerancji, skrajnie silnego uzależnienia psychicznego oraz poważnych zaburzeń funkcjonowania społecznego. Opisywano przypadki pacjentów stosujących amfetaminę w dawkach wielokrotnie przekraczających zalecane. Po nagłym przerwaniu długotrwałego leczenia, dużymi dawkami występuje skrajne zmęczenie i depresja oraz zmiany w EEG podczas snu. Objawy przewlekłego zatrucia pochodnymi amfetaminy mogą obejmować ciężkie zmiany dermatologiczne, nasiloną bezsenność, drażliwość, nadpobudliwość i zmiany osobowości. Najcięższe objawy przewlekłego zatrucia to psychozy, często o przebiegu klinicznym, identycznym jak w schizofrenii.</p> <p><b>Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego</b></p> <p><i>Nagłe zgony u pacjentów z ustalonym rozpoznaniem choroby organicznej serca lub innych ciężkich zaburzeń kardiologicznych</i></p> <p><u>Dzieci i młodzież.</u> Opisywano nagłe zgony podczas stosowania leków psychostymulujących u dzieci i młodzieży, zarówno zdrowych jak i z rozpo-</p>

znaniem choroby organicznej serca lub innych ciężkich zaburzeń kardiologicznych. Niektóre ciężkie choroby kardiologiczne mogą same z siebie zwiększać ryzyko nagłego zgonu. Na ogół nie zaleca się stosowania leków stymulujących u dzieci i młodzieży z ustalonym rozpoznaniem choroby organicznej serca, kardiomiopatii, arytmii lub innych ciężkich zaburzeń kardiologicznych, które mogą nasilać ryzyko działań niepożądanych wskutek działania sympatykomimetycznego leków psychostymulujących.

**Dorośli.** U dorosłych z ADHD stosujących zalecane dawki leków stymulujących opisywano przypadki nagłych zgonów, udaru mózgu i zawału serca. Nie ustalono roli leków psychostymulujących w leczeniu dorosłych z obciążeniami kardiologicznymi. U dorosłych pacjentów istnieje większe niż u dzieci ryzyko ciężkich chorób organicznych serca, kardiomiopatii, ciężkich arytmii, choroby wieńcowej lub innych poważnych zaburzeń układu sercowo-naczyniowego. U osób dorosłych z zaburzeniami kardiologicznymi na ogół nie zaleca się stosowania leków psychostymulujących.

#### *Nadciśnienie tętnicze i inne zaburzenia sercowo-naczyniowe*

Leki psychostymulujące powodują umiarkowany wzrost średniego ciśnienia krwi o około 2-4 mmHg i umiarkowane zwiększenie częstości tętna średnio o około 3-6/min. Należy pamiętać, że w indywidualnych przypadkach zwwyżki mogą być większe od podanych. Uważa się, że średnie zmiany mogą nie mieć istotnego znaczenia klinicznego, w krótkiej perspektywie. Podczas leczenia należy jednak monitorować ciśnienie tętnicze i częstość rytmu serca. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z chorobami współistniejącymi, których przebieg może ulec pogorszeniu wskutek zwiększenia ciśnienia tętniczego lub częstości rytmu serca. Dotyczy to na przykład nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, niedawnego zawału mięśnia sercowego lub komorowych zaburzeń rytmu. Stosowanie produktu leczniczego Elvanse jest przeciwwskazane u pacjentów z jawną klinicznie chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z umiarkowanym bądź ciężkim nadciśnieniem tętniczym

#### *Kardiomiopatia*

U pacjentów długotrwale stosujących amfetaminę lub produkt leczniczy Elvanse opisywano przypadki kardiomiopatii.

#### *Ocena układu sercowo-naczyniowego podczas stosowania leków psychostymulujących*

U wszystkich pacjentów otrzymujących leki psychostymulujące należy przeprowadzić dokładny wywiad lekarski, wywiad rodzinny w kierunku komorowych zaburzeń rytmu i nagłej śmierci sercowej, badanie fizykalne w kierunku chorób serca. W razie stwierdzenia zaburzeń, należy przeprowadzić odpowiednie dodatkowe badania kardiologiczne, np. EKG, echokardiografię. Jeśli podczas terapii lekami psychostymulującymi wystąpią objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, np. wysiłkowy ból w klatce piersiowej, niewyjaśnione omdlenia lub inne objawy wskazujące na chorobę serca, należy bezzwłocznie zlecić kontrolę kardiologiczną.

#### **Psychiczne działania niepożądane**

##### *Psychoza rozpoznana przed leczeniem*

U pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami psychotycznymi stosowanie leków psychostymulujących może nasilać objawy zaburzeń myślenia oraz zaburzeń zachowania.

##### *Zaburzenie afektywne dwubiegunowe*

U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym oraz ADHD należy szczególnie ostrożnie stosować leki psychostymulujące ze względu na ryzyko wystąpienia epizodu maniakalnego lub mieszanego. W tej grupie pacjentów przed rozpoczęciem stosowania leku psychostymulującego należy przeprowadzić dokładne badanie w kierunku ryzyka zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, obejmujące szczegółowy wywiad psychiatryczny oraz wywiad rodzinny w kierunku prób samobójczych, zaburzenia dwubiegunowego i depresji.

#### *Nowe objawy psychotyczne lub maniakalne*

U dzieci i młodzieży leczonych zalecanymi dawkami leków psychostymulujących mogą pojawić się objawy psychotyczne lub maniakalne, np. omamy, tendencje urojeniowe lub objawy manii. Dotyczy to również pacjentów bez uprzednich zaburzeń psychicznych. W takim przypadku należy pamiętać o ryzyku działania jatrogenne i rozważyć odstawienie leków psychostymulujących.

#### *Agresja*

U dzieci i młodzieży z ADHD często występują zachowania agresywne lub wrogość. Te objawy obserwowano również w badaniach klinicznych i postmarketingowych u pacjentów z ADHD, otrzymujących zalecane leki, w tym również produkt leczniczy Elvanse. Leki psychostymulujące mogą powodować agresywne lub wrogie zachowanie. Podczas leczenia u pacjentów z ADHD należy kontrolować, czy nie doszło do pojawienia się lub nasilenia agresji lub wrogości.

#### **Tiki nerwowe**

Leki psychostymulujące mogą zwiększać nasilenie tików ruchowych i głosowych oraz zespołu Tourette'a. Z tego powodu przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badanie w kierunku tików nerwowych i zespołu Tourette'a u dzieci i członków ich rodzin.

#### **Długotrwałe zahamowanie wzrastania (wzrostu i masy ciała)**

Stwierdzono, że stosowanie leków psychostymulujących może powodować spowolnienie przyrostów wzrostu i masy ciała. Podczas terapii lekami psychostymulującymi należy monitorować dynamikę wzrastania. W przypadku zmniejszenia tempa wzrastania konieczne może być przerwanie leczenia. Wzrost, masę ciała i apetyt należy kontrolować i rejestrować nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy. W kontrolnym badaniu klinicznym, obejmującym pacjentów w wieku 6-17 lat, średnie zmiany (SD) masy ciała po 7 tygodniach leczenia wyniosły: -2,35 (2,084) kg w grupie leczonej produktem Elvanse, +0,87 (1,102) kg w grupie otrzymującej placebo oraz -1,36 (1,552) kg w grupie leczonej chlorowodorkiem metylfenidatu.

#### **Napady drgawkowe**

Niektóre doniesienia kliniczne sugerują, że leki psychostymulujące mogą zmniejszać próg drgawkowy u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku napadów drgawkowych, zaburzeń EEG bez drgawek oraz, bardzo rzadko, u pacjentów bez napadów drgawkowych ani zaburzeń EEG w przeszłości. Jeśli dojdzie do wystąpienia nowych lub nasilenia istniejących napadów drgawkowych, należy przerwać leczenie.

#### **Zaburzenia widzenia**

Podczas stosowania leków psychostymulujących opisywano zaburzenia akomodacji oraz niewyraźne widzenie.

#### **Przepisywanie i wydawanie leku**

Należy przepisywać i wydawać możliwie jak najmniejsze ilości leku, aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania.

#### **Stosowanie z innymi lekami o działaniu sympatykomimetycznym**

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Elvanse u pacjentów otrzymujących inne leki o działaniu sympatykomimetycznym.

#### **Stosowanie u dorosłych**

Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności rutynowego kontynuowania leczenia u pacjentów w wieku powyżej 18 lat. Jeśli po osiągnięciu pełnoletniości przez pacjenta nie udało się odstawić leczenia, konieczne może być jego kontynuowanie po przekroczeniu 18 lat. W takich przy-

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

padkach należy regularnie, raz na rok kontrolować stan dorosłego pacjenta.

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem specjalisty w dziedzinie zaburzeń zachowania u dzieci i młodzieży.

## 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Elvanse (lisdeksamfetamina dimezylanu) nie jest finansowany w warunkach polskich (MZ 26/10/2018).

Elvanse®  
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD  
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem



## 6 Rekomendacje agencji HTA

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Elvanse (lisdeksamfetamina dimezylanu) nie był do tej pory poddany ocenie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

### 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Elvanse w leczeniu ADHD (ICD-10 F90.1) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania lisdeksamfetaminy dimezylanu odnaleziono na stronach: NCPE, IQWiG, NICE, AWMSG, SMC, PBAC, CADTH. Należy zwrócić uwagę, że w niektórych agencjach oceniano inny produkt leczniczy (*Vyvanse*<sup>®</sup> lub *Tyvense*<sup>®</sup>), jednak wnioski z analiz zostały przedstawione w poniższym rozdziale ze względu na wspólną substancję aktywną preparatów, którą jest lisdeksamfetamina dimezylanu. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych informacji zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Tabela 11. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Elvanse.

