



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Adderall XR
(Amfetaminum/Dextroamfetaminum)
we wskazaniu: zespół ADHD

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.14.2020

Data ukończenia: 21 stycznia 2021 r.

Wykaz skrótów

AAFP	American Academy of Family Physicians
AAN	American Academy of Neurology
AAP	American Academy of Pediatrics
ADHD	Attention-Deficit Hyperactivity Disorder
ADRR	europańska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AdXR	Adderall XR
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	American Headache Society
AMA	amantadyna
APA	American Psychiatric Association
ATX	atomoksetyna
BAP	British Association for Psychopharmacology
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
BSP	bupiron
BUP	bupropion
CADDRA	Canadian ADHD Resource Alliance
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
CPS	Canadian Paediatric Society
DEX	deksamfetamina
EAN	European Academy of Neurology
EDX	ediwoksetyna
EEG	elektroencefalografia (ang. electroencephalography)
EFNA	European Federation of Neurological Association
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPA	European Psychiatric Association
ER, XR	przedłużone uwalnianie (ang. extended-release)
FAERS	FDA Adverse Events Reporting System
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FENS	Federation of European Neuroscience Societies
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GXR	guanfacyna
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
HTH DBRCT	podwójnie zaślepienie badania randomizowane typu head-to-head (ang. <i>head-to-head double-blind randomised controlled trial</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IR	natychmiastowe uwalnianie (ang. immediate-release)
IS	istotne statystycznie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDX	lisdeksamfetamina
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MAS	mieszane sole amfetaminy (ang. mixed amphetamine salts)

MAS XR	mieszane sole amfetaminy o przedłużonym uwalnianiu (ang. mixed amphetamine salts extended release)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MEM	memantyna
MOD	modafinil
MPH	metylfenidat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBT	trening zachowania (dziecka) dla rodziców (ang. Parent behaviour training)
PDL	pindolol
PLC	placebo
PTBM	trening zachowań (dzieci) dla rodziców (ang. parent training in behavior management)
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTP	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne
RACP	Royal Australasian College of Physicians
RBX	reboksetyna
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RR	ryzyko względne (ang. risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
rż	roku życia
SD	odchylenie standardowe
SLG	selegilina
SMD	standaryzowana różnica średnich (ang. standardized mean difference)
SR	przedłużone uwalnianie (ang. sustained-release)
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz.1398)
VEN	wenlafaksyna
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Liczebność populacji	9
4. Interwencja oceniana	10
4.1. Technologia oceniana	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	11
5. Opinie ekspertów klinicznych	12
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	19
8. Alternatywne technologie medyczne	21
9. Wskazanie dowodów naukowych	22
9.1. Opis metodyki	22
9.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	22
9.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
9.3.1. Wyniki analizy skuteczności	26
9.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
9.3.3. Wyniki opracowań wtórnych	31
9.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	33
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 37	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	37
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce	40
11. Kluczowe informacje i wnioski	42
12. Źródła	45
13. Załączniki	47
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	47
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania Adderall XR (Amphetaminum/Dextroamphetaminum) w analizowanym wskazaniu	53

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)</i>	27.07.2020 r.
<i>i znak pism zlecających</i>	PLD.45340.1241.2020.4.AD

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- Adderall XR (Amphetaminum/Dextroamphetaminum), kapsułki á 20 mg, 100 kapsułek, we wskazaniu: zespół ADHD, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2020 poz. 944, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357, z późn. zm.).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Adderall XR (Amphetaminum/Dextroamphetaminum), kapsułki á 20 mg, 100 kapsułek

Do finansowania we wskazaniach:

- zespół ADHD.
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 27.07.2020 r., znak PLD.45340.1241.2020.4.AD (data wpływu do AOTMiT: 27.07.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Adderall XR (Amphetaminum/Dextroamphetaminum), kapsułki á 20 mg, 100 kapsułek, we wskazaniu: zespół ADHD.

W dn. 29.10.2020 r. otrzymano pismo MZ z dn. 29.10.2020 r. (znak: PLD.45340.1241.2020.6.AD) zawierające informacje dotyczące liczebności populacji (pacjenci, którzy uzyskali zgodę na import i sfinansowanie danego produktu), kosztu za opakowanie produktu Adderall XR oraz listy produktów (z określeniem nazwy, postaci, dawki, wielkości opakowania) i ich ceny, które sprowadzane są w tym samym wskazaniu (bez szczegółów dotyczących liczby i wieku pacjentów, którzy uzyskali pozytywną decyzję) w roku 2019, będące odpowiedzią na pismo AOTMiT z dn. 06.10.2020 r. (znak: OT.4311.14.2020.BK.6).

3. Problem zdrowotny

Definicja i obraz kliniczny

Zaburzenia hiperkinetyczne, deficyty uwagi i zaburzenia aktywności z hiperaktywnością lub bez – głównymi objawami są wyraźnie nadmierna aktywność (niepokój ruchowy, wiercenie się, trudności z usiedzeniem na miejscu itd.) i wyraźne zaburzenia uwagi (łatwe rozpraszanie uwagi, brak wytrwałości, szybka zmiana zajęć, niezdolność do dłuższej koncentracji), a także impulsywność (brak samokontroli, nieprzewidywalne zachowania, brak cierpliwości, ciągle przerywanie wypowiedzi innym osobom, trudności w strukturyzacji zabaw i zadań poznawczych). Zaburzenia hiperkinetyczne występują w ciągu pierwszych pięciu lat życia. Dzieci hiperkinetyczne często wykazują dodatkowe specyficzne opóźnienie rozwoju ruchowego i rozwoju mowy.

Źródło: Raport nr OT.4311.17.2018

Klasyfikacja

Wg klasyfikacji ICD-10:

- F90 Zaburzenia hiperkinetyczne
 - F90.0 Zaburzenia aktywności i uwagi
Deficyt uwagi:
 - Zaburzenie z deficytem uwagi
 - Zaburzenie z deficytem uwagi i nadmierną aktywnością
 - Zespół z nadmierną aktywnością (zespół nadpobudliwości ruchowej)
 - F90.1 Hiperkinetyczne zaburzenie zachowania
ADHD (zaburzenie hiperkinetyczne z towarzyszącymi zaburzeniami zachowania)
 - F90.8 Inne zaburzenia hiperkinetyczne

F90.9 Zaburzenie hiperkinetyczne, nieokreślone

Źródło: Raport nr OT.4330.8.2019

Etiologia i patogeneza

Z etiologicznego punktu widzenia ADHD można klasyfikować jako zaburzenie o podłożu genetycznym i nabytym. W przypadku podłoża genetycznego powodem może być niedobór dopaminy i innych czynników idiopatycznych. Nabyta postać ADHD może mieć natomiast związek z czynnikami prenatalnymi, okołoporodowymi lub poporodowymi czynnikami etiologicznymi. Z klinicznego punktu widzenia zaburzenie składa się z dwóch kategorii objawów: nadpobudliwości psychoruchowej i zaburzeń koncentracji; obie wiążą się z niejednakową progresją, współistniejącymi zaburzeniami, płcią i różnymi postaciami niepełnosprawności funkcjonalnej. Szacuje się, że dziedziczność waha się 60–90%. Czynniki genetyczne mogą również wyjaśniać związek pomiędzy zespołem a współwystępującymi zaburzeniami, takimi jak zaburzenia zachowania, dysleksja i obniżony iloraz inteligencji. Zmiany w zakresie genów powodują nieprawidłowy rozwój sieci neuronalnej płatów czołowych, co prowadzi do zahamowania procesów koncentracji uwagi, zapamiętywania i zachowania.

Patogeneza nie jest jeszcze w pełni poznana. Przyjmuje się, że powstawaniu zespołu bierze udział ośrodkowe zaburzenie regulacji w obrębie układu limbicznego. Chociaż niektóre dzieci ujawniają w wywiadzie prenatalne, około- lub poporodowe czynniki ryzyka, często nie można zobiektywizować określonego uszkodzenia mózgowego. Założenie, że alergeny pokarmowe mogą wyzwać zaburzenie jest sporne. Starannie należy uwzględnić czynniki związane z otoczeniem (rodzina, szkoła), ponieważ między nimi a podstawowymi zaburzeniami hiperkinetycznymi zachodzi ściśle wzajemne oddziaływanie.

Źródło: Raport nr OT.4330.8.2019; Raport nr OT.4311.17.2018

Epidemiologia

Zespół hiperkinetyczny jest najczęściej występującym u dzieci zaburzeniem poznawczym, emocjonalnym i behawioralnym. Przyjmując kryteria diagnostyczne opierające się na DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), chorobowość na świecie szacuje się na 5-12%. Częściej chorują chłopcy, z częstością występowania w populacji ogólnej około 9,2% w porównaniu do ok. 2,9% dziewcząt. U dzieci w wieku przedszkolnym najczęściej obserwuje się połączenie wzmożonej ruchliwości z problemami z koncentracją uwagi, natomiast u młodzieży dominują te ostatnie.

Źródło: Raport nr OT.4330.8.2019

Rokowanie

Główne objawy – deficyt uwagi, nadmierna aktywność i impulsywność – cechują się dużą trwałością i mogą utrzymać się do wieku dorosłego. Rokowanie zależy w znacznej mierze od współpracy między terapeutą, dzieckiem, rodziną i szkołą.

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

Nieleczone ADHD niesie ze sobą duże ryzyko powikłań zdrowotnych, emocjonalnych i społecznych. Wśród nich należy wymienić: urazy (w wyniku nieprzemyślanych działań, bójek, wypadków), uzależnienia (papierosy, alkohol, narkotyki), skłonność do objadania się, skutkująca otyłością, zaburzenia snu, zaburzenia depresyjne i lękowe, większe ryzyko podejmowania działań autoagresywnych i prób samobójczych.

Źródło: Raport nr OT.4330.8.2019; Raport nr OT.4311.17.2018

Leczenie

Leczenie należy indywidualnie dostosować do potrzeb dziecka, rodziny i szkoły. Swoją skuteczność potwierdziły programy treningowe ukierunkowane behawioralnie w połączeniu z lekami psychotropowymi. Leki z wyboru to metylfenidat lub fenetylina. Stosuje się także leki przeciwdepresyjne neuroleptyki.

Źródło: Raport nr OT.4311.17.2018

3.1. Liczebność populacji

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniem zespołu ADHD. Oszacowania ekspertów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Liczebność populacji z analizowanymi wskazaniami oraz liczebność populacji, w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, na podstawie opinii eksperta

Ekspert	Dr hab. n. med. Barbara Remberk Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży
Wskazanie	Zespół ADHD
Obecna liczba chorych w Polsce	Okolo 250 000 dzieci Nieznana liczba dorosłych
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	15 000 Równocześnie u części chorych objawy łagodnieją z wiekiem
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Powinna być zastosowana u około 100 000 dzieci. W praktyce leczenie farmakologiczne jest stosowane rzadziej niż być powinno.
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Orientacyjne oszacowanie na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących świata oraz danych demograficznych kraju (Gaidamowicz i wsp. 2018)

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana

Tabela 2. Informacje dotyczące ocenianej technologii

Nazwa produktu, postać i dawka	Adderall XR, kapsułki á 20 mg, 100 kapsulek
Substancja czynna	Amphetaminum/Dextroamphetaminum
Zarejestrowane wskazania do stosowania	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD, ang. Attention Deficit Hyperactivity Disorder)
Wnioskowane wskazanie	zgodne z rejestracyjnym, tj. zespół ADHD
Droga podania	doustnie
Dawkowanie	<p><u>Dzieci</u> (6-12 lat): początkowa dawka wynosi 10 mg raz dziennie, przyjmowane rano. Dawka może być dostosowana, do maksymalnej dawki 30 mg na dobę.</p> <p><u>Młodzież</u> (13-17 lat): początkowa dawka wynosi 10 mg raz dziennie, przyjmowane rano. Dawka może być zwiększona do 20 mg na dobę.</p> <p><u>Dorośli</u>: 20 mg 1 raz na dobę przyjmowane rano.</p> <p>W przypadku ciężkiej niewydolności nerek u pacjentów pediatrycznych zalecana dawka to 5 mg 1 raz dziennie rano. Maksymalna dawka dla dzieci w wieku 6-12 lat z ciężką niewydolnością nerek to 20 mg 1 raz dziennie.</p> <p>W przypadku ciężkiej niewydolności nerek u pacjentów dorosłych: 15 mg 1 raz dziennie rano.</p>
Przeciwwskazania	Uczulenie na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; nadwrażliwość na substancje stymulujące; zaawansowana arterioskleroza; objawowa choroba serca; wysokie ciśnienie krwi; stany pobudzenia; jaskra, choroby oczu, nadczynność tarczycy; historia nadużywania narkotyków; przyjmowanie inhibitorów MAO (w ciągu ostatnich 14 dni); karmienie piersią (substancja czynna przenika do mleka)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Amfetaminy to niekatecholaminowe aminy sympatykomimetyczne o działaniu pobudzającym OUN. Sposób działania terapeutycznego w ADHD nie jest znany.
Podmiot odpowiedzialny	Shire US Inc. 300 Shire Way Lexington, MA 02421 USA
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	10.11.2001 r., FDA

Źródło: ulotka informacyjna leku Adderall XR,

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021303> (dostęp: 13.01.2020 r.)

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronach FDA¹ oraz drugs.com² obecnie na amerykańskim rynku dostępne są leki generyczne zawierające sole amfetaminy i dektroamfetaminy o przedłużonym uwalnianiu produkowane przez następujące firmy farmaceutyczne: Actavis Elizabeth (lek generyczny dostępny od 2012 r.), Ani Pharms Inc (od 2019 r.), Elite Labs Inc (od 2019 r.), Impax Labs (od 2016 r.), Mylan (od 2020 r.), Par Pharm Inc (od 2019 r.), Rhodes Pharms (od 2019 r.), Specgx Llc (od 2019 r.) oraz Sun Pharm Industries (od 2019 r.).

¹ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> (dostęp: 14.01.2021 r.)

² <https://www.drugs.com/availability/generic-adderall-xr.html#AB> (dostęp: 14.01.2021 r.)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Adderall XR nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

W 2018 r. oceniano zasadność wydawania zgód na refundację leku Intuniv (guanfacine hydrochloride), tabletki o przedłużonym uwalnianiu we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD), natomiast w 2019 r. oceniano wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, we wskazaniu: „zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6. roku życia, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych”.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące leków i produktów leczniczych w zbliżonych do analizowanego wskazaniach

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 34/2019 z dnia 13 maja 2019 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, (...), we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6. roku życia, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych, pod warunkiem pogłębienia mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii. (...)</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2019 z dnia 13 maja 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, (...), we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu niższego niż ceny innych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Rada Przejrzystości sugeruje pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Produkt leczniczy Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas, LDX), jest prolekiem, który po wchłonięciu z przewodu pokarmowego zostaje przekształcony w deksamfetaminę, która odpowiada za efekt farmakologiczny leku w postaci łagodzenia objawów zespołu hiperkinetycznego (ADHD). Zespół hiperkinetyczny (ADHD) jest obecnie najczęściej występującym u dzieci zaburzeniem poznawczym, emocjonalnym i behawioralnym, którego chorobowość na świecie szacuje się na 5-12% (u dorosłych około 4%). Należy jednak zwrócić uwagę na objawowy charakter rozpoznania oraz niezbyt ścisłe kryteria, co utrudnia precyzyjne oszacowanie populacji. Dodać również należy, że wybrany komparator (atomoksetyna, ATX) działa przez inne mechanizmy, nie wykazuje działania psychostymulującego i posiada odmienny profil ryzyka w zakresie działań niepożądanych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 45/2018 z dnia 16 maja 2018 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacine hydrochloride), tabletki o przedłużonym uwalnianiu (1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg) we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>, ADHD).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne oraz opinie ekspertów uzasadniają finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2018 z dnia 7 maja 2018 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Intuniv (guanfacyna) we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Rada zwraca uwagę, że omawiany lek w przedmiotowym wskazaniu jest stosowany w II lub III linii leczenia.</p> <p>Leki umożliwiające prawidłowy rozwój osobisty, społeczny oraz umożliwiające normatywną socjalizację dzieci i młodzieży powinny być finansowane ze środków NFZ. Dostęp do odpowiedniego leczenia stanowi profilaktykę poważniejszych zaburzeń psychicznych pojawiających się jako powikłanie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Właściwe, indywidualnie dobrane leczenie daje szansę na satysfakcjonujące funkcjonowanie i zapobiega wykluczeniu społecznemu.</p>

5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię jednego eksperta klinicznego.

Tabela 4. Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	Dr hab. n. med. Barbara Remberk Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>Oddziaływanie psychoterapeutyczne, psychoedukacyjne, środowiskowe – wskazane u wszystkich pacjentów; metylofenidat – lek pierwszego rzutu; atomoksetyna – lek kolejnego rzutu, w razie nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania leków takich jak metylofenidat lub Adderall; klonidyna – lek kolejnego rzutu, w razie nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania innych leków, do rozważenia jako lek pierwszego rzutu w przypadku konieczności równoczesnego leczenia ADHD i tików.</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Dostępna jest tylko jedna substancja (metylofenidat) spośród leków wymienianych jako leki pierwszego rzutu.</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Rejestracja i refundacja innych leków psychostymulujących</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Jest to lek powszechnie stosowany w wielu krajach. Występuje ryzyko nadużywania lub stosowania bez zaleceń lekarza. Generalnie jednak stosowanie leków psychostymulujących (takich jak Adderall) zmniejsza ryzyko nadużywania substancji psychoaktywnych.</i>
Możliwości nadużyć/ niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Występuje ryzyko nadużywania lub stosowania bez zaleceń lekarza. Generalnie jednak stosowanie leków psychostymulujących (takich jak Adderall) zmniejsza ryzyko nadużywania substancji psychoaktywnych.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Jest to jeden z leków pierwszego rzutu, zatem może zostać zastosowany u większości dzieci z ADHD</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Przeciwwskazaniem do stosowania leku Adderall są choroby kardiologiczne, współwystępowanie uzależnienia, tików lub zaburzeń psychotycznych.</i>
Przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	<i>Ponieważ należy do leków pierwszego rzutu w powszechnie występującym zaburzeniu, a jej stosowanie zmniejsza ryzyko trwających całe życie powikłań</i>

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 19.01.2021 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), <https://ptneuro.pl/>
 - Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP), <http://www.psychiatria.org.pl/>
- europejskie:
 - European Academy of Neurology (EAN), <https://www.ean.org/>
 - European Federation of Neurological Association (EFNA), <https://www.efna.net/>
 - European Psychiatric Association (EPA), <https://www.europsy.net/>
 - Federation of European Neuroscience Societies (FENS), <https://www.fens.org/>
- zagraniczne:
 - American Academy of Neurology (AAN), <https://www.aan.com/>
 - American Academy of Pediatrics (AAP), <https://www.aap.org/en-us/Pages/Default.aspx>
 - American Psychiatric Association (APA), <https://www.psychiatry.org/>
 - British Association for Psychopharmacology (BAP), <https://www.bap.org.uk/guidelines>
 - Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA), <https://www.caddra.ca/>
 - The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <http://www.nice.org.uk/guidance>
 - New Zealand Guidelines Group, <http://www.health.govt.nz/>

Wykorzystano słowa kluczowe: ADHD, *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*.

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

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

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

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>CADDRA 2020 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów</p>	<p>Złożone podejście (obejmujące interwencje psychospołeczne w połączeniu z lekami) do leczenia ADHD nie tylko łagodzi objawy, ale też poprawia ogólną jakość życia. Leki są istotną częścią leczenia, pomagają skupienie, samokontrolę, zmniejszają impulsywność/nadpobudliwość, umożliwiając tym samym skuteczniejsze stosowanie strategii psychospołecznych. Terapia psychospołeczna jest podejściem preferowanym (przed zastosowaniem leków) oraz jako pierwsza linia leczenia dla dzieci w wieku przedszkolnym. Interwencje psychospołeczne odgrywają szczególnie istotną rolę podczas kluczowych przemian życiowych, np. podczas przechodzenia z okresu dojrzewania do dorosłości. Ważne jest, aby do leczenia ADHD zastosować podejście skoncentrowane na pacjencie/rodzinie, biorąc pod uwagę indywidualne/rodzinne preferencje terapeutyczne. Interwencje psychologiczne w przypadku ADHD obejmują szereg podejść poznawczych i behawioralnych, w tym terapię poznawczo-behawioralną ADHD, interwencje behawioralne, szkolenie rodziców, treningu poznawczy i trening umiejętności społecznych.</p> <p>W przypadku wszystkich farmakologicznych metod leczenia, przed jego rozpoczęciem należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka. ADHD wiąże się z obniżonym funkcjonowaniem społecznym, edukacyjnym, zawodowym i samoopieki, a także wyższym odsetkiem przypadkowych obrażeń. Ciężar nieleczzonego ADHD obejmuje również czas i energię chorych i osób, które je wspierają, aby poradzić sobie z wyzwaniami związanymi z ADHD. Ważne jest, aby na początku leczenia jasno zidentyfikować wszystkie obszary upośledzenia z powodu ADHD i regularnie dokonywać ponownej oceny wpływu choroby. Ważne jest również systematyczne identyfikowanie innych potencjalnych przyczyn upośledzenia funkcjonowania pacjenta. Brak snu, złe odżywianie, brak rutyny, problemy psychospołeczne i współistniejące zaburzenia mogą wpływać na wynik i zawsze należy je brać pod uwagę podczas oceny stanu pacjenta i odpowiedzi klinicznej. Leczenie farmakologiczne powinno być ukierunkowane na objawy powodujące upośledzenie. Ocena kliniczna jest ważna, aby ustalić, czy objawy są spowodowane lub modulowane przez inne zaburzenie, zarówno przed rozpoczęciem, jak i podczas leczenia. Podobnie jak w przypadku każdego przewlekłego schorzenia, ważne jest, aby leczenie było kontynuowane. Dawki leku można zmniejszyć, czasowo odstawić lub całkowicie odstawić w następujących przypadkach: złagodzenie objawów ADHD, brak konieczności dalszego stosowania leku, występowanie nieakceptowalnych skutków ubocznych, brak odpowiedzi na leczenie. Jednak w niektórych przypadkach przyjmowanie leków jest ograniczane z powodów nieklinicznych, takich jak stygmatyzacja, brak możliwości finansowych lub brak dostępu do opieki medycznej.</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • długodziałające (XR, ER, SR) psychostymulanty (metylofenidat, amfetaminy); <p><u>Leczenie drugiej linii</u> – stosowane u pacjentów, którzy źle tolerują leczenie I linii, występują u nich znaczne skutki uboczne lub występują przeciwwskazania do stosowania psychostymulantów</p> <ul style="list-style-type: none"> • atomoksetyna, guanfacyna XR, krótko-/średnio działające (IR) psychostymulanty; <p><u>Leczenie trzeciej linii</u> – zwykle dotyczy przypadków opornych na leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> • bupropion, klonidyna, imipramina i modafinil. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>NICE 2018 aktualizacja 2019, 2020 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W terapii ADHD należy stosować złożone podejście łączące terapię nefarmakologiczną – wsparcie psychologiczne (terapia behawioralna, kognitywna, pomoc w szkole, wsparcie dla opiekunów), dietę, ćwiczenia fizyczne – z terapią farmakologiczną. Wszystkie propozycje należy konsultować z pacjentem oraz opiekunami (w przypadku nieletnich). • Dzieciom poniżej 5. roku życia (rż) nie należy przepisywać leków. • Dzieciom powyżej 5. rż należy przepisywać leki ty ko jeśli leczenie nefarmakologiczne nie przynosi poprawy. • Dorosłym należy przepisywać leki jeśli leczenie nefarmakologiczne nie przynosi poprawy. • Leki powinny być przepisywane jedynie przez lekarzy, po potwierdzeniu diagnozy i stwierdzeniu nieskuteczności terapii nefarmakologicznej, z uwzględnieniem dotychczasowej historii medycznej i bieżącego stanu zdrowia. • Dzieciom powyżej 5. rż należy zaproponować metylofenidat jako leczenie pierwszej linii, jeśli nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi można w zamian wprowadzić lisdeksamfetaminę lub dekstroamfetaminę. • Dzieciom powyżej 5. rż należy zaproponować atomoksetynę lub guanfacynę, jeśli nie tolerują lub nie odpowiadają na metylofenidat i lisdeksamfetaminę. • Dorosłym należy zaproponować metylofenidat lub lisdeksamfetaminę jako leczenie pierwszej linii. • Dorosłym należy zaproponować lisdeksamfetaminę (jeśli nie odpowiadają zadowalająco na metylofenidat), metylofenidat (jeśli nie odpowiadają zadowalająco na lisdeksamfetaminę) lub dekstroamfetaminę (jeśli odpowiadają na lisdeksamfetaminę, ale źle reagują na długotrwałe stosowanie). • Dorosłym należy zaproponować atomoksetynę, jeśli nie tolerują lub nie odpowiadają na metylofenidat i lisdeksamfetaminę. • Jeśli pacjent nie odpowiada na podstawowe leczenie, należy go skonsultować z lekarzem specjalizującym się w leczeniu ADHD. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>AAP 2019 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie występuje</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dla dzieci w wieku 4-6 lat pierwszą linią leczenia powinny być interwencje behawioralne i/lub oparte na dowodach trening zachowań (dzieci) dla rodziców (ang. <i>parent training in behavior management</i>, PTBM) (poziom dowodów naukowych: A, silna rekomendacja), jeśli interwencje behawioralne nie przynoszą znaczącej poprawy, można rozważyć metylofenidat (poziom dowodów naukowych: B, silna rekomendacja). • Dla dzieci i młodzieży w wieku 6-12 lat należy przepisać leki rekomendowane przez FDA (m.in. Adderall) wraz z PTBM i interwencjami behawioralnymi (dla dziecka, w rodzinie, w klasie) (poziom dowodów naukowych: A, silna rekomendacja).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Dla młodzieży w wieku 12-18 lat należy (za zgodą pacjenta) przepisać leki rekomendowane przez FDA (m.in. Adderall) wraz z PTBM i interwencjami behawioralnymi (dla dziecka, w rodzinie, w klasie) (poziom dowodów naukowych: A, silna rekomendacja). • Dawki leków powinny być precyzyjnie dobrane, tak aby osiągnąć maksymalne korzyści przy ograniczonych skutkach ubocznych (poziom dowodów naukowych: B, silna rekomendacja). • W przypadku stwierdzenia chorób współistniejących należy rozpocząć ich leczenie lub skonsultować się ze specjalistą w celu dobrania odpowiedniego postępowania (poziom dowodów naukowych: C, rekomendacja). <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p>A. interwencja: dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne, meta-analizy; diagnoza: niezależne złote standardy badania odpowiednich populacji;</p> <p>B. badania kliniczne lub badania diagnostyczne z niewielkimi ograniczeniami; spójne wyniki wielu badań obserwacyjnych;</p> <p>C. pojedyncze lub kilka badań obserwacyjnych lub wiele badań z niespójnymi wynikami lub istotnymi ograniczeniami;</p> <p>D. opinie ekspertów, opisy przypadków, wnioskowanie na podstawie dowodów wyższego poziomu;</p> <p>X. wyjątkowe sytuacje, kiedy badanie nie może zostać przeprowadzone i istnieje wyraźna przewaga korzyści lub szkody</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A. spójne z dowodami poziomu A;</p> <p>B. spójne z dowodami poziomu B lub ekstrapolacje z dowodów poziomu A;</p> <p>C. spójne z dowodami poziomu C lub ekstrapolacje z dowodów poziomu B lub C;</p> <p>D. spójne z dowodami poziomu D lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania dowolnego poziomu;</p> <p>X. brak wyraźnego poziomu dowodów, jak określono przez Centre for Evidence-Based Medicine. Ten poziom jest zarezerwowany dla interwencji, które są nieetyczne lub niemożliwe do przetestowania w sposób kontrolowany lub naukowy i dla których przewaga korzyści lub szkody jest przytłaczająca, co wyklucza rygorystyczne badanie.</p>
<p>CPS 2018 (Kanada) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Do niefarmakologicznych metod terapii ADHD należą: psychoedukacja, wspólne podejmowanie decyzji (lekarz – rodzice – dziecko), trening zachowania (dziecka) dla rodziców (PBT), zarządzanie klasą, codzienne raportowanie, interwencje rówieśnicze, trening umiejętności społecznych, trening umiejętności organizacyjnych, trening kognitywny, EEG-neurofeedback, dieta (suplementacja wolnych kwasów tłuszczowych, eliminacja sztucznych barwników), ćwiczenia fizyczne.</p> <p>Leczenie farmakologiczne (powyżej 6. roku życia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • stymulanty (metylofenidat – np. Concerta, Ritalin SR; amfetamina/dekstroamfetamina – np. Vyvanse (lisdeksamfetamina), Adderall XR (mieszane sole amfetaminy)) – zalecane w połączeniu z niefarmakologicznymi metodami terapii jako pierwsza linia leczenia (jeśli nie ma przeciwwskazań); • środki niestymulujące: atomoksetyna, guanfacyna. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>BAP 2014 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów</p>	<p><u>Konsensus dotyczący leczenia farmakologicznego:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stymulanty (metylofenidat, dekstroamfetamina – w tym Adderall) są pierwszą linią leczenia dla dorosłych z ADHD (A) 2. Atomoksetyna powinna być stosowana w pierwszej linii leczenia u osób ze skłonnościami do uzależnień (S) 3. Leki powinny być stosowane dopóki są klinicznie użyteczne (S) 4. Precyzyjne ustalenie dawki i obserwacja efektów ubocznych są konieczne, szczególnie podczas stosowania stymulantów (A) 5. Czasowe przerywanie terapii może być użyteczne w celu upewnienia się o konieczności stosowania leków (S) 6. Jednoczesne podawanie kilku substancji terapeutycznych jest stosunkowo częste w praktyce klinicznej w przypadkach opornych na leczenie jednym lekiem, aczkolwiek brakuje badań oceniających skuteczność takiego postępowania. (S) <p><u>Konsensus dotyczący leczenia ADHD u dzieci:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dzieci z ciężkim ADHD oraz umiarkowanym ADHD nieodpowiadające na terapię psychologiczną powinny być leczone farmakologicznie (A) 2. Leczeniem z wyboru dla dzieci z ciężkim ADHD lub umiarkowanym ADHD nieodpowiadających na terapię psychologiczną są leki psychostymulujące (metylofenidat, dekstroamfetamina – w tym Adderall) (A) 3. Atomoksetyna może być stosowana zamiast psychostymulantów, gdy istnieje ryzyko niewłaściwego ich stosowania przez dzieci lub dorosłych wspierających dziecko (S) 4. Wszystkie dzieci z ADHD powinny mieć dostęp do odpowiednich interwencji psychologicznych dla dzieci i rodziny. Te interwencje powinny być dostosowane do potrzeb dziecka i nie powinny zależeć od lokalnej dostępności do opieki medycznej (S) 5. Nauczyciele powinni otrzymać poparte dowodami naukowymi informacje na temat ADHD (S) 6. Przy planowaniu interwencji psychologicznej w ADHD należy wziąć pod uwagę preferencje pacjenta i rodziców (S)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>7. Należy dołożyć wszelkich starań, aby ułatwić przejście od okresu dojrzewania do dorosłości. Powinno ono obejmować edukację rodziców, dzieci i specjalistów zaangażowanych w opiekę nad tymi dziećmi oraz opracowanie odpowiednich usług i protokołów wspólnej opieki (S)</p> <p>8. Należy wdrożyć odpowiednie systemy i protokoły w celu umożliwienia wczesnego ponownego dostępu do opieki medycznej młodym ludziom, którzy przerwali leczenie we wczesnym wieku, ale nadal występują u nich objawy choroby i upośledzenie (S)</p> <p><u>Konsensus dotyczący leczenia ADHD u dorosłych:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie psychologiczne jest uzupełnieniem leczenia farmakologicznego (A) 2. Testowano wiele terapii, ale najwięcej dowodów dotyczy terapii korzystających z paradygmatu poznawczo-behawioralnego (A) <p><u>Konsensus dotyczący leczenia ADHD u dzieci z chorobami współistniejącymi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Choroby współistniejące są powszechne zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, i mogą determinować wyniki (D) 2. Kliniczna ocena ADHD musi obejmować dokładną ocenę innych zaburzeń (S) 3. Ekspresja ADHD i chorób współistniejących jest wysoce niejednorodna, dlatego postępowanie powinno być zindywidualizowane (C) <p><u>Poziom dowodów naukowych (relacje przyczynowe i leczenie):</u></p> <p><i>Ia. Dowody pochodzące z metaanalizy randomizowanych, kontrolowanych badań;</i></p> <p><i>Ib. Dowody pochodzące z co najmniej jednego randomizowanego, kontrolowanego badania;</i></p> <p><i>IIa. Dowody pochodzące z co najmniej jednego kontrolowanego badania bez randomizacji</i></p> <p><i>IIb. Dowody pochodzące z co najmniej jednego innego rodzaju quasi-eksperymentalnego badania</i></p> <p><i>III. Dowody pochodzące z nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji i badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>IV. Dowody pochodzące ze sprawozdań lub opinii komisji ekspertów i/lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów.</i></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych (badania obserwacyjne):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>I. Dowody pochodzące z dużych, reprezentatywnych prób populacji;</i> <i>II. Dowody pochodzące z małych, dobrze zaprojektowanych, ale niekoniecznie reprezentatywnych prób populacji;</i> <i>III. Dowody pochodzące z ankiet niereprezentatywnych, opisy przypadków;</i> <i>IV. Dowody pochodzące ze sprawozdań lub opinii komisji ekspertów i/lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów.</i> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> A. <i>Oparte bezpośrednio na dowodach kategorii I;</i> B. <i>Oparte bezpośrednio na dowodach kategorii II lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I;</i> C. <i>Oparte bezpośrednio na dowodach kategorii III lub ekstrapolowane z dowodów kategorii II;</i> D. <i>Oparte bezpośrednio na dowodach kategorii IV lub ekstrapolowane z dowodów kategorii III;</i> S. <i>Standard opieki klinicznej.</i>
<p>AAFP 2014 (USA) <u>Konflikt interesów:</u> nie występuje</p>	<p>Dzieci w wieku 4 lat lub starsze oraz młodzież z problemami ze skupieniem, łatwo rozpraszające się, nadpobudliwe, impulsywne, osiągające słabe wyniki w nauce oraz wykazujące problemy wychowawcze w domu lub szkole powinny zostać poddane diagnostyce ADHD. [C]</p> <p>Celem leczenia ADHD jest złagodzenie objawów, optymalizacja wydajności funkcjonalnej i usunięcie ograniczeń behawioralnych. Leczenie dzieci poniżej 6. roku życia należy rozpocząć od terapii behawioralnej. Leki można rozważyć, jeśli objawy są umiarkowane lub ciężkie i nie dają odpowiedzi na terapię behawioralną. Terapię należy rozpocząć od leków u dzieci w wieku 6 lat i starszych; terapia behawioralna jest również zalecana u starszych dzieci, szczególnie jeśli odpowiedź na lek jest za słaba lub wiąże się z działaniami niepożądanymi. [B]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Terapia behawioralna</u> zapewnia dodatkowe korzyści poza leczeniem farmakologicznym, szczególnie w odniesieniu do satysfakcji z leczenia rodziców, nauczycieli i dzieci o niższym statusie społeczno-ekonomicznym. Skuteczne terapie behawioralne obejmują szkolenie rodziców, zarządzanie klasą, interwencje rówieśnicze i kombinacje tych interwencji. Szkolenie rodziców w formie grupowej lub indywidualnej zapewnia edukację, zrozumienie ADHD, problemów behawioralnych i rozwoju dziecka. Szkolenie to pomaga im również stosować pozytywne strategie rodzicielskie (np. pochwały i nagrody za ukierunkowane zachowania) oraz ograniczać destrukcyjne zachowania dzieci (np. planowane ignorowanie zachowania i wykorzystywanie konsekwencji). Zarządzanie klasą koncentruje się m.in. na strategiach poprawy rutynowych zajęć i struktury lekcji. Interwencje rówieśnicze obejmują trening umiejętności społecznych i interakcje z udziałem dorosłych, mające na celu poprawę zachowań społecznych. 2. <u>Terapia farmakologiczna</u> – leki zmniejszają podstawowe objawy ADHD u większości dzieci. Leki psychostymulujące (np. metylofenidat [Ritalin], dextroamfetamina i mieszane sole amfetaminy, takie jak dekstroamfetamina/ amfetamina [Adderall]) są najbardziej skuteczną i bezpieczną opcją oraz stanowią pierwszy wybór w leczeniu ADHD w krajowych wytycznych i przeglądach [B]. Atomoksetyna (Strattera) i agoniści receptora alfa-2 (np. guanfacyna [Tenex], klonidyna [Catapres]) są również zalecane, aczkolwiek są mniej skuteczne niż psychostymulanty oraz posiadają ograniczone dowody naukowe. Rozpoczęcie terapii od leku drugiej linii jest związane z silnymi preferencjami rodziny dotyczącymi leku niestymulującego, obawami związanymi z niewłaściwym stosowaniem leku (choć niektóre długo działające stymulanty zmniejszają to