Region	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Irlandia	NCPE	2013	+	Nie zalecono przeprowadzenia pełnej analizy farmakoekonomicznej produktu <i>Tyvense</i> <sup>®</sup> (lisdeksamfetamina dimezylanu). Produkt leczniczy objęty refundacją.
Niemcy	IQWiG	2013	+	Ocena produktu leczniczego LDX w ramach kompleksowego programu leczenia ADHD u dzieci $\geq 6$ rż po braku klinicznie adekwatnej odpowiedzi na leczenie metylofenidatem. Nie wykazano dodatkowej korzyści ze stosowania LDX w kompleksowym leczeniu ADHD. Produkt leczniczy objęty refundacją.
Wielka Brytania	NICE	2013	brak	Publikacja dokumentu stanowiącego podsumowanie dowodów skuteczności LDX w zastosowaniu w zakresie kompleksowego programu leczenia ADHD u dzieci w wieku $\geq 6$ rż po braku klinicznie adekwatnej odpowiedzi na leczenie metylofenidatem (z ang. <i>evidence summary</i> ). LDX nie została poddana procedurze oceny technologii przez komitet NICE.
Walia	AWMSG	2013	+	Produkt leczniczy Elvanse rekomendowany jako opcja terapeutyczna w ramach kompleksowego programu leczniczego ADHD u dzieci w wieku $\geq 6$ r.ż. przy braku klinicznie adekwatnej odpowiedzi na leczenie metylofenidatem.
Szkocja	SMC	2013	+	Produkt leczniczy Elvanse został zaakceptowany do stosowania w Szkocji. Lisdeksamfetamina dimezylanu ma być stosowana w ramach kompleksowego programu leczenia ADHD u dzieci w wieku $\geq 6$ lat, gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie metylofenidatem jest klinicznie nieadekwatne.
Australia	PBAC	2014	+	Ocena ponowna produktu <i>Vyvanse</i> <sup>®</sup> (lisdeksamfetamina dimezylanu) we wskazaniu do leczenia ADHD u pacjentów zdiagnozowanych pomiędzy 6 a 18 r.ż., którzy wymagają stałego działania leku przez 12 godzin. Rekomendacja oparta o wyniki analizy minimalizacji kosztów.
		2013	-	Ocena produktu <i>Vyvanse</i> <sup>®</sup> (lisdeksamfetamina dimezylanu) we wskazaniu do leczenia ADHD u dzieci w wieku 6-18 lat, którzy wymagają stałego działania leku przez 13 godzin. Brak wystarczających dowodów wyższości LDX nad innymi, tańszymi preparatami.
Kanada	CADTH	2009	-	Oceniany produkt <i>Vyvanse</i> <sup>®</sup> (lisdeksamfetamina dimezylanu). Eksperci nie rekomendują LDX w leczeniu ADHD u dzieci w wieku 6-12 lat ze względu na niewystarczające dowody świadczące o korzyściach terapeutycznych w porównaniu z tańszymi alternatywami.
Francja	HAS	bd.	bd.	bd.
Nowa Zelandia	PTAC	bd.	bd.	bd.

Elvanse<sup>®</sup>  
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

Na portalu *National Centre for Pharmacoeconomics* odnaleziono informację o braku konieczności przeprowadzenia pełnej analizy farmakoekonomicznej dotyczącej stosowania produktu leczniczego *Tyvanse*<sup>®</sup> (lisdeksamfetamina dimezylanu) w leczeniu ADHD u dzieci w wieku 6 lat i powyżej po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem. Zgodnie z założeniami agencji NCPE całkowitą analizę farmakoekonomiczną przeprowadza się w przypadku produktów leczniczych, których cena istotnie wpływa na budżet. W przypadku pozostałych leków (w tym również w przypadku *Tyvanse*<sup>®</sup>) proces oceny technologii kończy się na etapie *rapid review assessment*. Na stronie zawierającej listę produktów leczniczych refundowanych w Irlandii odnaleziono produkt leczniczy *Tyvanse*<sup>®</sup> (*NCPE 2013, SSPCRS 2018*).

Odnaleziono dokument opublikowany przez *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, którego celem była ocena dodatkowej korzyści stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu (LDX) w ramach kompleksowego programu leczniczego ADHD u dzieci  $\geq 6$  r.ż., po klinicznie nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie metylofenidatem. Ocenę korzyści LDX przeprowadzono w porównaniu do atomoksetyny. Wg ekspertów IQWiG nie wykazano dodatkowej korzyści ze stosowania LDX, ponieważ w badaniu, które zostało włączone do analizy klinicznej nie stosowano LDX i atomoksetyny zgodnie ze strategią obowiązującą ówczesznie na terenie Niemiec. Zgodnie z zaleceniami leczenie pacjentów z ADHD obejmuje kompleksowe podejście uwzględniające zarówno stosowanie metod farmakologicznych jak i nefarmakologicznych jak np. terapie psychologiczne, interwencje społeczne. Autorzy dokumentu zwracają uwagę, że w badaniu uwzględnionym w analizie klinicznej zostało zastosowane leczenie tylko farmakologiczne, a pacjenci nie zostali poddani terapiom nefarmakologicznym jak np. sesje psychologiczne, edukacyjne i treningowe. Ponadto okres obserwacji w badaniu klinicznym uznano za zbyt krótki by móc ocenić różnice w skuteczności terapii. W związku z tym, wg ekspertów IQWiG, nie można wnioskować o ocenę dodatkowej korzyści ze stosowania LDX w powyższym wskazaniu, jeśli badanie nie zostało przeprowadzone zgodnie z ogólnie przyjętą, kompleksową strategią postępowania zatwierdzoną w Niemczech (*IQWiG 2013*). Pomimo oceny komitetu IQWiG produkt leczniczy *Elvanse* (lisdeksamfetamina dimezylanu) jest refundowany w Niemczech. Na portalu ubezpieczeń zdrowotnych nie podano poziomu refundacji (*GKV 2013*).

W 2013 roku eksperci *National Institute for Care Excellence* opublikowali dokument stanowiący podsumowanie dowodów skuteczności stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu w leczeniu ADHD u dzieci  $\geq 6$  r.ż., po nieadekwatnej klinicznie odpowiedzi na leczenie metylofenidatem. Opracowanie nie stanowi rekomendacji NICE, ma na celu zapewnienie przydatnych informacji dla osób zarządzających wprowadzaniem nowych leków przez *National Health Service*. Opinia komitetu NICE powstała

w oparciu o jedno badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo lisdeksamfetaminy dimezylanu z placebo w populacji pacjentów w wieku 6-17 lat. Wyniki badania wykazały znaczącą skuteczność LDX w porównaniu z placebo. Ponadto, zaobserwowano podobny profil bezpieczeństwa LDX w porównaniu do innych leków stymulujących stosowanych w ADHD. Ze względu na brak długotrwałych badań RCT porównujących LDX z innymi terapiami wykorzystywanymi w leczeniu ADHD u dzieci i młodych dorosłych w momencie publikacji dokumentu, nie zdefiniowano konkretnego miejsca zastosowania LDX w schemacie leczenia chorych. Na portalu NICE widnieje tylko dokument podsumowania dowodów (z ang. *evidence summary*), ponieważ uznano, że lisdeksamfetamina dimezylanu nie zostanie poddana procedurze oceny technologii przez ekspertów NICE (NICE 2013).

Na stronie agencji **All Wales Medicines Strategy Group** odnaleziono dwa dokumenty stanowiące rekomendacje stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu w leczeniu ADHD. Eksperci zalecają stosowanie preparatu *Elvanse* w leczeniu dzieci  $\geq 6$  r.ż. z ADHD oraz *Elvanse Adult*<sup>®</sup> w leczeniu dorosłych z ADHD, w ramach programu leczniczego, po braku klinicznie adekwatnej odpowiedzi na leczenie metylofenidatem. Ze względu na założenia niniejszego dokumentu, przedstawiono jedynie rekomendację dotyczącą leczenia ADHD u dzieci. Wśród pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat wykazano większą skuteczność LDX nad atomoksetyną i placebo. Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na dobre tolerowanie preparatu przez pacjentów. Dodatkowo, wykazano neutralny wpływ LDX na budżet. W opinii ekspertów dodatkową zaletą lisdeksamfetaminy dimezylanu jest możliwość podawania w formie rozpuszczonej w wodzie co znacznie ułatwia leczenie u chorych z zaburzeniami połykania (AWMSG 2013, AWMSG 2013a).

Podobnie w szkockiej agencji **Scottish Medicine Agency** rekomenduje się stosowanie dwóch preparatów *Elvanse Adult*<sup>®</sup> (u dorosłych pacjentów) i *Elvanse* (u dzieci  $\geq 6$  r.ż.) w ramach kompleksowego programu leczniczego ADHD po klinicznie nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie metylofenidatem. Ze względu na założenia niniejszego dokumentu, przedstawiono jedynie rekomendację dotyczącą leczenia ADHD u dzieci. Swoją decyzję oparto na podstawie badań klinicznych, które wykazały większą skuteczność LDX w porównaniu z placebo, atomoksetyną i metylofenidatem, korzystny profil bezpieczeństwa oraz neutralny wpływ na budżet (SMC 2013, SMC 2015).

W opinii australijskiego **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee** lisdeksamfetamina dimezylanu w postaci produktu leczniczego *Vyvanse*<sup>®</sup> nie powinna zostać uwzględniona na liście leków refundowanych. Eksperci zwrócili uwagę na potrzebę alternatywnych terapii w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży. Potwierdzono skuteczność LDX w leczeniu ADHD u dzieci młodzieży, jednak negatywna opinia była związana z niewystarczającymi dowodami świadczącymi o skuteczności klinicznej preparatu,

w porównaniu z komparatorem (MTH, metylofenidatem). Ponadto, nie wykazano dodatkowych korzyści ze stosowania LDX w porównaniu z MTH w zakresie efektywności kosztowej (PBAC 2013). Ponowna ocena leku przeprowadzona w 2014 r. pozwoliła na objęcie refundacją leku Vyvanse® w oparciu o analizę minimalizacji kosztów w porównaniu do MTHr i LDX w zawężonej populacji chorych (wyłącznie osoby zdiagnozowane pomiędzy 6 a 18 r.ż. wymagające ciągłego leczenia przez 12 godzin) (PBAC 2014).