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>ryzyko) lub choroby współistniejące, które można leczyć jednym lekiem (np. lęk lub t ki). Inne leki stosowane w ADHD obejmują leki przeciwdepresyjne (np. bupropion [Wellbutrin], trazodon), atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. risperidon [Risperidal], aripiprazol [Abilify]) i stabilizatory nastroju (np. karbamazepina [Tegreto]). Nie są one zatwierdzone przez FDA do leczenia ADHD i są stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi, gdy psychostymulanty, atomoksetyna lub agoniści receptora alfa-2 są nieskuteczne lub w leczeniu chorób współistniejących.</p> <p>3. <u>Kontrola</u> u lekarza jest zalecana miesiąc po rozpoczęciu terapii. Na kontrolach należy ocenić wzrost, wagę, rytm pracy serca, ciśnienie krwi, objawy, nastrój oraz stopień przestrzegania zaleceń. Comiesięczne wizyty mogą być konieczne do czasu ustalenia odpowiedniej dawki i czasu podania leków. Po ustaleniu odpowiedniego postępowania kontrole powinny odbywać się raz na kwartał w ciągu pierwszego roku, później 2-3 razy w roku, w celu oceny kontroli objawów, przestrzegania zaleceń i obecności chorób współistniejących. Przerwy w stosowaniu leków nie są potrzebne, chyba że występują działania niepożądane.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> A – spójne, dobrej jakości dowody zorientowane na pacjenta; B – niespójne lub ograniczonej jakości dowody zorientowane na pacjenta; C – konsensus, dowody zorientowane na chorobę, dowody wynikające z praktyki, opinia eksperta, seria przypadków</p>
<p>PTP 2010 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Składowe kompleksowego leczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Psychoedukacja Podstawowym elementem kompleksowego leczenia, bez którego niemożliwa jest zarówno psychoterapia, jak i farmakoterapia, są edukacja i poradnictwo. (...) Psychoedukacja obejmuje rodziców, opiekunów, system szkolny i samo dziecko. (...) Elementy psychoterapii behawioralnej Praca z rodzicami w formie treningu rodzicielskiego lub interwencje behawioralne w rodzinie są metodami o udowodnionej skuteczności w leczeniu ADHD i zaburzenia hiperkinetycznego oraz opozycyjno-buntowniczych zaburzeń zachowania. (...) Terapia dziecka Udowodniona zaista skuteczność wakacyjnych programów terapeutycznych obejmujących trening umiejętności społecznych i radzenia sobie w różnych sytuacjach. Skuteczność podejść opartych na terapii indywidualnej dziecka jest ograniczona w odniesieniu do podstawowych deficytów dziecka, natomiast terapia indywidualna dziecka może być nieodzowna w przypadku współistniejących problemów, jak np. deficyty umiejętności społecznych, niska samoocena. Nie powinna ona być jednak prowadzona w sposób izolowany, bez wprowadzenia interwencji ukierunkowanych na rodzinę. Farmakoterapia Leczenie farmakologiczne jest metodą o udowodnionej skuteczności w terapii ADHD. Powinna ona być elementem kompleksowego leczenia. W przypadkach dzieci z ADHD bez diagnozy zaburzenia hiperkinetycznego i diagnoz współchorobowych będących powikłaniem zespołu nadpobudliwości, psychoedukacja, poradnictwo i elementy terapii behawioralnej (ewentualnie połączone z terapią dziecka) winny zawsze poprzedzać leczenie farmakologiczne. W przypadku dzieci z diagnozą zaburzenia hiperkinetycznego, z ciężkimi uporczywymi zaburzeniami funkcjonowania bądź z diagnozami dodatkowymi będącymi powikłaniami ADHD (np. zaburzenia zachowania, zespoły depresyjne) farmakoterapia powinna być wdrożona od początku leczenia. Farmakoterapia powinna być zawsze poprzedzona psychoedukacją, a w przebiegu dalszego leczenia dołącza się oddziaływania psychoterapeutyczne. <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>
<p>RACP 2009 (Australia) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> Osobom z ADHD oraz ich rodzinom i opiekunom należy zapewnić informacje i edukację na temat ADHD i jego skutków, a także zalet i wad potencjalnych strategii leczenia. (√) Terapię multimodalną zaleca się w leczeniu ADHD we wszystkich grupach wiekowych. Może to obejmować strategię zarządzania psychospołecznego, leki i interwencje edukacyjne. (√) Indywidualny plan postępowania powinien zostać opracowany we współpracy z pacjentem oraz jego rodzicami/opiekunami i nauczycielami. Należy wziąć pod uwagę specyficzne potrzeby i preferencje pacjenta, sytuację rodzinną, powiązane problemy psychospołeczne, trudności edukacyjne i choroby współistniejące. Należy również ocenić adekwatność planu dla pacjenta i jego rodziny, biorąc pod uwagę przystępność cenową, dostępność i akceptowalność. (√) Lekarze powinni zwracać uwagę na ryzyko depresji lub innych zaburzeń psychicznych u rodziców/ opiekunów dzieci lub młodzieży z ADHD. Rodzice/ opiekunowie mogą potrzebować skierowania w celu uzyskania wsparcia i leczenia. (√) Leczenie farmakologiczne <ul style="list-style-type: none"> Nie wszystkie osoby z ADHD będą wymagały leczenia farmakologicznego. (√) Leki należy stosować tylko wtedy, gdy objawy istotnie zaburzają funkcjonowanie w szkole, w domu oraz funkcje społeczne lub behawioralne, po dokładnym rozważeniu podejść nefarmakologicznych. Należy jasno określić cele przed rozpoczęciem próby leczenia farmakologicznego. (√) Leki nie powinny być stosowane jako leczenie pierwszej linii u dzieci w wieku przedszkolnym. (√) Pacjenci leczeni z powodu ADHD powinni być poddawani regularnej kontroli (co najmniej raz na 6 miesięcy), aby upewnić się, że strategie postępowania są odpowiednie i skuteczne. (√)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ stymulanty (metylofenidat – MPH; dekstroamfetamina – DEX; mieszane sole amfetaminy – MAS) – zwykle jako pierwsza linia leczenia (A) ○ leki nie stymulujące (atomoksetyna) – zwykle jako kolejna linia leczenia (B) ○ inne leki [klonidyna (D), modafinil (C), selegilina (D), guanfacyna (C), plastry nikotynowe (D), bupropion (D), risperidon (D)] • Inne terapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Diety eliminacyjne i restrykcyjne nie są zalecane jako ogólne leczenie osób z ADHD (D). Część dzieci może być wrażliwa na określone pokarmy lub dodatki do żywności i może odnieść korzyść ze starannej diety wykluczającej. Ocena wrażliwości pokarmowej i wprowadzenie specjalnej diety powinno odbywać się pod opieką i nadzorem lekarza specjalisty oraz akredytowanego dietetyka. (√) ○ Leczenie alternatywne (w tym suplementy kwasów tłuszczowych (D), biofeedback (D), homeopatia (D) lub zajęcia integracji sensorycznej (D)) nie jest obecnie zalecane jako leczenie osób z ADHD. <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u></p> <p>A. <i>Poziom dowodów pozwala na zastosowanie w praktyce;</i></p> <p>B. <i>Poziom dowodów pozwala na zastosowanie w praktyce w większości przypadków;</i></p> <p>C. <i>Poziom dowodów stanowi wsparcie dla zaleceń, ale należy je stosować ostrożnie;</i></p> <p>D. <i>Poziom dowodów jest niski, należy rozważyć stosowanie w praktyce;</i></p> <p>√ <i>Zalecenie zgodne z najlepszą praktyką, oparte na doświadczeniu klinicznym i opinii ekspertów, ale nie ma wystarczających dowodów na jego poparcie.</i></p>

AAFP – American Academy of Family Physicians; **AAP** – American Academy of Pediatrics; **ADHD** – Attention-Deficit Hyperactivity Disorder; **BAP** – British Association for Psychopharmacology; **CADDRA** – Canadian ADHD Resource Alliance; **CPS** – Canadian Paediatric Society; **DEX** – dekstroamfetamina; **EEG** – elektroencefalografia (ang. *electroencephalography*); **ER, XR** – *extended-release*; **FDA** – Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*); **IR** – *immediate-release*; **MAS** – mieszane sole amfetaminy (ang. *mixed amphetamine salts*); **MPH** – metylofenidat; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **PBT** – trening zachowania (dziecka) dla rodziców (ang. *parent behaviour training*); **PTBM** – trening zachowań (dzieci) dla rodziców (ang. *parent training in behavior management*); **PTP** – Polskie Towarzystwo Psychiatryczne; **RACP** – Royal Australasian College of Physicians; **rż** – roku życia; **SR** – *sustained-release*

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Adderall XR (Amphetaminum/ Dextroamphetaminum), tabletki, we wskazaniu: zespół ADHD, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.01.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Adderall XR, mixed amphetamine salts, amphetamine, amfetamine.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie negatywne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianego produktu oraz cztery (trzy pozytywne i jedną negatywną) rekomendacje dotyczące finansowania produktów leczniczych zawierających lisdeksamfetaminę (prolek uwalniający deksamfetaminę). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Adderall XR

Organizacja, rok	Wynik rekomendacji	Uwagi
Sole amfetaminy		
CADTH 2008 (Kanada)	Negatywna	Zaktualizowana rekomendacja związana z rozszerzeniem wskazania na populację młodzieży i dorosłych z ADHD. Utrzymano negatywną rekomendację z roku 2004. 1. Nie ma wystarczających dowodów na wyższą kliniczną skuteczność leku Adderall XR nad tańszymi formułacjami innych stymulantów takich jak metylofenidat lub deksamfetamina. 2. Mimo, że stosowanie leku Adderall XR poprawiło niektóre parametry kliniczne u dzieci, młodzieży i dorosłych w porównaniu do placebo w badaniach o krótkim czasie obserwacji (<4 tygodni), nie ma randomizowanych badań z długim czasem obserwacji, w których wykazano by wpływ leku na poprawę jakości życia, wyniki w nauce i zachowanie. 3. Adderall XR nie jest kosztowo efektywny, jeśli jest stosowany jako I linia leczenia. (...) Brakuje badań w grupie pacjentów, dla których byłaby to kolejna linia leczenia.
CADTH 2004 (Kanada)	Negatywna	Rekomendacja dotyczy zastosowania leku Adderall XR w populacji pediatrycznej z ADHD. 1. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących mieszanki soli amfetaminy w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu z innymi dostępnymi w Kanadzie stymulantami (np. formułacji metylofenidatu lub deksamfetaminy o normalnym lub przedłużonym uwalnianiu). W związku z tym nie można porównać ich względnej skuteczności. 2. Nie ma dowodów z badań z aktywnym komparatorem, które wskazywałyby, że stosowanie mieszanki soli amfetaminy w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu jest lepsze niż w przypadku innych stymulantów. 3. Koszt mieszanki soli amfetaminy w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu jest wyższy niż koszt komparatorów. 4. Stosowanie kapsułek mieszanki soli amfetaminy o przedłużonym uwalnianiu nie jest kosztowo efektywne.

Organizacja, rok	Wynik rekomendacji	Uwagi
Lisdeksamfetamina		
PBAC 2020, 2019, 2014, 2013 (Australia)	Pozytywna	Komisja zaleca utrzymanie refundacji lisdeksamfetaminy u dzieci oraz o włączenie refundacji w populacji dorosłych, ze względu na potrzebę skutecznych terapii dla tej grupy pacjentów i uznano za właściwe zapewnienie równego dostępu do leczenia niezależnie od wieku rozpoznania.
G-BA 2019 (Niemcy)	Pozytywna	U dorosłych (≥ 18 r.ż.), można zastosować dimesylan lisdeksamfetaminy, mimo że nie udowodniono dodatkowych korzyści względem komparatorów. Koszty terapii dimesyланem lisdeksamfetaminy i komparatorów są porównywalne.
G-BA 2013 (Niemcy)	Pozytywna	Uznano, że u dzieci (≥ 6 r.ż., < 18 r.ż.), u których stosowanie metylofenidatu nie było skuteczne, można zastosować dimesylan lisdeksamfetaminy. Koszty terapii dimesyланem lisdeksamfetaminy i komparatorów są porównywalne.
CADTH 2009 (Kanada)	Negatywna	Nie ma wystarczających dowodów na to, że lisdeksamfetamina zapewnia korzyści terapeutyczne w porównaniu z tańszymi alternatywami.

8. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu Adderall XR we wskazaniu zespół ADHD.

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów, dotychczasowych ocen Agencji, informacji otrzymanych z MZ oraz Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, których przegląd znajduje się w rozdziale 6. niniejszego opracowania, alternatywnymi technologiami w analizowanym wskazaniu mogą być: metylofenidat lub inne postacie amfetaminy (lisdeksamfetamina, deksamfetamina). Jeśli występują przeciwwskazania do ich stosowania można jako farmakoterapię pierwszej linii wykorzystać leki stosowane zwykle w kolejnych liniach (kiedy odpowiedź na leczenie pierwszej linii jest niezadowolająca), takie jak: atomoksetyna, guanfacyna, bupropion, klonidyna, imipramina i modafinil.

Jako alternatywne technologie medyczne mające zastosowanie w zespole ADHD, dr hab. n. med. Barbara Remberk wskazuje na produkty lecznicze takie jak: metylofenidat, atomoksetyna i klonidyna.

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

Zgodnie z informacją przesłaną przez MZ w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu sprowadzane są: Intuniv, Elvanse, Modafinil (modafinilum) oraz Daytrana (metylofenidat w postaci plastrów).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, spośród wymienionych powyżej substancji czynnych, refundowane są produkty lecznicze zawierające metylofenidat (wskazanie refundacyjne: zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6. roku życia) oraz atomoksetynę (wskazanie refundacyjne: nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette'a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6. roku życia oraz u młodzieży). Na podstawie wskazań refundacyjnych można przyjąć, że pierwszą linię refundowanego leczenia stanowi metylofenidat, następnie w przypadku niepowodzenia terapii stosowana jest atomoksetyna.

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

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

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego produktu leczniczego przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dn. 04.12.2020 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	dzieci i dorośli z zespołem ADHD	dzieci i dorośli z zespołem ADHD jako chorobą współistniejącą
Interwencja	mieszane sole amfetaminy (ang. mixed amphetamine salts, MAS) o przedłużonym uwalnianiu w dawce 20 mg raz dziennie	- mieszane sole amfetaminy o natychmiastowym uwalnianiu
Komparatory	nie ograniczono	-
Punkty końcowe	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/ metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • serie przypadków i opisy przypadków 	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje pełnotekstowe • publikacje w języku polskim lub angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych • publikacje w językach innych niż polski i angielski

9.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Do przeglądu systematycznego włączono 3 badania pierwotne z randomizacją, z czego w dwóch badaniach (Biederman 2002, McCracken 2003) oceniano skuteczność leku Adderall XR (AdXR) w porównaniu do placebo u dzieci ze zdiagnozowanym ADHD, natomiast w jednym badaniu (Weisler 2003) technologię wnioskowaną w analizowanym wskazaniu oceniano w populacji dorosłych. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej Adderallu XR.

W związku z nieodnalezieniem badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranymi komparatorami (rozdz.8), do analizy dodatkowo włączono 3 opracowania wtórne przedstawiające wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w przebiegu ADHD: metaanalizę Padiilha 2018, przegląd systematyczny Punja 2016 oraz porównanie pośrednie Lasser 2010 (patrz rozdz. 9.3.3.).

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Biederman 2002 <u>Źródło finansowania:</u> Shire Pharmaceutical Development Inc, Rockville, Maryland</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe badanie kliniczne (47 ośrodków w USA); - czteroramienne; - randomizowane (w stosunku 2:2:2:3 do jednej z 4 grup: Adderall XR 10 mg/d, 20 mg/d, 30 mg/d lub PLC); - w grupach równoległych; - hipoteza: superiority; - podwójnie zaślepione; - okres obserwacji: 4 tygodnie (1 tydzień – faza wash-out (przerwanie dotychczasowego leczenia, przyjmowanie PLC), kolejne 3 tygodnie – interwencja zgodnie z przydziałem do grupy); - interwencje: Adderall XR (w publikacji określony jako SLI381) 30 mg/d Adderall XR 20 mg/d Adderall XR 10 mg/d PLC - zastosowano schemat zwiększania dawki – w grupach Adderall XR w pierwszym tygodniu wszystkie dzieci otrzymywały 10 mg/d, w drugim tygodniu dzieci z grup 20 i 30 mg/d otrzymywały 20 mg/d, w trzecim tygodniu dzieci z grupy 30 mg/d otrzymywały 30 mg/d 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 6 do 12 lat; - pierwotna diagnoza ADHD z podtypami*: hiperaktywno-impulsywnym lub mieszanym, na podstawie kryteriów Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition¹ oraz NIMH DISC 4.02 podczas pierwszej wizyty; - przebywanie w środowisku szkolnym, gdzie ten sam nauczyciel mógł ocenić zachowanie rano i po południu; - w wywiadzie wcześniejsze skuteczne leczenie psychostymulantami lub brak leczenia <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci w edukacji szkolnej; - niezdolność do zrozumienia lub postępowania zgodnie z instrukcjami podanymi w protokole badania; - dzieci niereagujące na stymulanty; - współistniejące choroby psychiatryczne (psychoza, choroba afektywna dwubiegunowa, zaburzenia rozwojowe, ciężkie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, ciężka depresja, ciężkie zaburzenia lękowe); - dzieci z historią napadów drgawkowych (z wyłączeniem napadów gorączkowych), t ków, zespołu Tourette'a w rodzinie; - nietolerancja lub uczulenie na Adderall; - przyjmowanie klonidyny, leków przeciwdrgawkowych, pemoliny (w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania), leków wpływających na ciśnienie krwi lub tętno, steroidów, leków wpływających na OUN lub sprawność (np. uspokajające leki przeciwhistaminowe i sympatykomimetyki zmniejszające przekrwienie, stosowane doustnie i miejscowo); - współistniejąca przewlekła lub ostra choroba lub stan, który może wpłynąć na wynik lub zwiększyć ryzyko dla uczestnika; - podejrzenie uzależnienia w historii lub mieszkanie z osobą uzależnioną. <p><u>Liczba pacjentów (N=584):</u> Adderall XR 30 mg: 124 Adderall XR 20 mg: 121 Adderall XR 10 mg: 129 PLC: 210</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena objawów choroby dokonywana przez nauczyciela wg skali CGIS-T <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena objawów choroby dokonywana przez rodzica wg skali CGIS-P • ocena stopnia poprawy w trakcie leczenia dokonywana przez badacza (wg skali CGI) oraz przez rodzica (PGA) • profil bezpieczeństwa (rejestracja zdarzeń niepożądanych poprzez wywiad z badaczem od momentu wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu (zgodnie z terminologią COSTART⁴))
<p>McCracken 2003 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - randomizowane, - podwójnie zaślepione - badanie typu cross-over - interwencje: Adderall XR 30 mg/d Adderall XR 20 mg/d Adderall XR 10 mg/d Adderall 10 mg PLC <p>Badanie prowadzono w środowisku klasy szkolnej – co tydzień w ciągu 12 godzin w półtoragodzinnych odstępach dokonywano oceny skuteczności i bezpieczeństwa</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 6-12 lat - diagnoza ADHD zgodnie z DSM-IV¹ - brak objawów upośledzenia umysłowego - w wywiadzie wcześniejsze skuteczne leczenie psychostymulantami lub brak leczenia <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - współistniejące zaburzenia psychiczne obejmujące: psychodzy, zaburzenia rozwojowe, zaburzenie afektywne dwubiegunowe - ciężkie zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne, depresyjne lub lękowe (ciężkie zdefiniowane jako jakiegokolwiek współistniejące zaburzenie, wymagające jednoczesnego leczenia dowolnego typu) - klinicznie istotny stan medyczny (np. padaczka, nadciśnienie, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych) 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena zachowania i zdolności skupienia uwagi wg skali Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham (SKAMP) • Dodatkowo oceniano możliwości skupienia się na powierzonym zadaniu w celu jego pomyślnego ukończenia z wykorzystaniem Permanent Product Measure of Performance (PERMP),