Eksperti *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* w 2009 roku wydali negatywną opinię dotyczącą rekomendacji lisdeksamfetaminy dimezylanu w leczeniu ADHD u dzieci w wieku 6-12 lat ze względu na niewystarczające dowody wskazujące na terapeutyczne korzyści w porównaniu z tańszymi alternatywami terapeutycznymi. Należy jednak zaznaczyć, że w momencie wydawania rekomendacji nie były dostępne badania RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo lisdeksamfetaminy dimezylanu z atomoksetyną (CADTH 2009).

Data ostatniego dostępu: 05.11.2018 r.

## 7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Wśród odnalezionych wytycznych klinicznych jako terapię I linii u dzieci i młodzieży z rozpoznaniem ADHD zaleca się stosowanie substancji psychoaktywnych (metylofenidat, deksamfetamina). Po niepowodzeniu terapii pierwszego wyboru lub w przypadku nietolerancji leczenia, w następnej kolejności najczęściej rekomendowano wdrożenie leczenia atomoksetyną, a w nowszych dokumentach także lisdeksamfetaminą (szczegóły w rozdziale 2.10).

W Polsce preparaty stosowane w leczeniu pacjentów z ADHD refundowane są w ramach leków dostępnych w aptece na receptę. Wśród preparatów stosowanych do leczenia chorych refundacją objęty jest:

- metylofenidat (w postaci produktów leczniczych: *Concerta*<sup>®</sup>, *Medikinet*<sup>®</sup>, *Medikinet CR*<sup>®</sup>) we wskazaniu „zespół nadpobudliwości ruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia oraz
- atomoksetyna (w postaci produktów leczniczych: *Strattera*<sup>®</sup>) we wskazaniu „nadpobudliwość ruchowa 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” (MZ 26/10/2018).

Zalecanym przez niektóre towarzystwa naukowe oraz ocenianym w ostatnim czasie przez agencję AOTMiT preparatem stosowanym w leczeniu ADHD jest *Intuniv*<sup>®</sup> (guanfacyna), który uzyskał pozytywną rekomendację w sprawie wydawania zgód na refundację. Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi *Intuniv*<sup>®</sup> jest wskazany do stosowania w leczeniu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi u dzieci i

młodzieży od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w momencie opracowywania raportu, nie wydano żadnej zgody na refundację powyższego leku oraz prowadzone były dwa postępowania tylko dla jednego pacjenta. Ze względu na brak szerokiego finansowania w warunkach polskich oraz nieliczną grupę chorych, u których lek mógłby zostać zastosowany w Polsce, produkt leczniczy *Intuniv*<sup>®</sup> nie został uznany za komparator dla ocenianej interwencji (AOTMiT 46/2018).

W związku z powyższym, uwzględniając wskazania rejestracyjne lisdeksamfetaminy dimezylanu (niepowodzenie wcześniejszego leczenia metylofenidatem), jako komparator dla ocenianej interwencji należy wskazać atomoksetynę (leczenie objęte refundacją po niepowodzeniu terapii lekami psychostymulującymi – w polskich warunkach – metylofenidatem). Celem poszerzenia oceny efektywności klinicznej, jako dodatkowy komparator dopuszczono placebo, co umożliwiło odniesienie wyników lisdeksamfetaminy dimezylanu do grupy kontrolnej w ramach analizy *post-hoc* prowadzonej w ramach badań z randomizacją.

## 8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (*AOTMiT 2016*).

Biorąc pod uwagę charakter i przebieg ocenianego schorzenia ocena punktów końcowych w postaci wpływu na przeżycie całkowite jest utrudniona i wręcz niemożliwa do przeprowadzenia. Zgodnie z zaleceniami Europejskiej Agencji Leków (EMA) w celu oceny skuteczności leczenia ADHD należy uwzględnić parametry oparte na dostępnych skalach oceny objawów choroby. Skale powinny być użyte z uwzględnieniem wieku pacjenta. W ocenie efektywności leków stosowanych w terapii ADHD powinno się oceniać stopień ciężkości i redukcji objawów choroby, a także wyniki dotyczące funkcjonowania pacjenta np. w szkole, w życiu społecznym. W ramach analizy skuteczności terapii zespołu nadpobudliwości ruchowej i deficytu uwagi, ważne jest również uwzględnienie oceny jakości życia pacjentów. W ramach drugorzędowych punktów końcowych, eksperci EMA zalecają uwzględnienie uzupełniających informacji od rodziców, wychowawców i nauczycieli. Do dodatkowej oceny skuteczności terapii możliwe jest również uwzględnienie pomiarów czynnościowych mózgu (*CHMP 2010*).

W ramach analizy skuteczności klinicznej leków stosowanych w ADHD należy zatem uwzględnić odsetki pacjentów z odpowiedzią istotną klinicznie, czas do jej wystąpienia, a także utrzymywanie się odpowiedzi w czasie, zmiany kategorii ciężkości objawów oraz wystąpienie remisji oraz zmiany bezwzględne punktacji wykorzystując następujące skale:

- Skala nasilenia objawów ADHD (ADHD-RS-IV, z ang. *ADHD Rating Scale-IV*);
- Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – poprawa kliniczna (CGI-I, z ang. *The Clinical Global Impression - Improvement Scale*);
- Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – nasilenie objawów (CGI-S, z ang. *The Clinical Global Impression – Severity Scale*);

Dodatkowo należy ocenić także wpływ na jakość życia i ograniczenie funkcjonowania chorego oraz ocenę przez rodziców objawów choroby i wpływu na aktywności codzienne i szkolne, interakcje rodzinne i społeczne.

W analizie bezpieczeństwa należy dodatkowo uwzględnić zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla leków psychostymulujących, w tym bezpieczeństwo kardiologiczne, a także wpływ na rozwój fizyczny i dojrzewanie płciowe, funkcje poznawcze i ocenę psychiatryczną.



### Skala nasilenia objawów ADHD (ADHD-RS-IV)

Skala ADHD-RS-IV służy do oceny aktualnych objawów choroby (*Pappas 2006*). Ocena wykonywana jest przez rodzica (lub opiekuna prawnego) lub nauczyciela. Składa się z 18 pytań służących do oceny zachowania dziecka w czasie poprzednich 6 miesięcy w 4-stopniowej skali Likerta: od 0 do 3 punktów: 0 = brak (nigdy lub rzadko), 1 = łagodne nasilenie (czasami), 2 = umiarkowane (często), 3 = ciężkie nasilenie (bardzo często). Całkowity wynik jest sumą wyniku wszystkich 18 pytań, przyjmuje całkowity wynik od 0 do 54. Dane normatywne są dostępne dla osób w wieku od 5 do 18 lat. W skali ADHD-RS-IV wyróżnia się dwie podskale: oceniająca Nieuwagę (*Inattention*) i Nadpobudliwość-Impulsywność (*Hyperactivity-Impulsivity*) (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17). Pozycje nieparzyste reprezentują objawy podskali Nieuwagi, a pozycje parzyste reprezentują objawy na podskali Hiperaktywno-Impulsywnej (4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18).

Podskala oceniająca Nieuwagę jest zaprojektowana do pomiaru poziomu uwagi dziecka w zadaniach lub zabawie. Respondenci mają za zadanie uszeregować stopień w jakim zaobserwowali zachowania takie jak: „nie wydaje się słuchać w trakcie bezpośredniej konwersacji” lub „ma trudności w organizacji zadań i aktywności”. Te pozycje odpowiadają opisowi Nieuwagi w DSM-IV-TR: nie zwraca uwagi na szczegóły, popełnia błędy wynikające z niedbałości/niestaranności, ma trudności z utrzymaniem uwagi, gubi rzeczy niezbędne do wykonywania zadań lub czynności, często łatwo rozpraszają go zewnętrzne bodźce, często zapomina o codziennych czynnościach (*Pappas 2006*).

Podskala oceniająca Hiperaktywność (nadpobudliwość) i poziom Impulsywności. Respondenci są pytani o to w jakim stopniu zaobserwowali takie zachowania jak „niespokojne poruszanie rękoma lub stopami albo wiercenie się na krześle”, „przesadnie hałasuje”, „ma trudności w pozostaniu na miejscu siedzącym”. Pozycje te odpowiadają opisowi Hiperaktywności opisanemu w DSM-IV-TR: opuszcza siedzenie w klasie lub w innych sytuacjach, w których oczekiwane jest utrzymanie pozycji siedzącej, jest nadmiernie rozbiegany lub wtrąca się w sytuacjach, w których jest to niewłaściwe, przesadnie hałasuje w zabawie lub ma trudność w zachowaniu spokoju w czasie wypoczynku, często jest „w ruchu” lub „biega jak nakręcony” (*Pappas 2006*).

Zmniejszenie wyniku oznacza poprawę. Za odpowiedź kloniczną uznaje się zmniejszenie łącznego wyniku ADHD-RS-IV o  $\geq 30\%$  od wartości początkowych (*Dittmann 2013*).

### Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – poprawa kliniczna (CGI-I)

Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI-I, z ang. *Clinical Global Impression – Improvement Scale*) jest jednym z najczęściej stosowanych, prostych narzędzi pozwalających na orientacyjną ocenę stopnia poprawy w trakcie leczenia. Ocena wykonywana na każdej z wizyt kontrolnych po rozpoczęciu leczenia, na której lekarz porównuje ogólny stan pacjenta do oceny wykonanej przed wprowadzeniem terapii (wynik uzyskany w momencie rozpoczynania leczenia). Każdorazowo lekarz odpowiada na pytanie: „Jakiej zmianie uległ stan pacjenta w stosunku do oceny wyjściowej?” Wielkość zmiany ocenia się za pomocą 7-punktowej skali (Guy 1976, Busner 2007):

1. Bardzo duża poprawa od rozpoczęcia terapii (poprawa prawie w każdym aspekcie, dobry poziom funkcjonowania, minimalne objawy, stanowi bardzo istotną poprawę),
2. Duża poprawa (znacząca poprawa przy istotnej redukcji objawów, poprawa funkcjonowania, dalsza obecność niektórych objawów),
3. Minimalna poprawa (nieznaczna poprawa z niewielką klinicznie istotną redukcją objawów lub jej brakiem; reprezentuje bardzo niewiele zmian w ogólnym stanie klinicznym, poziomie opieki lub zdolności do samodzielnego funkcjonowania),
4. Brak zmian od rozpoczęcia terapii (objawy pozostają zasadniczo niezmienione),
5. Minimalne pogorszenie (nieznaczne pogorszenie, który może nie być istotne klinicznie; może stanowić bardzo niewielką zmianę ogólnego stanu klinicznego lub zdolności do samodzielnego funkcjonowania),
6. Duże pogorszenie (klinicznie istotne pogorszenie objawów i zmniejszenie zdolności do samodzielnego funkcjonowania),
7. Bardzo duże pogorszenie od rozpoczęcia terapii (ciężkie zaostrzenie objawów i utrata samodzielnego funkcjonowania).

Odpowiedź klinicznie istotna zdefiniowana jako uzyskanie wyniku CGI-I 1 lub 2 punkty (bardzo duża lub duża poprawa) (Dittmann 2013).

### Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – nasilenie objawów (CGI-S)

Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI-S, z ang. *Clinical Global Impression – Severity Scale*) jest jednym z najczęściej stosowanych, prostych narzędzi pozwalających na orientacyjną ocenę nasilenia zaburzenia przez klinicystę. Każdorazowo lekarz odpowiada na pytanie: „Na podstawie całego doświadczenia medycznego w danej populacji, jak bardzo chory psychicznie jest pacjent w danym cza-

---

sie?”. Stan pacjenta ocenia się za pomocą 7-punktowej skali: 1 – zaburzenia nie występują, 2 – zaburzenia o minimalnym nasileniu, 3 – zaburzenia o łagodnym nasileniu, 4 – zaburzenia o umiarkowanym nasileniu, 5 – zaburzenia o znacznym nasileniu, 6 – zaburzenia o ciężkim nasileniu oraz 7 – zaburzenia o bardzo ciężkim nasileniu. Ocena wykonywana jest na podstawie obserwowanych i raportowanych objawów, zachowania i funkcjonowania w okresie poprzednich 7 dni. Objawy i zachowanie mogą ulegać zmianom, wynik powinien odzwierciedlać średni poziom nasilenia choroby w czasie siedmiu dni (*Busner 2007, Zawadzki 2009*).

## 9 Zakres analiz

### 9.1 Analiza kliniczna

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Elvanse (lisdeksamfetamina dimezylanu) w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży po niepowodzeniu terapii metylofenidatem. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 12. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p><b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i>)</p>	<p>Dzieci w wieku powyżej 6 lat z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD), u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem (MPH) nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli chorzy (18 lat i więcej) i dzieci poniżej 6 roku życia</li> <li>• <b>Badania eksperymentalne:</b> chorzy wcześniej nieleczeni lub odpowiadający na stosowane leczenie oraz populacja mieszana (chorzy leczeni/nieleczeni). Dopuszczono analizy post-hoc dla takich badań, pod warunkiem przedstawienia wyników w populacji chorych wcześniej leczonych MPH</li> <li>• <b>Badania w rzeczywistej praktyce klinicznej:</b> chorzy wcześniej nieleczeni lub odpowiadający na stosowane leczenie, dopuszczano populacje mieszane, w których większość chorych otrzymywała wcześniejsze leczenie</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	Lisdeksamfetamina dimezylanu (LDX), w postaci i dawkowaniu w dawkowaniu wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia skojarzona LDX z innym lekiem stosowanym w leczeniu ADHD</li> <li>• Ocena ogólna grupy leków stymulujących bez wyróżnienia LDX</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	Atomoksetyna (ATX) w postaci i dawkowaniu wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, placebo (PBO) – dodatkowo, celem poszerzenia oceny klinicznej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W badaniach bez randomizacji, w tym dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej nie wymagano obecności grupy kontrolnej</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź istotna klinicznie w skali CGI-I;</li> <li>• czas do wystąpienia odpowiedzi istotnej klinicznie;</li> <li>• odpowiedź na leczenie w skali ADHD-RS-IV;</li> <li>• zmiana punktacji skali ADHD-RS-IV;</li> <li>• utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• remisja objawów wg skali CGI-S;</li> <li>• zmiana kategorii ciężkości objawów w skali CGI-S;</li> <li>• jakość życia i ograniczenie funkcjonowania chorego;</li> <li>• ocena przez rodziców objawów choroby i wpływu na aktywności codzienne i szkolne, interakcje rodzinne i społeczne;</li> <li>• ryzyko przerwania leczenia i stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (<i>adherence</i>);</li> <li>• bezpieczeństwo, zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla leków psychostymulujących, w tym bezpieczeństwo kardiologiczne, a także wpływ na rozwój fizyczny i dojrzewanie płciowe, funkcje poznawcze i ocenę psychiatryczną.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena farmakokinetyczna</li> <li>• analizy techniczne i modele predykcyjne wiążące odpowiedź na leczenie z czynnikami wyjściowymi</li> <li>• walidacja nowych testów oceniających funkcjonowanie chorych z ADHD</li> <li>• punkty końcowe związane z oceną zmian fizykalnych tkanki nerwowej u chorych poddanych terapii</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	Badania RCT, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania prowadzone w warunkach zbliżonych do rzeczywistej praktyki klinicznej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania nie spełniające warunków określonych powyżej</li> <li>• próby nie ukierunkowane na ocenę skuteczności klinicznej bądź bezpieczeństwa terapii</li> <li>• badania oceniające jedynie farmakokinetykę</li> <li>• opracowania wtórne lub publikacje prezentujące analizy połączonych danych z kilku badań</li> </ul>

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

## 9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Elvanse w populacji docelowej określonej we wniosku.

W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją (lisdeksamfetamina) a komparatorami zasadne jest, aby przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*) w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012). W przypadku stwierdzenia istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Elvanse należy przeprowadzić techniką analizy użyteczności kosztów (CUA, z ang. *Cost-Utility Analysis*), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*).

Biorąc pod uwagę współpłacenie świadczeniobiorców za leki stosowane w terapii ADHD (zgodnie z proponowanymi warunkami objęcia refundacją, Elvanse® będzie dostępny za odpłatnością ryczałtową), analizę należy przeprowadzić zarówno z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), jak i wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania lisdeksamfetaminy we wnioskowanym wskazaniu oraz – w przypadku przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności – przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Elvanse obejmą instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy przeprowadzić w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*) oraz *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)*.

### 9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza dotycząca refundacji preparatu Elvanse powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze:

- istniejący, zakładający brak dostępności leczenia lisdeksamfetaminy dimezylanu, jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych;
- nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu Elvanse w wykazie leków refundowanych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków, opinii ekspertów należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem leku Elvanse. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia ADHD w Polsce, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych oraz wytycznych klinicznych.

Analiza powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenie wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z *Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)*, w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

## 10 Załączniki

### 10.1 Opis komparatora – *Strattera*<sup>®</sup> (atomoksetyna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z maja 2015r. (*ChPL Strattera 2015*).

Tabela 13. Opis komparatora - *Strattera*<sup>®</sup> (atomoksetyna).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Eli Lilly and Company Limited Lilly House, Priestley Road, Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<i>Strattera</i> <sup>®</sup> 10 mg kapsułki twarde: 12043 <i>Strattera</i> <sup>®</sup> 18 mg kapsułki twarde: 12044 <i>Strattera</i> <sup>®</sup> 25 mg kapsułki twarde: 12045 <i>Strattera</i> <sup>®</sup> 40 mg kapsułki twarde: 12046 <i>Strattera</i> <sup>®</sup> 60 mg kapsułki twarde: 12047
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 styczeń 2006 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 luty 2010
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	maj 2015 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Środki psychoanaleptyczne, ośrodkowo działające sympatykomimetyki
	Kod ATC	N06BA09

Elvanse<sup>®</sup>  
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD  
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem



**Dostępne preparaty***Strattera*<sup>®</sup> 10 mg kapsułki, twarde*Strattera*<sup>®</sup> 18 mg kapsułki, twarde*Strattera*<sup>®</sup> 25 mg kapsułki, twarde*Strattera*<sup>®</sup> 40 mg kapsułki, twarde*Strattera*<sup>®</sup> 60 mg kapsułki, twarde**Mechanizm działania i rezultat farmakodynamiczny**

Atomoksetyna jest wysoce selektywnym i silnym inhibitorem presynaptycznego transportera noradrenaliny. Przypuszcza się, że działa nie wpływając bezpośrednio na nośniki serotoniny czy dopaminy. Atomoksetyna ma minimalne powinowactwo do innych receptorów noradrenergicznych lub innych nośników neuroprzebieżników, czy receptorów neuroprzebieżników. Atomoksetyna ma dwa główne metabolity oksydacji: 4-hydroksyatomoksetynę i N-desmetyloatomoksetynę. 4-hydroksyatomoksetyna ma takie samo działanie jak atomoksetyna, jako inhibitor nośnika noradrenaliny, lecz w przeciwieństwie do atomoksetyny, metabolit ten wykazuje pewną hamującą aktywność wobec nośnika serotoniny. Jednakże, wpływ na ten nośnik jest prawdopodobnie minimalny, ponieważ w większości 4-hydroksyatomoksetyna jest dalej metabolizowana i jej stężenie w osoczu jest znacznie mniejsze (odpowiada 1% stężenia atomoksetyny u osób intensywnie metabolizujących z udziałem CYP2D6 i 0,1% stężenia atomoksetyny u osób wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6). N-desmetyloatomoksetyna ma znacznie mniejszą aktywność farmakologiczną niż atomoksetyna. W stanie równowagi występuje ona w osoczu w mniejszych stężeniach u osób intensywnie metabolizujących oraz w stężeniach porównywalnych do leku macierzystego u osób wolno metabolizujących. Atomoksetyna nie jest środkiem psychostymulującym ani pochodną amfetaminy. W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, dotyczącym możliwości nadużycia leku u dorosłych, porównującym działanie atomoksetyny i placebo, atomoksetyna nie była związana z wzorcem odpowiedzi, który sugerowałby właściwości stymulujące lub euforyzujące.

**Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne****Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka atomoksetyny u dzieci i młodzieży jest podobna jak u dorosłych. Farmakokinetyka atomoksetyny u dzieci w wieku poniżej 6 roku lat nie została zbadana. Badania farmakokinetyczne wykazały biorównoważność atomoksetyny w postaci kapsułek i roztworu doustnego.