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Na początku każdego z 5 tygodni pacjenci byli losowo przydzielani do jednej z grup</p>	<ul style="list-style-type: none"> - potrzeba stałego przyjmowania leków - nietolerancja środków psychostymulujących - brak odpowiedzi na leczenie Adderallem w wywiadzie - występowanie t ków w wywiadzie. <p><u>Liczba pacjentów: N=51 (poddanych randomizacji n=49)</u> M / K: 44 / 7 Śr. wiek: 9,5 ± 1,9 roku Śr. czas leczenia psychostymulantami: 1,7 ± 1,7 roku Rodzaj wcześniejszego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wyłącznie amfetamina n=17 - Wyłącznie metylfenidat n=30 - Brak wcześniejszego leczenia n=4 <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adderall XR 30 mg: n=49 - Adderall XR 20 mg: n=50 - Adderall XR 10 mg: n=48 - Adderall 10 mg: n=48 <p>PLC: n=49</p>	<p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena zachowania przez rodzica z wykorzystaniem Parent Global Assessment • Ocena bezpieczeństwa dokonywana przez rodzica (Side Effect Rating Scale specific to stimulant treatment), nauczyciela (Teacher Side Effect Rating Scale) i badacza
<p>Weisler 2006 <u>Źródło finansowania:</u> Shire Pharmaceuticals Inc</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodowe badanie kliniczne - randomizowane - podwójnie zaślepienie; - w grupach równoległych; - okres obserwacji: 4 tygodnie - interwencje: MAS XR 20 mg/d MAS XR 40 mg/d MAS XR 60 mg/d PLC - zastosowano schemat zwiększania dawki <p>przed rozpoczęciem badania prowadzono screening wśród potencjalnych uczestników badania, następnie następowala tygodniowa faza washout, po której dokonano randomizacji</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek > 18 lat - diagnoza ADHD postawiona w wyniku badania psychiatrycznego z wykorzystaniem kryteriów DSM-IV-TR - dobry stan fizyczny, prawidłowe parametry życiowe, prawidłowy wynik 12-odprowadzeniowego EKG <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niezdolność stosowania się do instrukcji badania lub iloraz inteligencji <80 (na podst. Kaufman Brief Intelligence Test) - współistniejące zaburzenia psychiczne obejmujące: psychozy, chorobę afektywną dwubiegunową, zaburzenia rozwojowe, ciężkie zaburzenie obsesyjno-kompulsywne, depresyjne lub lękowe - pozytywny wyn k badania na obecność narkotyków lub uzależnienie w wywiadzie (lub mieszkanie z osobą uzależnioną) - jaskra; - nadczynność tarczycy; - padaczka, - tiki lub zespół Tourette'a; - ciąża lub laktacja - przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych, klonidyny, guanfacyny, systemowych GKS, leków wpływających na ciśnienie krwi, pracę serca lub ośrodkowy układ nerwowy, pemoliny lub badanych leków w ciągu 30 dni przed pierwszą wizytą <p><u>Liczba pacjentów</u> Screening: n=339 Washout: n=259 Poddanych randomizacji: n=255** ITT: n=248***.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adderall XR 20 mg: n=64 - Adderall XR 40 mg: n=64 - Adderall XR 60 mg: n=60 <p>PLC: n=60</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena skuteczności wg ADHD Rating Scale <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas działania MAS XR wg Conners' Adult ADHD Rating Scale-Short Version-Self-Report (CAARS-S-S) • Poprawa stanu pacjenta wg skal Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S), -Improvement (CGI-I), -Efficacy (CGI-E)
<p>*mimo, że zgodnie z protokołem uczestnicy powinni mieć jeden z dwóch wymienionych podtypów ADHD, do badania włączono 12 dzieci z podtypem zaburzeń koncentracji oraz włączono je do analizy, ponieważ reprezentowały jedynie 2% populacji włączonej do randomizacji i zostały przydzielone do wszystkich grup</p>			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>** randomizacji nie poddano 4 pacjentów, którzy naruszyli protokół badania</p> <p>*** populacja ITT – pacjenci, u których w prawidłowy sposób uzyskano co najmniej jeden wynik w skali ADHD-RS po rozpoczęciu badania (post-baseline)</p> <p>¹ <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)</i> – ustandaryzowana klasyfikacja diagnostyki zaburzeń zdrowia psychicznego u dzieci i dorosłych, opracowana przez American Psychiatric Association</p> <p>² <i>NIMH DISC4.0 – National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule for Children Version 4.0</i> – usystematyzowany wywiad diagnostyczny, zaprojektowany do oceny ponad 30 zaburzeń psychicznych występujących wśród dzieci i młodzieży</p> <p>³ COSTART (ang. <i>Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms</i>) słownik terminów używanych do opisywania reakcji niepożądanych w badaniach klinicznych stworzony przez FDA</p>			

ADHD – (ang. attention-deficit/hyperactivity disorder) zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi; **EKG** – elektrokardiogram; **ITT** – intention-to-treat; **MAS XR** – sole amfetaminy o przedłużonym uwalnianiu; **PLC** – placebo

Definicje wybranych punktów końcowych

CGIS (ang. *Conners Global Index Scale*) – kwestionariusz Conners służący do diagnozy ADHD przeznaczony do wypełnienia przez nauczycieli (**CGIS-T**) oraz rodziców (**CGIS-P**). Pozwala na punktową ocenę objawów związanych z ADHD (m.in. impulsywność, niespokojne zachowanie, labilność emocjonalną) – im wyższy wynik tym większe nasilenie objawów choroby.¹

CAARS-S-S (ang. *Conners' Adult ADHD Rating Scale-Short Version-Self-Report*) – kwestionariusz samooceny Conners służący do oceny objawów ADHD u dorosłych. Składa się z 12 pozycji, z których każda oceniana jest w 4-stopniowej skali od 0 (wcale, nigdy) do 3 (bardzo, często) – im wyższy wynik tym większe nasilenie objawów choroby.¹

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

CGI-S (ang. *Clinical Global Impression – Severity*) – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego służąca do oceny stopnia nasilenia choroby. Stopień ten ocenia się za pomocą 7-punktowej skali, gdzie 1 oznacza prawidłowe funkcjonowanie/brak choroby, natomiast 7 wyjątkowo duży stopień nasilenia choroby. Im niższy wynik tym lepszy stan chorego. Za najmniejszą istotną klinicznie poprawę wyniku na skali CGI-S uznaje się zmianę o 3 punkty.

CGI-E (ang. *Clinical Global Impression – Efficacy Index*) – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego składająca się z dwóch kategorii: skuteczności leczenia oraz profilu bezpieczeństwa. Każda z ocen dokonywana jest w 4-stopniowej skali, w której określa się efekt terapeutyczny („ogromna poprawa”, „znacząca poprawa”, „nieznaczna poprawa”, „niezmieniony stan lub pogorszenie”) oraz stopień nasilenia działań niepożądanych („brak wpływu na chorego”, „nieznaczny wpływ na funkcjonowanie chorego”, „znaczący wpływ na funkcjonowanie chorego”, „działania niepożądane przewyższają korzyści terapeutyczne”). W skali tej nie stosuje się oceny punktowej, a jedynie przypisuje stan pacjenta do danej kategorii.

SKAMP (ang. *Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, Pelham*) – narzędzie służące do oceny objawów ADHD. Obejmuje kilka domen, w tym domenę oceniającą zachowanie (**SKAMP-D**, ang. *deportment*) oraz zdolność do skupienia uwagi (**SKAMP-A**, ang. *attention*). Ogółem, skala SKAMP obejmuje 13 elementów, natomiast podskale SKAMP-D oraz SKAMP-A obejmują 4 wybrane elementy. Oceny dokonuje się przypisując wartość punktową każdemu z ocenianych elementów w 7-stopniowej skali, gdzie 0 oznacza normalne zachowanie (brak upośledzenia), natomiast 6 – najwyższe upośledzenie.

PERMP (ang. *Permanent Product Measure of Performance*) – specyficzny test zadaniowy obejmujący 400 zadań matematycznych, zebranych na 5 stronach (po 80 na każdej), który badane dziecko wykonuje w ciągu 10 minut, mając za zadanie rozwiązać jak najwięcej problemów. Ocenę przedstawia się w postaci dwóch wyników: PERMP-A określającą liczbę problemów, dla których została podjęta próba ich rozwiązania, oraz PERMP-C określającą liczbę zdań rozwiązanych poprawnie.

ADHD-RS-IV (ang. *ADHD Rating Scale-IV*) – służy do oceny aktualnych objawów choroby. Ocena wykonywana jest przez rodzica (lub opiekuna prawnego) lub nauczyciela. Składa się z 18 pytań służących do oceny zachowania dziecka w 4-stopniowej skali Likerta, gdzie 0 oznacza brak objawów, natomiast 3 oznacza ciężkie nasilenie. Całkowity wynik jest sumą wyniku wszystkich 18 pytań, przyjmuje całkowity wynik od 0 do 54. Wyróżnia

¹ Nie odnaleziono informacji na temat najmniejszej istotnej klinicznie różnicy w wyniku

się dwie podskale: oceniającą nieuwagę (ang. *inattention*) i nadpobudliwość-impulsywność (ang. *hyperactivity-impulsivity*). Zmniejszenie wyniku oznacza poprawę. Za odpowiedź istotną klinicznie uznaje się zmniejszenie łącznego wyniku ADHD-RS-IV o $\geq 30\%$ względem wartości początkowej.

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

9.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.3.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki wyłącznie dla dawki 20 mg/dobę, gdyż zlecenie dotyczy leku Adderall XR w dawce 20 mg, który zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, należy stosować raz dziennie, w związku z czym nie ma możliwości innego dawkowania wnioskowanego leku.

Biederman 2002

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była różnica między oceną na końcu a na początku badania uśrednionych wyników CGIS-T łącznie porannych i popołudniowych.

Wykres 1. Uśrednione wyniki CGIS-T z początku i końca badania oraz różnica między nimi

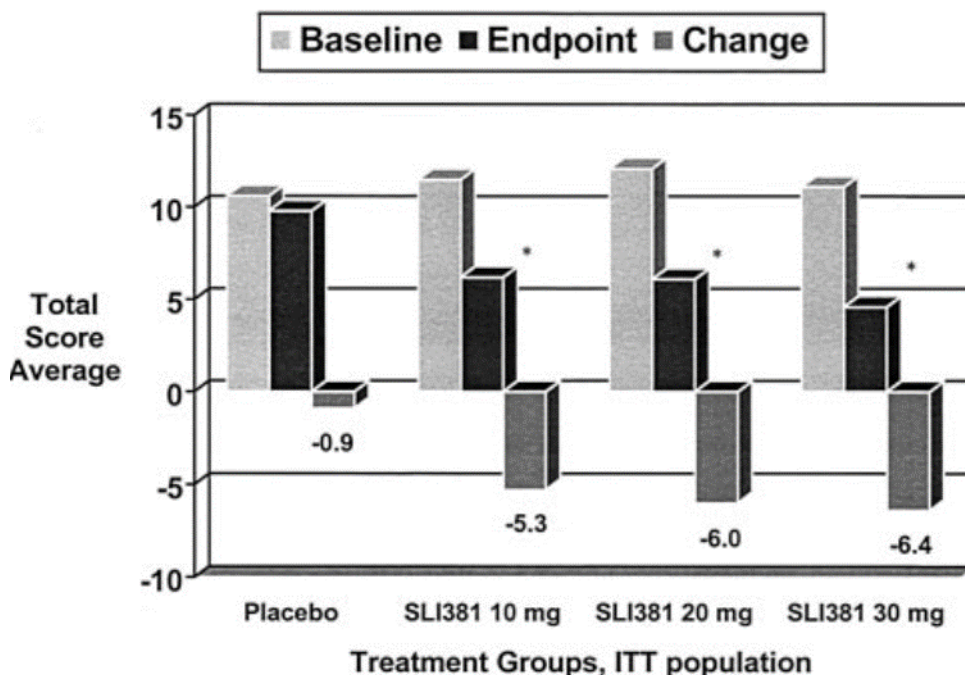


Tabela 9. Zmiana wyników porannych i popołudniowych ocen CGIS-T na początku i końcu badania

Grupa badana	Ocena poranna		Ocena popołudniowa	
	początkowy wynik	zmiana	początkowy wynik	zmiana
AdXR 20 mg	11,5	-5,4*	12,7	-6,8*
PLC	10,1	-0,7	11,4	-1,2

*p <0,001 względem placebo

We wszystkich grupach badanych odnotowano poprawę objawów choroby ocenianych przez nauczyciela (spadek liczby punktów w skali CGIS-T). Ponadto wykazano statystycznie istotny większy spadek punktów w grupie stosującej AdXR 20 mg względem grupy stosującej placebo (p <0,001). Brak informacji na temat istotności klinicznej uzyskanych różnic.

Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono ocenę rodziców (CGIS-P, PGA) i badacza (CGI).

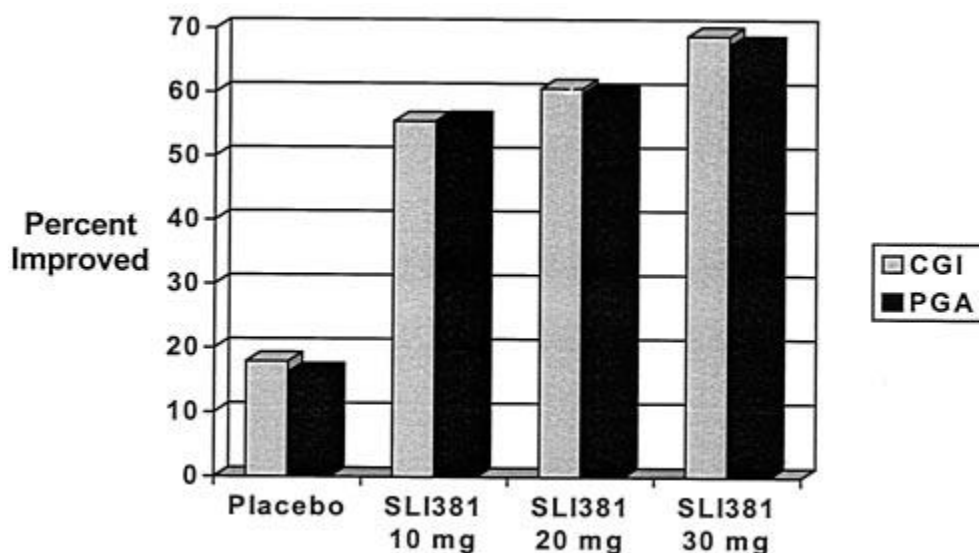
Tabela 10. Zmiana wyników porannych, popołudniowych i z późnego popołudnia ocen CGIS-P na początku i końcu badania

Grupa badana	Ocena poranna		Ocena popołudniowa		Ocena późnym popołudniem	
	początkowy wynik	zmiana	początkowy wynik	zmiana	początkowy wynik	zmiana
PLC	13,2	-1,7	13,7	-2,0	14,3	-1,4
AdXR 20 mg	13,1	-4,7*	13,0	-5,1*	14,2	-4,7*

*p <0,001 względem placebo

We wszystkich grupach badanych odnotowano poprawę objawów choroby ocenianych przez rodzica (spadek liczby punktów w skali CGIS-P). Ponadto wykazano statystycznie istotny większy spadek punktów w grupie stosującej AdXR 20 mg względem grupy stosującej placebo (p <0,001). Brak informacji na temat istotności klinicznej uzyskanych różnic.

Wykres 2. Ocena ogólnej poprawy według oceny badacza (CGI) i rodzica (PGA)



Ocenę ogólnej poprawy stanu zdrowia przeprowadzono w skalach CGI i PGA. W publikacji podano jedynie informację, że wszystkie porównania względem placebo wykazały różnice istotne statystycznie na korzyść AdXR (p >0,001) oraz przedstawiono wykres z odsetkami pacjentów, u których uzyskano poprawę (w grupie AdXR 20 mg u ok. 60%, w grupie PLC u niecałych 20%). Nie podano informacji na temat uzyskanych punktów w poszczególnych skalach czy też zmiany względem *baseline*, zatem nie ma możliwości określenia istotności klinicznej uzyskanych wyników.