*Wchłanianie:*

Atomoksetyna jest szybko i niemal całkowicie wchłaniana po podaniu doustnym i osiąga średnie maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) po około 1 lub 2 godzinach po podaniu leku. Bezwzględna dostępność biologiczna atomoksetyny po podaniu doustnym wynosiła od 63% do 94%, w zależności od zmienności osobniczej w umiarkowanym metabolizmie pierwszego przejścia. Atomoksetyna może być podawana niezależnie od posiłków.

*Dystrybucja:*

Atomoksetyna jest dystrybuowana w całym organizmie oraz w znacznym stopniu (98%) wiąże się z białkami osocza, przede wszystkim z albuminą.

*Metabolizm:*

Atomoksetyna ulega biotransformacji głównie za pośrednictwem ścieżki enzymatycznej cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). Osoby, u których aktywność tej ścieżki enzymatycznej jest zmniejszona (osoby wolno metabolizujące), stanowią około 7% populacji rasy kaukaskiej. U tych osób stężenie atomoksetyny w osoczu jest większe niż u osób, u których ścieżka enzymatyczna wykazuje prawidłową aktywność (osoby intensywnie metabolizujące). U osób wolno metabolizujących pole pod krzywą AUC atomoksetyny jest około 10 razy większe, a stężenie maksymalne w stanie równowagi

**Elvanse<sup>®</sup>**  
(lisdexamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD  
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

( $C_{ss, \max}$ ) około 5 razy większe niż u osób intensywnie metabolizujących. Głównym metabolitem oksydacyjnym jest 4-hydroksyatomoksetyna, która ulega szybkiej glukuronizacji. 4-hydroksyatomoksetyna wykazuje taką samą moc jak atomoksetyna, lecz występuje w osoczu w znacznie mniejszych stężeniach. Chociaż 4-hydroksyatomoksetyna powstaje głównie w wyniku aktywności enzymów CYP2D6, u osób, u których enzymy CYP2D6 są nieaktywne, 4-hydroksyatomoksetyna może powstawać w wyniku aktywności innych enzymów cytochromu P450, lecz w wolniejszym tempie. W dawkach leczniczych atomoksetyna nie działa hamująco ani pobudzająco na CYP2D6.

*Enzymy cytochromu P450:* atomoksetyna nie powoduje istotnego klinicznie hamowania ani indukcji enzymów cytochromu P450, w tym CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 i CYP2C9.

*Eliminacja:*

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji atomoksetyny po podaniu doustnym wynosi 3,6 godziny u osób intensywnie metabolizujących oraz 21 godzin u osób wolno metabolizujących. Atomoksetyna jest wydalana głównie w postaci O-glukuronianu 4-hydroksyatomoksetyny, przede wszystkim w moczu.

*Liniowość/nieliniowość:*

Farmakokinetyka atomoksetyny jest liniowa w zakresie dawek badanych zarówno u osób intensywnie, jak i wolno metabolizujących.

**Populacje szczególne**

Zaburzenie czynności wątroby powoduje zmniejszenie klirensu atomoksetyny, zwiększenie ekspozycji na atomoksetynę [dwukrotne zwiększenie pola pod krzywą (AUC) w przypadku umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby i czterokrotne zwiększenie AUC w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności wątroby] oraz wydłużenie okresu półtrwania leku macierzystego w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych o tym samym genotypie, który warunkuje intensywną aktywność enzymu CYP2D6. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa B i C wg klasyfikacji Child-Pugh) należy dostosować dawkę początkową i dawkę docelową leku. Średnie stężenie atomoksetyny w osoczu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek było na ogół większe niż u osób zdrowych z grupy kontrolnej, na co wskazuje zwiększenie wartości  $C_{\max}$  (różnica 21,7%) i  $AUC_{0-\infty}$  (różnica około 65%). Różnice pomiędzy tymi dwiema grupami skorygowane pod względem masy ciała uległy zmniejszeniu. Farmakokinetyka atomoksetyny i jej metabolitów u osób z krańcową niewydolnością nerek wykazała, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku.

Produkt leczniczy *Strattera*<sup>®</sup> jest wskazany w leczeniu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku 6 lat i starszych, u młodzieży i u dorosłych jako element kompleksowego programu leczenia. Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza specjalistę w leczeniu ADHD, takiego jak pediatra, psychiatrą dzieci i młodzieży lub psychiatrą. Diagnozę należy stawiać zgodnie z aktualną klasyfikacją DSM lub wytycznymi zawartymi w ICD.

U osób dorosłych należy potwierdzić utrzymywanie się objawów ADHD, które występowały jeszcze w dzieciństwie. Wskazane jest potwierdzenie przez trzecią stronę. Nie należy rozpoczynać stosowania produktu *Strattera*, jeżeli nie można zweryfikować występowania objawów ADHD w dzieciństwie. Rozpoznanie nie może opierać się jedynie na stwierdzeniu obecności jednego lub więcej objawów ADHD. Na podstawie oceny klinicznej pacjent powinien wykazywać ADHD o nasileniu co najmniej umiarkowanym, na co wskazuje co najmniej umiarkowane zaburzenie funkcjonowania w 2 lub więcej środowiskach [na przykład funkcjonowania w społeczeństwie, w szkole i (lub) w pracy] wpływające na kilka aspektów życia danej osoby.

**Dodatkowe informacje dotyczące bezpiecznego stosowania produktu:**

**Wskazanie**

Elvanse<sup>®</sup>  
(lisdexamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD  
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

## Dawkowanie i sposób podawania

Pełen program leczenia zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne. Celem programu jest stabilizacja pacjentów z zespołem zachowań, które mogą obejmować objawy takie jak długotrwałe utrzymujące się trudności w dłuższym skupieniu uwagi, rozpraszanie uwagi, niestabilność emocjonalna, impulsywność, nadpobudliwość o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, nieznaczące objawy neurologiczne i nieprawidłowe wyniki badania EEG. Zdolność uczenia się może być zaburzona lub nie. Leczenie farmakologiczne nie jest wskazane u wszystkich pacjentów z tym zespołem. Decyzję o zastosowaniu produktu należy podjąć po szczegółowej ocenie ciężkości objawów i zaburzeń w stosunku do wieku pacjenta i utrzymywania się objawów.

**Dawkowanie**

Produkt *Strattera*<sup>®</sup> można podawać rano w pojedynczej dawce dobowej. U pacjentów, u których nie nastąpi odpowiednia odpowiedź kliniczna (tolerancja leku [np. nudności lub senność] lub nieskuteczność) podczas przyjmowania produktu *Strattera*<sup>®</sup> w pojedynczej dawce dobowej, korzystne może być przyjmowanie dwóch równych dawek podzielonych: rano i późnym popołudniem lub wczesnym wieczorem.

*Dzieci i młodzież:*

Dawkowanie u dzieci lub młodzieży o masie ciała do 70 kg: Stosowanie produktu *Strattera*<sup>®</sup> należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej około 0,5 mg/kg mc. Należy utrzymać początkową dawkę co najmniej przez 7 dni przed jej zwiększeniem odpowiednio do odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi około 1,2 mg/kg mc. na dobę (zależnie od masy ciała pacjenta oraz dostępnej mocy atomoksetyny). Nie stwierdzono żadnych dodatkowych korzyści w przypadku stosowania dawek większych niż 1,2 mg/kg mc. na dobę. Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek większych niż 1,8 mg/kg mc. na dobę oraz całkowitych dawek dobowych większych niż 1,8 mg/kg mc. W niektórych przypadkach może być wskazane kontynuowanie leczenia w wieku dorosłym.

Dawkowanie u dzieci lub młodzieży o masie ciała większej niż 70 kg: Stosowanie produktu *Strattera*<sup>®</sup> należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej 40 mg. Należy utrzymać początkową dawkę co najmniej przez 7 dni przed jej zwiększeniem odpowiednio do odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 80 mg. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych korzyści w przypadku stosowania dawek większych niż 80 mg. Maksymalna zalecana całkowita dawka dobową wynosi 100 mg. Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek większych niż 120 mg oraz całkowitych dawek dobowych większych niż 150 mg.

*Dorośli:*

Stosowanie produktu *Strattera*<sup>®</sup> należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej 40 mg. Należy utrzymać początkową dawkę co najmniej przez 7 dni przed jej zwiększeniem odpowiednio do odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Zalecana dobową dawką podtrzymującą wynosi od 80 mg do 100 mg. Maksymalna zalecana całkowita dawka dobową wynosi 100 mg. Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek większych niż 120 mg oraz całkowitych dawek dobowych większych niż 150 mg.

**Dodatkowe informacje o bezpiecznym stosowaniu produktu:***Badania kontrolne przed rozpoczęciem leczenia:*

Przed przepisaniem produktu, należy zebrać wywiad chorobowy i przeprowadzić podstawową ocenę wydolności układu krążenia pacjenta, w tym również zmierzyć ciśnienie tętnicze krwi i tętno.

*Ciągła kontrola:*

Należy regularnie kontrolować wydolność układu krążenia przez pomiar oraz zapis ciśnienia tętniczego krwi i tętna po każdej modyfikacji dawki, a następnie nie rzadziej niż co 6 miesięcy. W przypadku dzieci zaleca się stosowanie siatki centylowej. W przypadku dorosłych należy postępować

## Przeciwwskazania

zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi nadciśnienia.

**Przerwanie leczenia:**

Podczas programu badań nie opisano wyraźnych objawów odstawienia leku. Jeśli wystąpią istotne działania niepożądane, można natychmiast przerwać stosowanie atomoksetyny. W innych przypadkach można stopniowo zmniejszać dawkę leku w odpowiednim czasie. Czas leczenia produktem *Strattera*<sup>®</sup> nie musi być nieograniczony. Należy ponownie przeprowadzić ocenę konieczności dalszego leczenia po upływie 1 roku, zwłaszcza gdy u pacjenta uzyskano trwałą i zadowalającą odpowiedź.