McCracken 2003

W grupie pacjentów stosujących AdXR 20 mg zaobserwowano IS różnice w porównaniu z PLC na korzyść AdXR we wszystkich punktach czasowych dokonywanej oceny: w zakresie zdolności skupienia uwagi (ocena wg SKAMP-A), poza oceną po 1,5 godz. od podania leku; w zakresie zachowania (ocena wg SKAMP-D), poza oceną po 12 godz. od podania leku; liczbie rozpoczętych (PERMP-A) i liczbie rozwiązanych (PERMP-C) zadań matematycznych.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania McCracken 2003

Punkt końcowy	Czas od podania (h)							
	0,0	1,5	4,5	6,0	7,5	9,0	10,5	12,0
Adderall XR 20 mg								
SKAMP-A [śr. (SD)]	1,27 (1,152)	1,16 (1,089)	1,07 (1,088)	1,14 (0,986)	1,13 (1,048)	1,26 (1,154)	1,27 (0,876)	1,18 (1,010)
SKAMP-D [śr. (SD)]	2,26 (1,367)	1,69 (1,257)	1,22 (1,002)	1,84 (1,491)	1,67 (1,392)	1,79 (1,447)	2,15 (1,686)	1,73 (1,262)
PERMP-A [śr. (SD)]	68,36 (46,393)	102,87 (61,162)	111,48 (62,649)	120,87 (64,498)	107,87 (65,574)	89,27 (55,667)	90,07 (50,611)	91,77 (59,364)
PERMP-C [śr. (SD)]	65,39 (45,957)	98,11 (61,267)	107,18 (61,914)	112,49 (67,941)	103,80 (64,498)	85,64 (55,545)	86,16 (50,856)	87,25 (60,715)
Placebo								
SKAMP-A [śr. (SD)]	1,18 (0,977)	1,31 (0,825)	1,40 (0,954)	1,74 (1,006)	1,73 (1,005)	1,51 (0,970)	1,74 (0,869)	1,44 (0,929)
SKAMP-D [śr. (SD)]	1,88 (1,388)	2,22 (1,368)	2,28 (1,314)	2,88 (1,395)	2,90 (1,341)	2,82 (1,162)	2,66 (1,305)	1,99 (1,252)
PERMP-A [śr. (SD)]	89,43 (56,22)	88,61 (58,24)	85,61 (64,935)	69,16 (49,278)	60,39 (42,865)	60,18 (46,917)	58,05 (41,789)	73,48 (51,943)
PERMP-C [śr. (SD)]	86,77 (56,094)	85,20 (58,456)	77,77 (51,058)	63,23 (44,314)	57,34 (43,247)	54,23 (46,019)	50,17 (40,023)	64,88 (50,296)

Weisler 2006

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

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

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

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

Ocena wg komponenty CGI-TE wykazała, że umiarkowaną do zdecydowanej poprawę swojego stanu raportowało 56% pacjentów z grupy MAS XR 20 mg w porównaniu z 25% pacjentów z grupy PLC (nie podano, czy różnica była istotna statystycznie).

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

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania Weisler 2006

Punkt końcowy	Wartości wyjściowe		Wartości końcowe				
	Adderall XR 20 mg (n=64)	Placebo (n=60)	Adderall XR 20 mg (n=64)	Placebo (n=60)	Różnica skorygowana o placebo* (95%CI)	p	
ADHD-RS Total Score	31,1 ± 9,6	33,0 ± 8,8	18,5 ± 12,5	bd.	-6,6 (-11,0; -2,3)	0,001	
ADHD-RS Inattentive Score	17,8 ± 5,4	18,9 ± 4,8	10,7 ± 7,4	bd.	-3,5 (-6,1; -0,9)	0,005	
ADHD-RS Hyperactive/Impulsive Score	13,4 ± 6,0	14,1 ± 6,2	7,8 ± 6,0	bd.	-3,1 (-5,2; -1,0)	0,001	
CAARS-S-S ADHD Index Score 4 (range:2-6) Hours Postdose	21,6 ± 5,8	22,4 ± 5,7	14,9 ± 7,2	bd.	-3,4 (-5,7; -1,2)	0,004	
CAARS-S-S ADHD Index Score 12 (range:10-14) Hours Postdose			15,3 ± 7,2	bd.	-3,3 (-5,6; -1,1)	0,004	
CGI-I	poprawa (n)	-	-	32 (50%)	16 (27%)	nd.	0,012
	brak poprawy (n)	-	-	32 (50%)	44 (73%)	nd.	
	różnica	-	-	23%	nd.	nd.	
CGI-TE	poprawa umiarkowana do zdecydowanej	-	-	56%	25%	bd.	bd.
CGI-E SE	brak AEs lub AEs nie wpływające znacząco na funkcjonowanie	-	-	84%	97%	bd.	bd.
	Wystąpienie AEs przeważające nad korzyściami z leczenia	-	-	6%	3%	bd.	bd.

* ang. placebo-adjusted difference – parametr był szacowany jako iloraz średniej różnicy między MAS XR a PLC i sumy SD.

9.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Biederman 2002

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

Tabela 13. Procentowy udział najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (po randomizacji).

Zdarzenie niepożądane (terminologia COSTART)	Procent [%] (N = 374)		Procent [%] (N = 210)	
	łącznie	związane lub potencjalnie związane z leczeniem	łącznie	związane lub potencjalnie związane z leczeniem
Anoreksja	21,9	21,9*	1,9	1,9
Ból głowy	17,9	13,9	21,4	13,8
Bezsenna	16,6	16,6*	1,9	1,9
Ból brzucha	14,4	11,5*	9,5	6,2
Labilność emocjonalna	8,6	8,6*	1,9	< 5
Wymioty	7,2	< 5	3,8	< 5
Zapalenie gardła	7,0	< 5	9,5	< 5
Nerwowość	5,6	5,3	1,9	1,9
Nudności	5,1	< 5	2,9	< 5
Zwiększony kaszel	5,1	< 5	5,2	< 5

*p <0,05 w porównaniu do placebo

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

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

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

McCracken 2003

W badaniu nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych leku. W grupie pacjentów leczonych Adderallem XR w dawce 20 mg najczęściej występującymi AEs w ocenie rodziców (na podst. Side Effect Rating Scale) były: nerwowość (56% w grupie AdXR20 vs. 59% w grupie PLC), anoreksja (40% vs. 22%), ból brzucha (36% vs. 24,5%), bezsenność (32% vs. 20%) i ból głowy (30% vs. 24,5%). Ze względu na niewielką liczebność, nie przeprowadzono analizy porównawczej między badanymi grupami.

Tabela 14. Występowanie zdarzeń niepożądanych wg rodziców (na podst. Side Effect Rating Scale)

Zdarzenie niepożądane	Placebo (n=49) n (%)	Adderall XR 20 mg (n=50) n (%)
Nerwowość	29 (59,2)	28 (56,0)
Bezsenna	10 (20,4)	16 (32,0)
Lęk/niepokój	10 (20,4)	11 (22,0)

Zdarzenie niepożądane	Placebo (n=49) n (%)	Adderall XR 20 mg (n=50) n (%)
Labilność emocjonalna	5 (10,2)	9 (18,0)
Depresja	5 (10,2)	11 (22,0)
Zaburzenia poruszania	3 (6,1)	1 (2,0)
Ból brzucha	12 (24,5)	18 (36,0)
Ból głowy	12 (24,5)	15 (30,0)
Astenia	8 (16,3)	12 (24,0)
Anoreksja	11 (22,4)	20 (40,0)

Weisler 2006

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

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

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

Tabela 15. Zdarzenia niepożądane raportowane u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z badanych grup*

Zdarzenie niepożądane (terminologia COSTART)	Placebo (n=64) n (%)	Adderall XR 20 mg (n=66) n (%)
Suchość w ustach	3 (5)	28 (44)
Anoreksja	2 (3)	27 (42)
Bezsenność	8 (13)	19 (30)
Ból głowy	8 (13)	19 (30)
Nerwowość	8 (13)	10 (16)
Utrata masy ciała	0	10 (16)
Nudności	1 (2)	5 (8)
Podniecenie (ang. agitation)	3 (5)	4 (6)
Lęk/niepokój	2 (3)	4 (6)

* AEs rozpatrywane jako potencjalnie lub prawdopodobnie związane z leczeniem, u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W związku z projektem badania, zakładającym zwiększanie dawki w czasie 4 tygodni, pacjenci mogli zgłaszać to samo AE więcej niż raz w więcej niż jednej grupie badanej.

9.3.3. Wyniki opracowań wtórnych

Tabela 16. Wyniki odnalezionych metaanaliz i przeglądów systematycznych dotyczących stosowania soli amfetaminy u pacjentów z ADHD

Źródło	Metodyka	Wnioski autorów
Padilha 2018 Źródło finansowania: Brak informacji	Cel opracowania: Celem autorów było wykonanie metaanalizy sieciowej, gromadzącej w jednym modelu dowody z podwójnie zaślepionych badań randomizowanych head-to-head (HTH DBRCT), oceniających dostępne leczenie	Przeprowadzona analiza wykazała istotną statystycznie korzyść w zakresie skuteczności mierzonej w skali CGI-I dla MPH względem GXR (MD=1,92 [95%CrI ^o : 0,64; 5,94]) i ATX (MD=3,15 [95%CrI: 0,75; 13,71]) oraz dla GXR względem ATX (MD=1,65 [95%CrI: 0,65; 4,17]).

Źródło	Metodyka	Wnioski autorów
	<p>farmakologiczne w przebiegu ADHD u dzieci i młodzieży.</p> <p>Metodyka: Metaanaliza</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Cochrane Library, Embase, IPA, Science Direct, Scopus, Web of Science, Scielo, Lilacs, PsycInfo</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> Do metaanalizy włączano HTH DBRCT porównujące aktywne leczenie lekami alopatycznymi (w dowolnej dawce i schemacie leczenia) u dzieci i młodzieży (0-18 lat) z diagnozą ADHD. Uwzględniano badania z grupami równoległymi, jak i badania typu cross-over. Wykluczano inne typy badań, doniesienia naukowe opublikowane z wykorzystaniem alfabetu innego niż łaciński oraz badania w których główny komparator stanowiło placebo.</p> <p>Włączone badania: Do analizy włączono 48 badań klinicznych (53 publikacje), opublikowanych w latach 1971-2016, w których udział wzięło 4 169 pacjentów. Większość badań przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych (50%), Iranie (26%) i Kanadzie (12,5%). Większość pacjentów w badaniach stanowili chłopcy (77,5%), a średnia wieku pacjentów wyniosła 9,35 lat (SD=1,46). Średnia czasu trwania leczenia w badaniach wyniosła 7 tygodni (SD=13,17), a najczęściej stosowane leki to MPH (77,0%), DEX (20,8%), MAS (16,6%), ATX (12,5%) i LDX (6,3%).</p> <p>W 12 publikacjach (n=1552) oceniano efektywność kliniczną następujących leków: MPH, SLG, MAS, BUP, ATX, RBX, MOD, AMA, VEN, MEM i GXR. Ze względu na różne skale wykorzystane w poszczególnych badaniach do oceny efektywności badanych leków, liczba badań umożliwiających przeprowadzenie porównania była bardzo niska.</p> <p>Przeprowadzenie porównania pomiędzy trzema lekami (ATX, GXR i MPH) było możliwe tylko dla efektywności mierzonej w skali CGI-I.</p> <p>W 33 publikacjach (n=3493) oceniano bezpieczeństwo stosowania leczenia przynajmniej w jednym z następujących punktów końcowych:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) dowolne AEs (8 leków) (2) zaburzenia snu (14 leków) (3) zmniejszenie apetytu (12 leków) (4) AEs związane z zachowaniem (np. drażliwość, płaczliwość, niepokój, nerwowość, agresja; 11 leków). <p>Porównanie sieciowe zostało przeprowadzone dla każdego z powyższych punktów końcowych</p>	<p>W zakresie przeprowadzonego porównania bezpieczeństwa, zgodnie z opracowanym rankingiem leków: LDX częściej powodowała zaburzenia snu (39%) oraz utratę apetytu (65%) i AEs związane z zachowaniem, takie jak drażliwość (60%). Z kolei najrzadziej utratę apetytu powodowały BSP (71%) i EDX (44%). Najbezpieczniejszymi lekami były: PDL – pod względem AEs związanych z zachowaniem (50%) oraz RBX – pod względem występowania dowolnych AEs (89%).</p> <p>Niestety brak badań bezpośrednio porównujących aktywne interwencje, prawidłowo raportujących efektywność kliniczną, ograniczył możliwość przeprowadzenia niektórych porównań.</p>
<p>Punja 2016 (Przegląd Cochrane)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Alberta Innovates - Health Solutions, Kanada (w części)</p>	<p>Cel opracowania: Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amfetamin u dzieci i młodzieży z ADHD</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid MEDLINE, Embase, PsycINFO, ProQuest Dissertations and Theses, Networked Digital Library of Theses and Dissertations, ClinicalTrials.gov</p> <p><u>Rodzaj badań:</u></p>	<p>Amfetaminy prowadziły istotnie statystycznie częściej do zmniejszenia nasilenia objawów ADHD, zgodnie z oceną:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rodziców^b (SMD= -0,57 [95%CI: -0,86; -0,27]; 7 badań; n=1247; bardzo niska jakość dowodów); - nauczycieli^c (SMD= -0,55 [95%CI: -0,83; -0,27]; 5 badań; n=745; niska jakość dowodów); - klinicystów^d (SMD= -0,84 [95%CI: -1,32; -0,36]; 3 badania; n=813; bardzo niska jakość dowodów). <p>Także odsetek odpowiadających na leczenie wg CGI-I był istotnie statystycznie wyższy wśród pacjentów leczonych amfetaminami w porównaniu z placebo (RR=3,36 [95%CI: 2,48; 4,55]; 9 badań; n=2207; bardzo niska jakość dowodów).</p>