**Populacje szczególne**

**Niewydolność wątroby:** u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh) początkowe i docelowe dawki powinny być zmniejszone do 50% zwykle stosowanej dawki. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C wg klasyfikacji ChildPugh) początkową dawkę i docelowe dawki należy zmniejszyć do 25% zwykle stosowanej dawki.

**Niewydolność nerek:** u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek ekspozycja ustrojowa na atomoksetynę była większa niż u osób zdrowych (o około 65%), lecz różnica nie występowała po przeliczeniu dawki na mg na kilogram masy ciała pacjenta. *Strattera*<sup>®</sup> może być stosowana u pacjentów z ADHD oraz schyłkową chorobą nerek lub niewydolnością nerek niższego stopnia, zgodnie z ogólnie zalecanym schematem dawkowania. Atomoksetyna może zwiększyć nadciśnienie u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Około 7% osób rasy kaukaskiej ma genotyp, który warunkuje słabą aktywność enzymu CYP2D6 (pacjenci z wolno metabolizującym CYP2D6). U pacjentów o takim genotypie ekspozycja na atomoksetynę jest kilkakrotnie większa niż u pacjentów, u których enzym wykazuje prawidłową aktywność. Dlatego u pacjentów z wolno metabolizującym CYP2D6 ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest większe. U pacjentów o genotypie, który warunkuje słabą aktywność enzymu CYP2D6, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej i wolniejsze zwiększanie dawki leku.

**Osoby w podeszłym wieku:** Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących stosowania atomoksetyny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

**Dzieci w wieku poniżej sześciu lat:** Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności produktu *Strattera*<sup>®</sup> u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Z tego powodu nie należy stosować produktu *Strattera*<sup>®</sup> u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

**Sposób podawania**

Podanie doustne. Produkt *Strattera*<sup>®</sup> można podawać niezależnie od posiłków.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Atomoksetyny nie należy podawać jednocześnie z inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO). Atomoksetyny nie należy stosować przez co najmniej 2 tygodnie po zakończeniu leczenia IMAO. Leczenia IMAO nie należy rozpoczynać przez 2 tygodnie po odstawieniu atomoksetyny.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem, ponieważ w badaniach klinicznych stosowanie atomoksetyny wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania rozszerzenia źrenic.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi lub zaburzeniami naczyń mózgowych. Ciężkie zaburzenia sercowo-naczyniowe mogą obejmować: ciężkie nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, miażdżycę zarostową tętnic, dławicę piersiową, hemodynamicznie istotne wrodzone wady serca, kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca potencjalnie zagrażające życiu i kanałopatie (zaburzenia spowodowane nieprawidłowym działaniem kanałów jonowych). Ciężkie zaburzenia naczyń mózgowych mogą obejmować tętniaka lub udar mózgu.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzonym aktualnie lub w przeszłości guzem chromochłonnym nadnerczy.

#### Zachowania samobójcze

U pacjentów leczonych atomoksetyną zgłaszano zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze). W badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, zachowania samobójcze występowały niezbyt często, ale częściej u dzieci i młodzieży leczonych atomoksetyną niż u pacjentów przyjmujących placebo, u których nie zgłoszono takich działań. W badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, u osób dorosłych nie stwierdzono różnic w częstości występowania zachowań samobójczych w grupie pacjentów leczonych atomoksetyną i grupie otrzymującej placebo. Pacjentów, u których rozpoczęto leczenie ADHD należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich lub czy nie nasilają się zachowania samobójcze.

#### Przypadki nagłej śmierci i rozpoznane w wywiadzie wady serca

U pacjentów z wadami serca, którzy stosowali atomoksetynę w zalecanych dawkach, zgłaszano przypadki nagłej śmierci. Niektóre poważne wady serca same w sobie zwiększają ryzyko nagłej śmierci, dlatego u pacjentów ze stwierdzonymi wadami serca atomoksetynę wolno stosować tylko z zachowaniem ostrożności i po konsultacji z kardiologiem.

#### Wpływ na układ krążenia

Atomoksetyna może mieć wpływ na tętno i ciśnienie tętnicze krwi. U większości pacjentów przyjmujących atomoksetynę występuje niewielkie przyspieszenie tętna (średnio <10 uderzeń/min) i (lub) zwiększenie ciśnienia krwi (średnio <5 mmHg). Jednakże zbiorcze dane z kontrolowanych i niekontrolowanych badań klinicznych dotyczących leczenia ADHD pokazują, że u około 8-12% dzieci i nastolatków oraz 6-10% dorosłych występują bardziej wyraźne zmiany tętna (o 20 uderzeń/min lub więcej) i ciśnienia tętniczego krwi (o 15-20 uderzeń/min lub więcej). Analiza wyników z tych badań klinicznych wykazała, że u około 15-26% dzieci i nastolatków oraz 27-32% dorosłych, u których podczas leczenia atomoksetyną stwierdzono takie zmiany ciśnienia tętniczego krwi i tętna, wzrosty te utrzymywały się lub nasilały. Długotrwałe utrzymujące się zmiany ciśnienia tętniczego krwi mogą prowadzić do klinicznych następstw, takich jak przerost mięśnia sercowego. W wyniku tych obserwacji, u pacjentów u których rozważane jest rozpoczęcie leczenia atomoksetyną należy przeprowadzić szczegółową ocenę chorób w wywiadzie oraz wykonać badania w celu wykrycia potencjalnych chorób układu krążenia. Jeżeli wstępna ocena wykazała możliwość występowania choroby, należy przeprowadzić dalsze specjalistyczne badanie kardiologiczne. Zaleca się wykonywanie pomiaru oraz zapisu tętna i ciśnienia tętniczego krwi przed rozpoczęciem leczenia, w czasie leczenia, po każdej modyfikacji dawki, a następnie nie rzadziej niż co 6 miesięcy w celu wykrycia możliwych istotnych klinicznie wzrostów tych parametrów. W przypadku dzieci zaleca się stosowanie siatki centylowej. W przypadku dorosłych należy postępować zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi nadciśnienia. Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi lub zaburzeniami naczyń mózgowych. Atomoksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których współistniejące stany chorobowe mogłyby się nasilić w razie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi lub tętna, np. u pacjentów z nadciśnieniem, częstoskurczem, chorobą układu krążenia lub naczyń mózgowych. Pacjenci, u których podczas leczenia atomoksetyną wystąpią objawy takie jak kołatanie serca, powysiłkowy ból w klatce piersiowej, omdlenie o niewyjaśnionej przyczynie, duszność lub inne objawy choroby serca, powinni pilnie przejść specjalistyczne badanie kardiologiczne. Ponadto, należy zachować ostrożność stosując atomoksetynę u pacjentów z wrodzonym lub nabytym zespołem wydłużonego odstępu QT lub u których w rodzinie stwierdzono występowanie zespołu wydłużonego odstępu QT. Odnotowano również przypadki niedociśnienia ortostaticznego. Należy zachować ostrożność stosując atomoksetynę u pacjentów z chorobami, które mogą predysponować do niedociśnienia lub u pacjentów z chorobami związanymi z możliwością wystąpienia nagłych zmian rytmu serca lub ciśnienia krwi.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Elvanse®  
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD  
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

**Wpływ na naczynia mózgowe**

Pacjenci z dodatkowymi czynnikami ryzyka chorób naczyń mózgowych (takimi jak zaburzenia sercowo-naczyniowe w wywiadzie, jednoczesne stosowanie leków, które zwiększają ciśnienie tętnicze krwi) po rozpoczęciu stosowania atomoksetyny powinni być badani w czasie każdej wizyty lekarskiej w kierunku występowania objawów neurologicznych.

**Wpływ na pracę wątroby**

Bardzo rzadko otrzymywano zgłoszenia spontaniczne dotyczące uszkodzenia wątroby, objawiające się zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny oraz żółtaczką. Bardzo rzadko zgłaszano także ciężkie uszkodzenia wątroby, w tym ostrą niewydolność wątroby. U pacjentów z żółtaczką lub wynikami laboratoryjnymi wskazującymi na uszkodzenie wątroby należy przerwać stosowanie produktu Strattera. Nie należy ponownie rozpoczynać tego leczenia.

**Objawy psychotyczne i maniakalne**

Stosowanie atomoksetyny w zalecanych dawkach może spowodować poplekawe zaburzenia psychotyczne lub maniakalne, np. halucynacje, urojenia, stan pobudzenia maniakalnego lub pobudzenia u pacjentów, u których nie stwierdzono psychozy ani manii. Jeśli wystąpią takie objawy, należy rozważyć rolę sprawczą atomoksetyny i ewentualne odstawienie leku. Nie można wykluczyć, że produkt Strattera powoduje zaostrzenie zaburzeń psychotycznych lub maniakalnych.

**Agresywne zachowanie, wrogość i chwiejność emocjonalna**

W trakcie badań klinicznych wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci, młodzieży i dorosłych leczonych produktem *Strattera*<sup>®</sup> niż w grupie, której podawano placebo. W trakcie badań klinicznych chwiejność emocjonalną obserwowano częściej u dzieci leczonych produktem *Strattera* niż w grupie, której podawano placebo. Pacjentów należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich lub czy nie nasilają się agresywne zachowania, wrogość lub chwiejność emocjonalna.

**Możliwe reakcje alergiczne**

Chociaż nieczęsto, u pacjentów przyjmujących atomoksetynę zgłaszano reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne, wysypkę, obrzęk naczynioruchowy oraz pokrzywkę.

**Napady drgawek**

Podczas stosowania atomoksetyny mogą wystąpić napady drgawek. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania atomoksetyny u pacjentów, u których występowały napady drgawek. Jeżeli u pacjenta wystąpi napad drgawek lub zwiększenie częstości napadów drgawek o nieustalonej przyczynie, należy rozważyć przerwanie stosowania atomoksetyny.

**Wzrost i rozwój**

Podczas stosowania atomoksetyny u dzieci i młodzieży należy kontrolować wzrost i rozwój pacjenta. Należy monitorować pacjentów wymagających długotrwałego leczenia oraz rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia u tych dzieci i młodzieży, którzy niewystarczająco rosną czy zwiększają masę ciała. Dane kliniczne nie wykazują szkodliwego wpływu na funkcje poznawcze i dojrzewanie płciowe. Jednak dane dotyczące długotrwałego stosowania produktu leczniczego są ograniczone. Z tego powodu należy uważnie obserwować pacjentów wymagających długotrwałego leczenia.