Źródło	Metodyka	Wnioski autorów
	<p>Randomizowane badania w schemacie grup równoległych i cross-over oceniających stosowanie pochodnych amfetaminy w porównaniu z placebo w populacji pediatrycznej (<18 lat) z ADHD.</p> <p>Włączone badania:</p> <p>Uwzględniono 23 badania (8 w grupach równoległych, 15 cross-over), w których wzięło udział 2675 dzieci w wieku 3 do 17 lat. We wszystkich badaniach porównywano amfetaminy z placebo.</p> <p>Czas trwania badań wyniósł od 14 do 365 dni, z czego większość badań trwała krócej niż 6 miesięcy. Najwięcej z włączonych badań przeprowadzono w USA, 3 z badań zostały przeprowadzone w Europie.</p>	<p>Stosowanie pochodnych amfetaminy wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - spadku apetytu (RR=6,31 [95%CI: 2,58; 15,46]; 11 badań; n=2467); - bezsenności (RR=3,80 [95%CI: 2,12; 6,83]; 10 badań; n=2429); - bólów brzucha (RR=1,44 [95%CI: 1,03; 2,00]; 10 badań; n=2155). <p>Również odsetek pacjentów doświadczających co najmniej jednego AE był istotnie statystycznie wyższy w grupie amfetamin w porównaniu z grupą PLC (RR=1,30 [95%CI: 1,18; 1,44]; 6 badań; n=1742; niska jakość dowodów)</p> <p>Wyniki przeprowadzonej analizy nie wykazują różnic zarówno pomiędzy poszczególnymi pochodnymi amfetaminy, jak i ich postaciami (natychmiastowe vs. przedłużone uwalnianie).</p>
<p>Lasser 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Shire Development Inc.</p>	<p>Cel opracowania:</p> <p>Jakościowe porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dimesylanu lisdexsametaminy (LDX) i mieszanych soli amfetaminy o przedłużonym uwalnianiu (MAS XR) przy użyciu danych z dwóch podobnych badań.</p> <p>Metodyka:</p> <p>Jakościowa analiza post hoc danych z dwóch krótkoterminowych randomizowanych badań klinicznych (Weisler 2006 i Adler 2008), przeprowadzonych w populacji dorosłych pacjentów z ADHD.</p> <p>Włączone badania:</p> <p>Do analizy włączono dwa wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne w schemacie grup równoległych z grupą kontrolną placebo, w których zastosowano schemat zwiększania dawki.</p> <p>Na początku każdego z badań pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup badanej substancji czynnej lub grupy placebo, po czym rozpoczęto 4-tygodniowy okres terapii.</p> <p>W badaniu Weisler 2006 (MAS XR) pacjenci rozpoczynali leczenie od dawki 20 mg/d, która była zwiększana co tydzień o kolejne 20 mg/d do osiągnięcia docelowych dawek 40 mg/d i 60 mg/d. W badaniu Adler 2008 (LDX) leczenie rozpoczynano od dawki 30 mg/d, którą następnie zwiększano co tydzień o 20 mg/d do osiągnięcia dawek 50 mg/d i 70 mg/d.</p>	<p>Dla objawów choroby mierzonej w skali ADHD-RS-IV średnia zmiana punktów względem wartości początkowej (obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowaną o placebo) wyniosła -5,56 dla MAS XR 20 mg/d i -8,80 dla MAS XR 40 mg/d ($p \leq 0,047$) oraz -9,16 dla LDX 50 mg/d i -10,42 dla LDX 70 mg/d ($p < 0,0001$).</p> <p>Najczęściej występującymi TEAEs związanymi z MAS XR i LDX były: suchość w ustach, spadek apetytu i bezsenność. Częstość ich występowania w przypadku stosowania MAS XR lub LDX była zbliżona.</p>

^a CrI – przedział wiarygodności

^b Total ADHD symptom score - parent ratings (ADHD Rating Scale, Fourth Version; Conners' Rating Scale; Conners' Global Index; Conners' Abbreviated Symptom Questionnaire)

^c Total ADHD symptom score – teacher ratings (ADHD Rating Scale, Fourth Version; Conners' Rating Scale; Conners' Global Index; Conners' Abbreviated Symptom Questionnaire)

^d Total ADHD symptom score – clinician ratings (ADHD Rating Scale, Fourth Version)

9.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Adderall XR (Amphetaminum/Dextroamphetaminum) w analizowanych wskazaniach przedstawiono w rozdziale 9.3.2.

W niniejszym rozdziale przedstawiono dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa leku Adderall XR zawarte w ulotce produktu leczniczego oraz na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO oraz w bazie ADRR.

Ulotka leku Adderall XR

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

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

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

URPL

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej URPL.

WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess w dniu 15.10.2020 r. odnaleziono dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie amfetaminę/ dekstroamfetaminę. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17. Zgłoszone działania niepożądane środków zawierających w składzie amfetaminę/ dekstroamfetaminę wg WHO Uppsala Monitoring Centre (na dzień 15.10.2020 r.).

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych	
	<i>amfetamine</i>	<i>dexamfetamine</i>
Zaburzenia psychiatryczne	1590	1043
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1051	339
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	981	1392
Zaburzenia układu nerwowego	675	950
Zaburzenia serca	482	268
Problemy z produktem	304	331
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	276	136
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	271	470
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	247	263
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	119	272
Zaburzenia naczyniowe	117	149
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	100	154
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	94	208
Choroby oczu	87	140
Choroby nerek i układu moczowego	66	61
Zakażenia i zarażenia	45	44
Zaburzenia układu immunologicznego	33	47
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	26	16
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	23	68
Zaburzenia ucha i błędnika	22	38
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	22	24
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	22	22
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	12	11
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	8	12
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7	19
Zaburzenia endokrynologiczne	7	10

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń psychiatrycznych (1590; 1043), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (1051; 339), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (981; 1392), oraz zaburzeń układu nerwowego (675; 950).

Baza ADRR

Analicyści Agencji przy pomocy wyszukiwarki w europejskiej bazie zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków w dniu 15.10.2020 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie amfetaminę/dekstroamfetaminę. Odnaleziono niezależne zgłoszenia dotyczące substancji czynnej *amfetamine* oraz *dexamfetamine*.

Tabela 18. Zgłoszone działania niepożądane środków zawierających w składzie amfetaminę/ dekstroamfetaminę w bazie ADR Reports (na dzień 10.10.2020 r.).

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych	
	<i>amfetamine</i>	<i>dexamfetamine</i>
Zaburzenia psychiatryczne	715	534
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	552	173
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	325	542
Zaburzenia układu nerwowego	234	411
Zaburzenia serca	234	158
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	145	59
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	99	114
Zaburzenia naczyniowe	54	85
Okoliczności społeczne	53	16
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	51	215
Zakażenia i zarażenia	37	30
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	35	87
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	34	126
Choroby nerek i układu moczowego	31	35
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	27	129
Choroby oczu	26	81
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	18	8
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	16	13
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	15	40
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	14	4
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	11	5
Problemy z produktem	7	29
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	6	6
Zaburzenia ucha i błędnika	5	25
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4	11
Zaburzenia endokrynologiczne	4	6
Zaburzenia układu immunologicznego	3	18

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń psychiatrycznych (715; 534), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (325; 542), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (552; 173) oraz zaburzeń układu nerwowego (234; 411).

EMA

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

FDA

Analicyści Agencji przy pomocy wyszukiwarki w bazie FAERS (FDA Adverse Events Reporting System) w dniu 15.10.2020 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie amfetaminę/dekstroamfetaminę. Odnaleziono zgłoszenia dotyczące Adderall;

Adderall XR; *amphetamine*; *amphetamine aspartate*/ *amphetamine sulfate*/ *dextroamphetamine saccharate*/ *dextroamphetamine sulfate*; *amphetamine*/ *dextroamphetamine*, które zostały zaprezentowane łącznie w tabeli poniżej.

Tabela 19. Zgłoszone działania niepożądane środków zawierających w składzie amfetaminę/ dekstroamfetaminę w bazie FAERS (na dzień 10.10.2020 r.)

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	7267
Zaburzenia psychiatryczne	6202
Zaburzenia układu nerwowego	4642
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	3839
Problemy z produktem	2703
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2055
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	1671
Zaburzenia serca	1573
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1075
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	893
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	891
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	743
Okoliczności społeczne	718
Zaburzenia naczyniowe	632
Choroby oczu	544
Zakażenia i zarażenia	397
Choroby nerek i układu moczowego	332
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	269
Zaburzenia układu immunologicznego	264
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	208
Zaburzenia ucha i błędnika	145
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	129
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	126
Zaburzenia endokrynologiczne	74
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	68
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	67
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	65

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (7267), zaburzeń psychiatrycznych (6202) oraz zaburzeń układu nerwowego (4642).

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 29.10.2020 r. (znak: PLD.45340.1241.2020.6.AD), w 2019 roku nie sprowadzono produktu leczniczego Adderall XR w ramach importu docelowego.

W poniższej tabeli przedstawiono cenę wnioskowanego produktu oraz listę produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu.

Tabela 20. Wnioskowana cena produktu leczniczego Adderall XR oraz ceny innych produktów sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu

Nazwa, postać, dawka, opak.	Cena [zł/opak.]
Adderall XR, Amphetaminum / Dextroamphetaminum, kapsułki á 20 mg, 100 kapsułek	2 967,33
Intuniv, Guanfacinum, tabletki á 1 mg, 28 tabletek,	1 129,68
Elvanse Dexamphetamine, kapsułki á 70 mg, 28 kapsułek	394,00
Modafinil, Modafinilum, tabletki á 100 mg, 30 tabletek	963,09
Daytrana, Methylphenidatum, plastry á 10 mg, 30 plastrów	1 667,61

Jak wskazano w rozdz. 8, obecnie w analizowanych wskazaniu w Polsce refundowane są produkty lecznicze zawierające metylofenidat oraz atomoksetynę. Zgodnie z komunikatem DGL NFZ w okresie styczeń-sierpień 2020 zrefundowano ogółem ponad 90 tys. opakowań produktów zawierających metylofenidat (co odpowiada ponad 53,5 mln mg) na łączną kwotę niemal 5 mln zł, oraz ponad 15 tys. opakowań produktów zawierających atomoksetynę (co odpowiada ponad 14,3 mln mg) na łączną kwotę prawie 1,5 mln zł. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 21. Liczba zrefundowanych opakowań oraz wartość refundacji produktów leczniczych zawierających metylfenidat i atomoksetynę w okresie styczeń-sierpień 2020

Nazwa, postać, dawka	Opak.	CD [zł]*	WLF [zł]*	PO*	WDS [zł]*	Liczba zref. opakowań	Wartość refundacji [zł]
185.0, Leki psychoanaleptyczne – metylfenidat							
<u>Wskazanie refundacyjne:</u> Zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6. roku życia							
Medikinet 5 mg, tabl., 5 mg	30	14,86	11,71	Ryczałt	6,35	5 332	63 984
Medikinet 10 mg, tabl., 10 mg	30	27,07	23,43	Ryczałt	6,84	9 067	225 678
Medikinet 20 mg, tabl., 20 mg	30	38,01	38,01	Ryczałt	3,20	4 897	177 124
Medikinet CR 10 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 10 mg	30	39,54	23,43	Ryczałt	19,31	19 294	524 990
Medikinet CR 20 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 20 mg	30	76,57	46,86	Ryczałt	32,91	18 203	1 048 656
Medikinet CR 30 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 30 mg	30	92,77	70,28	Ryczałt	25,69	9 330	821 227
Medikinet CR 40 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 40 mg	30	120,26	93,71	Ryczałt	30,82	4 099	481 018
Concerta, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 18 mg	30	47,63	42,17	Ryczałt	8,66	11 199	577 084
Concerta, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 36 mg	30	84,34	84,34	Ryczałt	3,84	10 203	1 077 641
185.1, Leki psychoanaleptyczne – atomoksetyna							
<u>Wskazanie refundacyjne:</u> 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.							
Strattera, kaps. twarde, 10 mg	7	55,30	7,17	Ryczałt	51,33	44	191
Strattera, kaps. twarde, 10 mg	28	217,89	28,67	Ryczałt	192,42	53	1 430
Strattera, kaps. twarde, 18 mg	7	56,68	12,90	Ryczałt	46,98	105	1 090
Strattera, kaps. twarde, 18 mg	28	220,65	51,61	Ryczałt	172,24	104	5 316
Strattera, kaps. twarde, 25 mg	7	57,56	17,92	Ryczałt	42,84	88	1 378
Strattera, kaps. twarde, 25 mg	28	222,42	71,68	Ryczałt	153,94	476	34 386

Nazwa, postać, dawka	Opak.	CD [zł]*	WLF [zł]*	PO*	WDS [zł]*	Liczba zref. opakowań	Wartość refundacji [zł]
Strattera, kaps. twarde, 40 mg	7	59,19	28,67	Ryczałt	33,72	15	405
Strattera, kaps. twarde, 40 mg	28	225,16	114,69	Ryczałt	113,67	1 099	129 133
Konaten, kaps. twarde, 10 mg	28	31,57	28,67	Ryczałt	6,10	425	11 467
Konaten, kaps. twarde, 18 mg	28	54,56	51,61	Ryczałt	6,15	489	24 998
Konaten, kaps. twarde, 25 mg	28	74,03	71,68	Ryczałt	5,55	630	44 705
Konaten, kaps. twarde, 40 mg	28	114,69	114,69	Ryczałt	3,20	1 898	211 798
Auroxetyn, kaps. twarde, 25 mg	28	75,31	71,68	Ryczałt	3,20	2 295	165 791
Auroxetyn, kaps. twarde, 40 mg	28	116,75	114,69	Ryczałt	3,20	7 058	802 142
Atomoxetine NeuroPharma, kaps. twarde, 25 mg	28	72,82	71,68	Ryczałt	4,34	183	12 764
Atomoxetine NeuroPharma, kaps. twarde, 40 mg	28	112,79	112,79	Ryczałt	3,20	88	9 653
Atomoksetyna Medice, tabl. powl., 25 mg	28	65,82	65,82	Ryczałt	3,20	bd.**	bd.**
Atomoksetyna Medice, tabl. powl., 40 mg	28	102,01	102,01	Ryczałt	3,20	bd.**	bd.**

* zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.

** termin wejścia w życie decyzji refundacyjnej: 1.11.2020

CD – cena detaliczna, **WLF** – wysokość limitu finansowania, **PO** – poziom odpłatności, **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Adderall XR u 1 pacjenta, oszacowany w oparciu o koszt opakowania przekazany przez MZ pismem z dnia 29.10.2020 r (znak: PLD.45340.1241.2020.6.AD) oraz dawkowanie przyjęte na podstawie odnalezionej ulotki obowiązującej w Stanach Zjednoczonych (tj. 20 mg/d), wynosi prawie 11 tys. zł. Z kolei koszt stosowania refundowanych w Polsce komparatorów, oszacowany na podstawie komunikatu DGL NFZ za okres styczeń-sierpień 2020, wynosi od 132 zł (metylofenidat, tabl. o natychmiastowym uwalnianiu w minimalnej dawce 5 mg/d) do 3 710 zł (atomoksetyna, w dawce maksymalnej 100 mg/d). Natomiast koszt stosowania komparatorów sprowadzanych w ramach importu docelowego, oszacowany na podstawie cen przekazanych przez MZ, zawiera się w przedziale od ok. 5 tys. zł (lisdeksamfetamina w dawce maksymalnej 70 mg/d) do ok. 103 tys. zł (guanfacyna w dawce maksymalnej 7 mg/d). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 22. Roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Adderall XR oraz komparatorów na 1 pacjenta

Technologia medyczna		Dawkowanie [mg/dzień]	Roczny koszt NFZ ⁹ [zł]	
			Min.	Maks.
Adderall XR ¹		20 ¹	10 826,48	
Metylofenidat	natychmiastowe uwalnianie ²	5 – 60 ²	132,00	1 584,00
	zmodyfikowane uwalnianie ³	10 – 80 ³	349,84	2 798,73
	przedłużone uwalnianie ⁴	18 – 54 ⁴	637,44	1 913,32
Atomoksetyna ⁵		1,2 / kg m.c. ⁵	935,12	3 710,00
Lisdeksamfetamina ⁶		70 ⁶	5 113,50	
Guanfacyna ⁷		1 – 7	14 694,53	102 858,05
Modafinil ⁸		300	35 059,98	

¹ Zgodnie z odnalezioną ulotką produktu leczniczego Adderall XR zalecana dawka dobową u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat wynosi 10 mg, u dzieci w wieku 6-12 lat nie należy przekraczać dawki 30 mg, u dorosłych zaleca się dawkę 20 mg – biorąc pod uwagę dawkowanie oraz to, że oceniany wniosek dotyczy sprowadzenia produktu w dawce 20 mg, w oszacowaniach przyjęto tę właśnie wartość

² Zgodnie z ChPL Medikinet zalecana dobową dawką początkową wynosi 5 mg, nie należy przekraczać dawki 60 mg; produkt leczniczy Medikinet nie jest przeznaczony do stosowania u dorosłych z ADHD.