**Wystąpienie lub nasilenie współistniejących zaburzeń depresyjnych, stanów lękowych i tików**

W kontrolowanym badaniu przeprowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży z ADHD i współistniejącymi przewlekłymi tikami ruchowymi lub zespołem Tourette'a nie obserwowano nasilenia tików u pacjentów leczonych atomoksetyną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W kontrolowanym badaniu z udziałem dorosłych pacjentów z ADHD i współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi nie obserwowano nasilenia depresji u pacjentów otrzymujących atomoksetynę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Nie obserwowano nasilenia stanów lękowych u pacjentów z ADHD ze współistniejącymi stanami lękowymi, otrzymujących atomoksetynę, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w dwóch kontrolowanych badaniach (jedno przeprowadzono z udziałem dzieci i młodzieży, drugie z udziałem pacjentów dorosłych). Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych atomoksetyną rzadko zgłaszano przypadki stanów lękowych i depresji lub obniżonego nastroju oraz bardzo rzadko - tiki. Należy monitorować pacjentów z ADHD leczonych atomoksetyną na wypadek pojawienia się lub nasilenia objawów lękowych, obniżonego nastroju, depresji lub tików.

**Dzieci w wieku poniżej sześciu lat:**

Produktu *Strattera*® nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności produktu w tej grupie wiekowej

**Inne wskazania do stosowania**

Produkt *Strattera*® nie jest wskazany do stosowania w leczeniu epizodów dużej depresji i (ani) lęku, gdyż wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem osób dorosłych w tych wskazaniach ale bez ADHD, nie wykazały jakichkolwiek różnic w działaniu w porównaniu z placebo

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem specjalisty w dziedzinie zaburzeń zachowania u dzieci i młodzieży.

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

### 10.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy *Strattera*® (atomoksetyna) jest objęty finansowaniem w warunkach polskich w ramach wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Zakres refundowanych wskazań obejmuje rozpoznanie: nadpobudliwość ruchowa 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 (MZ 26/10/2018).

Elvanse®  
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD  
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

## 10.2 Leki refundowane w Polsce w leczeniu ADHD

W tabeli poniżej przedstawiono listę leków refundowanych w Polsce w leczeniu ADHD, które znajdują się na liście A1 („Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”) (MZ 26/10/2018).

Tabela 14. Leki refundowane w Polsce w leczeniu ADHD (MZ 26/10/2018).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań refundacyjnych	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atomoxetine	Strattera, kaps. twarde, 10 mg	287,88	302,27	314,33	80,58	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.	ryczałt	236,95
Atomoxetine	Strattera, kaps. twarde, 10 mg	71,97	75,57	80,85	20,15	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.	ryczałt	63,90
Atomoxetine	Strattera, kaps. twarde, 18 mg	287,88	302,27	317,57	145,05	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.	ryczałt	175,72
Atomoxetine	Strattera, kaps. twarde, 18 mg	71,97	75,57	83,17	36,26	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	ryczałt	50,11

Elvanse®  
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD  
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań refundacyjnych	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 roku życia oraz u młodzieży.		
<i>Atomoxetine</i>	Strattera, kaps. twarde, 25 mg	287,88	302,27	319,49	201,46	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.	ryczałt	121,23
<i>Atomoxetine</i>	Strattera, kaps. twarde, 25 mg	71,97	75,57	84,79	50,36	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.	ryczałt	37,63
<i>Atomoxetine</i>	Strattera, kaps. twarde, 40 mg	287,88	302,27	322,33	322,33	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.	ryczałt	3,20
<i>Atomoxetine</i>	Strattera, kaps. twarde, 40 mg	71,97	75,57	87,63	80,58	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.	ryczałt	10,25
<i>Methylphenidatum</i>	Concerta, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 18 mg	47,95	50,35	59,70	54,73	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia	ryczałt	8,17

**Elvanse®**  
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD  
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań refundacyjnych	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Methylphenidatum</i>	Concerta, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 36 mg	97,20	102,06	115,41	109,46	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia	ryczałt	9,79
<i>Methylphenidatum</i>	Medikinet 10 mg, tabl., 10 mg	21,60	22,68	29,22	29,22	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,20
<i>Methylphenidatum</i>	Medikinet 20 mg, tabl., 20 mg	43,20	45,36	55,25	55,25	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,20
<i>Methylphenidatum</i>	Medikinet 5 mg, tabl., 5 mg	10,80	11,34	15,53	15,20	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,53
<i>Methylphenidatum</i>	Medikinet CR 10 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 10 mg	32,94	34,59	41,13	30,41	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia	ryczałt	13,92
<i>Methylphenidatum</i>	Medikinet CR 20 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 20 mg	72,14	75,75	85,64	60,81	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia	ryczałt	28,03
<i>Methylphenidatum</i>	Medikinet CR 30 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 30 mg	79,92	83,92	96,46	91,22	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia	ryczałt	8,44

**Elvanse®**  
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD  
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań refundacyjnych	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Methylphenidatum</i>	Medikinet CR 40 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 40 mg	102,60	107,73	121,62	121,62	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia	ryczałt	4,27

Elvanse®  
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD  
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

### 10.3 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## Spis Tabel

Tabela 1. Podział zaburzeń hiperkinetycznych wg klasyfikacji ICD-10 ( <i>ICD-10</i> ).....	13
Tabela 2. Klasyfikacja ADHD wg ICD-11 ( <i>ICD-11 2018</i> ).....	14
Tabela 3. Kryteria diagnostyczne ADHD: objawy braku uwagi, nadpobudliwości i impulsywności wg kryteriów DSM-V ( <i>DSM-5 2017</i> ).....	18
Tabela 4. Kryteria diagnostyczne ADHD wg ICD-10 ( <i>Januszewska 2016</i> ).....	19
Tabela 5. Roczne koszty związane z opieką nad dziećmi z ADHD w USA ( <i>CHADD 2010</i> ).....	24
Tabela 6. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grupa Pacjentów z tytułu zaburzeń zachowania (P15) ( <i>NFZ 2017</i> ).....	25
Tabela 7. Preparaty stosowane w leczeniu chorych na ADHD ( <i>Felt 2014</i> ).....	28
Tabela 8. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej leczenia ADHD u dzieci i młodzieży.....	35
Tabela 9. [REDACTED].....	[REDACTED]
[REDACTED].....	38
Tabela 10. Opis ocenianej interwencji – Elvanse (lisdeksamfetamina dimezylanu).....	41
Tabela 11. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Elvanse. ...	50
Tabela 12. Kryteria PICOS.....	60
Tabela 13. Opis komparatora - <i>Strattera</i> <sup>®</sup> (atomoksetyna).....	64
Tabela 14. Leki refundowane w Polsce w leczeniu ADHD ( <i>MZ 26/10/2018</i> ).....	72

## Piśmiennictwo

- AAP 2011** American Academy of Pediatrics. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. Pediatrics Volume 128, Number 5, November 2011.  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- ADHD Institute 2017** ADHD Institute. Epidemiology. Date of preparation: January 2017.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://adhd-institute.com/burden-of-adhd/epidemiology/>  
Data ostatniego dostępu: 26.01.2018r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>  
Data ostatniego dostępu: 19.04.2018r.
- AOTMiT 45/2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 45/2018 z dnia 16 maja 2018 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacyna), we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.
- AOTMiT 46/2018** Rada Przejrzystości działająca przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2018 z dnia 7 maja 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Intuniv (guanfacyna) we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.
- Australian Guidelines 2009** The Royal Australasian College of Physicians. Australian Guidelines on Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). June 2009.  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- AWMSG 2013** All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation. Advice No: 2813 – October 2013  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- AWMSG 2013a** All Wales Medicines Strategy Group. AWMSG Secretariat Assessment Report. Lisdexamfetamine dimesylat (Elvanse®) Full submission. Reference numer: 188. September 2013  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- Banaschewski 2013** Banaschewski T, Soutull C, Lecendreux M, et al. Health-Related Quality of Life and Functional Outcomes from a Randomized, Controlled Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. CNS Drugs 2013
- BAP 2014** Bolea-Alamanac B, Nutt DJ, Adamou M, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: Update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology 1-25, 2014  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- Biederman 2007** Biederman J, Boellner SW, Childress A, et al. Lisdexamfetamine Dimesylate and Mixed Amphetamine Salts Extended-Release in Children with ADHD: A Double-Blind, Placebo-

- Controlled, Crossover Analog Classroom Study. BIOL PSYCHIATRY 2007;62:970–976
- Busner 2007** Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. Psychiatry (Edgmont). 2007 Jul;4(7):28-37.
- CADDRA 2011** Canadian ADHD Resource Alliance. Canadian ADHD Practice Guidelines (CAP-Guidelines) Third edition. 2011  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- CADTH 2009** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC Final Recommendation. Lisdexamfetamine dimesylate (Vyvanse – Shire Canada Inc.). 2009 CADTH.  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- CDC 2018** Centers for Disease Control and Prevention. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Dostęp on-line pod adresem:  
<https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/data.html>  
data ostatniego dostępu: 26.01.2018r.
- CHADD 2010** Children and Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Cost of ADHD. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.chadd.org/Understanding-ADHD/About-ADHD/Data-and-Statistics/Cost-of-ADHD.aspx>
- Chang 2014** Chang Z, Lichtenstein P, Halldner L, et al. Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. Journal of Child Psychology and Psychiatry 55:8 (2014), pp 878-885.
- Cherkasova 2012** Cherkasova M, Sulla EM, Dalena KL, et al. Developmental Course of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and its Predictors. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry, 22:1 February 2013.
- CHMP 2010** European Medicines Agency. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) Guidelines on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). London, 18 Decembet 2008. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/431734/2008
- ChPL Concerta 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Concerta z dnia 11.07.2018 r. Rejestr Produktów Leczniczych  
Dostęp on-line pod adresem:  
<http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19682>  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- ChPL Elvanse 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Elvanse. Ostatnia aktualizacja z 05.10.2018. Dostarczony przez Wnioskodawcę.
- ChPL Intuniv 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Intuniv 16/10/2017 Intuniv -EMEA/H/C/003759 - IAIN/0011 z dnia 30.11.2017r.  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- ChPL Medikinet 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Medikinet z dnia 08.08.2018. Rejestr Produktów Leczniczych.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/#results>  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018 r.
- ChPL Strattera 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego Strattera. Rejestr Produktów Leczniczych.

Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results>  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018

- COGNOSCO 2017** Cognosco Market Research. Schematy terapeutyczne leczenia ADHD u dzieci i młodzieży w Polsce stosowane przez lekarzy psychiatrów. Schematy terapeutyczne leczenia ADHD u dzieci i młodzieży w Polsce stosowane przez lekarzy neurologów. Raport z badania przygotowany dla firmy Shire. Listopad/ grudzień 2017
- Danckaerts 2010** Danckaerts M, Sonuga-Barke EJS, Banaschewski T, et al. The quality of life of children with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2010) 19:83-105.
- Dittmann 2013** Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate and Atomoxetine in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a Head-to-Head, Randomized, Double-Blind, Phase IIIb Study. *CNS Drugs* (2013) 27:1081–1092
- DSM-5 2017** ADHD Institute, adn educational platform developed and funded by Shire. Dostęp on-line pod adresem: <http://adhd-institute.com/assessment-diagnosis/diagnosis/dsm-5/>
- ENAA 2010** Kooij SJJ, Bejerot S, Blackwell A, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010, 10:67.
- FDA Adderall 2017** Food and Drug Administration. Adderall® Dextroamphetamine Saccharate, Amphetamine Aspartate, Dextroamphetamine Sulfate and Amphetamine Sulfate Tablets. January 2017.  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- FDA Focalin 2017** Food and Drug Administration. Focalin® dexmethylphenidate hydrochloride tablets. Prescribing information. January 2017  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- FDA Kapvay 2014** Food and Drug Administration Kapvay (clonidine hydrochloride) Prescribing Information 11/2014  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- Felt 2014** Felt B, Biermann B, Christner JG, et al. Diagnosis and Management of ADHD in Children. *Am Fam Physician*. 2014;90(7):456-464
- Fridman 2017** Fridman M, Banaschewski T, Sikirica V, et al. Factors associated with caregiver burden among pharmacotherapy-treated children/adolescents with ADHD in the Caregiver Perspective on Pediatric ADHD survey in Europe. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017;13 373–386
- GKV 2013** GKV-Spitzenverband. Reimbursement amount negotiations according to § 130b SGB V. Dostęp on-line pod adresem: [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen\\_nach\\_amnog/ebv\\_130b/wirkstoff\\_140033.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/ebv_130b/wirkstoff_140033.jsp)  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- Guy 1976** Guy W, editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976. Rockville,



MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare.

- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- ICD-10** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Tom I. Wydanie 2008.
- ICD-11 2018** ICD-11 for Moreortality and Morbidity Statistics (2018).  
Dostęp on-line pod adresem: [https://icd.who.int/ct11\\_2018/icd11\\_mms/en/release#/](https://icd.who.int/ct11_2018/icd11_mms/en/release#/)  
Data ostatniego dostępu: 28.06.2018
- IQWiG 2013** Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Reports – Commission No. A13-24. Lisdexamfetamine dimesylate –Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V. 29 August 2013.  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- Januszewska 2016** Januszewska E, Januszewski A. Nadpobudliwość psychoruchowa – kryteria diagnostyczne, przebieg i trudności na różnych etapach rozwoju. Rocznik Filozoficzny Ignatianum XXII/2(2016), s.28-51
- Kantorska-Janiec 2015** Kantorska-Janiec M, Rymaszewska J. Zaburzenia hiperkinetyczne (zespoły nadpobudliwości ruchowej; zaburzenie z deficytem uwagi i nadpobudliwością psychoruchową) str 587-588 W: Windak A, Chlabicz S, Mastalerz-Migas A. Medycyna Rodzinna. Podręcznik dla lekarzy i studentów. Termedia 2015.
- Kooij 2010** Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, Edvinsson D, Fayyad J, Foeken K, Fitzgerald M, Gaillac V, Ginsberg Y, Henry C, Krause J, Lensing MB, Manor I, Niederhofer H, Nunes-Filipe C, Ohlmeier MD, Oswald P, Pallanti S, Pehlivanidis A, Ramos-Quiroga JA, Rastam M, Ryffel-Rawak D, Stes S, Asherson P. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. BMC Psychiatry. 2010 Sep 3;10:67
- Lipowska 2011** Lipowska M. Dysleksja i ADHD współwystępujące zaburzenia rozwoju. Neuropsychologiczna analiza deficytów pamięci. Wydawnictwo Naukowe SCHOLAR. Warszawa 2011.
- Masahide 2016** Masahide U. Functional consequences of attention-deficit hyperactivity disorder on children and their families. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2016; 70: 303–317
- Miernik-Jaeschke 2012** Miernika-Jaeschke M, Namysłowska I. Zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) Medycyna Praktyczna 21.12.2012  
Dostęp on-line pod adresem:  
<https://pediatria.mp.pl/choroby/psychiatria/78868,zespol-nadpobudliwosci-psychoruchowej-adhd>  
Data ostatniego dostępu: 26.01.2018 r.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 26/10/2018** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refun-

dowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018.

- NCPE 2013** National Centre for Pharmacoeconomics. Lisdexamfetamine dimesylate (Tyvense®). <http://www.ncpe.ie/drugs/l/lisdexamfetamine-dimesylate-tyvense/>  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- Neurologia Praktyczna 2014** Neurologia Praktyczna. Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).  
Dostęp on-line pod adresem: <https://neurologia-praktyczna.pl/a2460/Zespol-nadpobudliwosci-psychoruchowej-z-deficytem-uwagi--ADHD-.html>  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- NFZ 2017** Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów) Dostęp on-line pod adresem: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>  
Data ostatniego dostępu: 15.06.2018r.
- NICE 2013** National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder in children and young people: lisdexamfetamine dimesylate. Evidence summary. 7 May 2013.  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE guidelines. 14 march 2018.
- NICE 2018a** National Institute for Health and Care Excellence. Medication for ADHD. NICE 2018  
Dostęp on-line pod adresem: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/attention-deficit-hyperactivity-disorder#path=view%3A/pathways/attention-deficit-hyperactivity-disorder/medication-for-adhd.xml&content=view-index>  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- Orylska 2011** Orylska A, Jagielska G. Diagnoza zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi u dzieci w wieku przedszkolnym. Psychiatr. Psychol. Klin. 2011, 11(2), p.115-119
- Pappas 2006** Pappas D. ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretation. Journal of Psychoeducational Assessment. 2006;24(2):172-178.
- PAR 2015** MHRA Regulating Medicines and Medical Devices. Public Assessment Report. Decentralised Procedure Elvanse 30mg, 50mg and 70mg capsules, hard Lisdexamfetamine dimesylate. UK/H/3326/001-03/DC.
- PBAC 2013** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Australian Government. Public Summary Document. Lisdexamfetamine. July 2013.  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- PBAC 2014** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document– July 2014 PBAC Meeting. LISDEXAMFETAMINE DIMESILATE, capsules, 30 mg, 50 mg & 70 mg, Vyvanse®, Shire Australia Pty Ltd  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/lisdexamfetamine-dimesilate-psd-07-2014>  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- PTP 2010** Polskie Towarzystwo Psychiatryczne. Namysłowska I, Wolańczyk T. Leczenie zespołu

- nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) i zaburzenia hiperkinetycznego. 2010-03-23.  
Dostęp on-line pod adresem:  
[http://psychiatria.org.pl/news,tekst,35,leczenie\\_zespolu\\_nadpobudliwosci\\_psychoruchowej\\_adhd\\_i\\_zaburzenia\\_hiperkinetycznego\\_](http://psychiatria.org.pl/news,tekst,35,leczenie_zespolu_nadpobudliwosci_psychoruchowej_adhd_i_zaburzenia_hiperkinetycznego_)  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- Sharma 2013** Sharma A, Couture J. A review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) *Annals of Pharmacotherapy* XX(X) 1-17, 2013
- SIGN 2009** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. A national clinical guideline. October 2009.  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- Sikirica 2015** Sikirica V, Flood E, Dietrich CN, et al. Unmet needs associated with attention-deficit/hyperactivity disorder in eight european countries as reported by caregivers and adolescents: results from qualitative research. *Patient* (2015) 8:269-281.
- SMC 2013** Scottish Medicines Consortium. Lisdexamfetamine dimesylate, 30mg, 50mg & 70mg capsules (Elvanse®) SMC No. (863/13) 13 May 2013  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- SMC 2015** Scottish Medicines Consortium. Lisdexamfetamine dimesylate, 30mg, 50mg & 70mg capsules (Elvanse Adult®) SMC No. (1079/15) 13 May 2013  
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018
- SSPCRS 2018** Feidhmeannacht na Seirbhíse Sláinte Health Service Executive. Tyvense.  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.sspcrs.ie/druglist/search/category/0>  
Data ostatniego dostępu: 09.07.2018r.
- Tarver 2014** Tarver J, Daley D, Sayal K. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) an updated review of the essential facts. *Child Care Health Dev.* 2014 Nov; 40(6):762-74
- Traver 2014** Traver J, Daley D, Sayal K. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) an updated review of the essential facts. *Child Care Health Dev.* 2014 Nov; 40(6): 762-74
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696
- Zawadzki 2009** Zawadzki B, Popiel A, Pragłowska E. Charakterystyka psychometryczna polskiej adaptacji kwestionariusza depresji BDI-II Aarona T. Becka. *Psychologia – Etologia – Genetyka*, tom 19, 2009, ISSN 1508-583X, s.71-95.
- Zimovetz 2016** Zimovetz EA, Beard SM, Hodgkins P, Bischof M, Mauskopf JA, Setyawan J. A Cost-Utility Analysis of Lisdexamfetamine Versus Atomoxetine in the Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Inadequate Response to Methylphenidate. *CNS Drugs.* 2016 Oct;30(10):985-96.