³ Zgodnie z ChPL Medikinet CR zalecana dobową dawką początkową wynosi 5 mg, nie należy przekraczać dawki 60 mg u dzieci i 80 mg u dorosłych; w związku z brakiem refundacji produktu leczniczego Medikinet CR w dawce 5 mg w oszacowaniach przyjęto, że minimalna dawka dobową wynosi 10 mg.

⁴ Zgodnie z ChPL Concerta leczenie rozpoczyna się od dawki 18 mg na dobę, która może być zwiększana o kolejne 18 mg do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 54 mg.

⁵ Zgodnie z ChPL Strattera zalecana dobową dawką podtrzymującą u dzieci powyżej 6 roku życia i młodzieży o masie ciała do 70 kg wynosi ok. 1,2 mg/m.c. Na podstawie siatek centylowych udostępnionych przez Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”⁴ przyjęto, że minimalna dawka dobową wynosi 25 mg. Natomiast u dzieci i młodzieży o masie ciała powyżej 70 kg i u dorosłych maksymalna zalecana całkowita dawka dobową wynosi 100 mg.

⁶ Zgodnie z ChPL Elvanse leczenie rozpoczyna się od dawki 30 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększać o 20 mg do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 70 mg. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ w odpowiedzi na pismo AOTMiT znak OT.4311.14.2020.BK.6, dotychczas w ramach importu docelowego sprowadzono w analizowanym wskazaniu produkt leczniczy Elvanse w dawce 70 mg. W związku z tym w oszacowaniach uwzględniono wyłącznie tę wartość.

⁷ Zgodnie z ChPL Intuniv zalecana dobową dawką początkową wynosi 1 mg i może być zwiększana o 1 mg do maksymalnie 4 mg u dzieci w wieku 6-12 lat i do maksymalnie 7 mg u młodzieży w wieku 13-17 lat.

⁸ Dobową dawkę modafinilu, wynoszącą 300 mg przyjęto na podstawie WHO ATC/DDD Index 2021⁵

⁹ przyjęto, że rok = 365,25 dnia

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego dr hab. n. med. Barbary Remberk, Konsultant Krajowej w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży, oceniana technologia *powinna być zastosowana u około 100 000 dzieci*, aczkolwiek *w praktyce leczenie farmakologiczne jest stosowane rzadziej niż być powinno*. Przy założeniu zastosowania produktu leczniczego Adderall XR w całej populacji pacjentów wskazanych przez eksperta, koszt płatnika publicznego może wynieść ok. 1 mld zł.

⁴ Siatki centylowe dzieci i młodzieży w wieku 3-18 lat http://www.czdz.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=1717&Itemid=538 [dostęp: 15.12.2020]

⁵ WHO ATC/DDD Index 2021 https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp: 15.12.2020]

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

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

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 27.07.2020 r., znak PLD.45340.1241.2020.4.AD (data wpływu do AOTMiT: 27.07.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Adderall XR (Amphetaminum/Dextroamphetaminum), kapsułki á 20 mg, 100 kapsułek, we wskazaniu: zespół ADHD.

Problem zdrowotny

Zaburzenia hiperkinetyczne, deficyty uwagi i zaburzenia aktywności z hiperaktywnością lub bez – głównymi objawami są wyraźnie nadmierna aktywność (niepokój ruchowy, wiercenie się, trudności z usiedzeniem na miejscu itd.) i wyraźne zaburzenia uwagi (łatwe rozpraszanie uwagi, brak wytrwałości, szybka zmiana zajęć, niezdolność do dłuższej koncentracji), a także impulsywność (brak samokontroli, nieprzewidywalne zachowania, brak cierpliwości, ciągle przerywanie wypowiedzi innym osobom, trudności w strukturyzacji zabaw i zadań poznawczych). U 60% dzieci ze zdiagnozowanym zespołem hiperkinetycznym niektóre objawy utrzymują się po osiągnięciu wieku dorosłego, a ADHD stwierdza się u 4% populacji osób dorosłych. Rokowanie zależy w znacznej mierze od współpracy między terapeutą, dzieckiem, rodziną i szkołą. Nielezione ADHD niesie ze sobą duże ryzyko powikłań zdrowotnych, emocjonalnych i społecznych.

Rekomendacje kliniczne

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na to, że podstawową metodą terapii ADHD są terapie nefarmakologiczne, przede wszystkim wsparcie psychologiczne m.in. terapia behawioralna i pomoc w szkole. Większość zaleca również ćwiczenia fizyczne oraz identyfikowanie i zmienianie innych potencjalnych przyczyn zaburzeń np. brak rutyny, niewystarczająca ilość snu, dieta. Podkreśla się, że dopiero jeśli terapie nefarmakologiczne są niewystarczające, powinno się rozważyć terapię farmakologiczną. Jako leczenie farmakologiczne pierwszej linii zaleca się psychostymulanty (metylofenidat lub amfetamina i jej pochodne), ponadto najnowsze kanadyjskie wytyczne CADDRA 2020 zalecają stosowanie środków długodziałających (XR, ER, SR) w pierwszej kolejności, zaś średnio- i krótkodziałających w drugiej. Wszystkie wytyczne w kolejnej linii zalecają środki niestymulujące np. atomoksetyna, guanfacyna. Jeśli pacjent nie reaguje na podstawowe linie leczenia można zastosować inne terapie farmakologiczne, niezarejestrowane do stosowania w ADHD, np. środki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne lub stabilizujące nastrój. Nie należy proponować stymulantów osobom ze skłonnościami lub historią uzależnień.

Alternatywne technologie medyczne

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów, dotychczasowych ocen Agencji, informacji otrzymanych z MZ oraz Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.

Uznano, że komparatorami dla ocenianej interwencji będzie metylofenidat, atomoksetyna stosowana w przypadku niepowodzenia terapii metylofenidatem oraz produkty sprowadzane w ramach importu docelowego zawierające guanfacynę, lisdeksamfetaminę oraz modafinil.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do przeglądu systematycznego włączono 3 badania pierwotne z randomizacją, z czego w dwóch badaniach (Biederman 2002, McCracken 2003) oceniano skuteczność leku Adderall XR w porównaniu do placebo u dzieci ze zdiagnozowanym ADHD, natomiast w jednym badaniu (Weisler 2003) technologię wnioskowaną w analizowanym wskazaniu oceniano w populacji dorosłych. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej Adderallu XR. W związku z nieodnalezieniem badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranymi komparatorami, do analizy dodatkowo włączono 3 opracowania wtórne przedstawiające wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w przebiegu ADHD: metaanalizę Padilha 2018, przegląd systematyczny Punja 2016 oraz porównanie pośrednie Lasser 2010.

Badania pierwotne

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu Biederman 2002 była różnica między oceną na końcu a na początku badania uśrednionych wyników w skali CGIS-T łącznie porannych i popołudniowych. We wszystkich grupach badanych odnotowano poprawę objawów choroby ocenianych przez nauczyciela (spadek liczby punktów

w skali CGIS-T). Ponadto wykazano statystycznie istotny większy spadek punktów w grupie stosującej AdXR 20 mg względem grupy stosującej placebo ($p < 0,001$). Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono ocenę rodziców (CGIS-P, PGA) i badacza (CGI). We wszystkich grupach badanych odnotowano poprawę objawów choroby ocenianych przez rodzica (spadek liczby punktów w skali CGIS-P). Ponadto wykazano statystycznie istotny większy spadek punktów w grupie stosującej AdXR 20 mg względem grupy stosującej placebo ($p < 0,001$). Brak informacji na temat istotności klinicznej uzyskanych różnic. Ocenę ogólnej poprawy stanu zdrowia przeprowadzono w skalach CGI i PGA. W publikacji podano jedynie informację, że wszystkie porównania względem placebo wykazały różnice istotne statystycznie na korzyść AdXR ($p > 0,001$) oraz przedstawiono wykres z odsetkami pacjentów, u których uzyskano poprawę (w grupie AdXR 20 mg u ok. 60%, w grupie PLC u niecałych 20%).

W badaniu McCracken 2003, w grupie pacjentów stosujących AdXR 20 mg zaobserwowano IS różnice w porównaniu z PLC na korzyść AdXR we wszystkich punktach czasowych dokonywanej oceny: w zakresie zdolności skupienia uwagi (ocena wg SKAMP-A), poza oceną po 1,5 godz. od podania leku; w zakresie zachowania (ocena wg SKAMP-D), poza oceną po 12 godz. od podania leku; liczbie rozpoczętych (PERMP-A) i liczbie rozwiązanych (PERMP-C) zadań matematycznych.

W badaniu Weisler 2006 pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena nasilenia objawów chorobowych w skali ADHD-RS. Spadek ogólnej punktacji w skali ADHD-RS zaobserwowano we wszystkich badanych grupach, przy czym redukcja w grupach MAS XR była istotnie statystycznie większa niż w grupie PLC. Poprawę kliniczną, definiowaną jako co najmniej 30% redukcję punktacji w skali ADHD-RS, zaobserwowano istotnie statystycznie częściej w grupach MAS XR niż w grupie PLC. Spośród pacjentów, którzy ukończyli badanie, w grupie PLC 30% redukcję punktacji w skali ADHD-RS uzyskało 61% pacjentów, natomiast w grupie MAS XR 20 mg – 74% pacjentów. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między MAS XR 20 mg a PLC w zakresie redukcji punktacji ADHD-RS wśród pacjentów z ciężkimi objawami chorobowymi. Średnia punktacja w skali CAARS-S-S ADHD Index Score była zbliżona we wszystkich grupach MAS XR zarówno po 4, jak i 12 godzinach od podania leku i wynosiła ok. 14-15 pkt. Zmiana punktacji względem wartości wyjściowej była istotnie statystycznie większa w grupach MAS XR w porównaniu z grupą PLC. Znaczącą poprawę, tj. wartość 1 lub 2 („bardzo duża poprawa” lub „duża poprawa”) w skali CGI-I, odczuło 27% pacjentów w grupie PLC w porównaniu z 50% w grupie MAS XR 20 mg (55% w grupach MAS XR ogółem) – różnica była istotna statystycznie. Ocena wg komponenty CGI-TE wykazała, że umiarkowaną do zdecydowanej poprawę swojego stanu raportowało 56% pacjentów z grupy MAS XR 20 mg w porównaniu z 25% pacjentów z grupy PLC (nie podano, czy różnica była istotna statystycznie). Nie podano, czy zaobserwowane różnice były istotne klinicznie.

W badaniu Biederman 2002 w grupach badanych występowanie zdarzeń niepożądanych zgłosiło 263 (70,3%) uczestników w grupie AdXR oraz 119 (56,7%) uczestników w grupie placebo. Znaczna większość (69%) zdarzeń niepożądanych była lekka, 28% zostało ocenionych jako średnie, a 4% jako ciężkie. Do zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po rozpoczęciu fazy podwójnie zaślepionej u $>1\%$ uczestników, opisanych jako ostre należały: bezsenność (1,6%), anoreksja (1,3%) i labilność emocjonalna (1,1%) – wszystkie wystąpiły w grupie AdXR. W badaniu McCracken 2003 nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych leku. W grupie pacjentów leczonych Adderalem XR w dawce 20 mg najczęściej występującymi AEs w ocenie rodziców (na podst. Side Effect Rating Scale) były: nerwowość (56% w grupie AdXR 20 mg vs. 59% w grupie PLC), anoreksja (40% vs. 22%), ból brzucha (36% vs. 24,5%), bezsenność (32% vs. 20%) i ból głowy (30% vs. 24,5%). Z kolei w badaniu Weisler 2006 nie raportowano poważnych zdarzeń niepożądanych. W grupie MAS XR 20 mg najczęstszymi AEs były: suchość w ustach (44% w grupie MAS XR 20 mg vs. 5% w grupie PLC), anoreksja (42% vs. 3%), bezsenność (30% vs. 13%) i ból głowy (30% vs. 13%).

Badania wtórne

W metaanalizie Padilha 2018, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących aktywne interwencje, prawidłowo raportujących efektywność kliniczną, możliwe było porównanie jedynie MPH, GXR i ATX. Przeprowadzona analiza wykazała istotną statystycznie korzyść w zakresie skuteczności mierzonej w skali CGI-I dla MPH względem GXR (MD=1,92 [95%CrI: 0,64; 5,94]) i ATX (MD=3,15 [95%CrI: 0,75; 13,71]) oraz dla GXR względem ATX (MD=1,65 [95%CrI: 0,65; 4,17]).

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej w ramach przeglądu systematycznego Punja 2016 wskazują, że amfetaminy w porównaniu z placebo prowadziły istotnie statystycznie częściej do zmniejszenia nasilenia objawów ADHD, zgodnie z oceną: rodziców, nauczycieli i klinicystów. Również odsetek odpowiadających na leczenie wg CGI-I był istotnie statystycznie wyższy wśród pacjentów leczonych amfetaminami w porównaniu z placebo (RR=3,36 [95%CI: 2,48; 4,55]). Wyniki przeprowadzonej analizy nie wykazują natomiast różnic zarówno pomiędzy poszczególnymi pochodnymi amfetaminy, jak i ich postaciami (natychmiastowe vs. przedłużone uwalnianie).

Zgodnie z wynikami badania Lasser 2010, będącego jakościową analizą post hoc danych z dwóch krótkoterminowych randomizowanych badań klinicznych (Weisler 2006 i Adler 2008), przeprowadzonych

w populacji dorosłych pacjentów z ADHD, dla objawów choroby mierzonej w skali ADHD-RS-IV średnia zmiana punktów względem wartości początkowej (obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowaną o placebo) wyniosła -5,56 dla MAS XR 20 mg/d i -8,80 dla MAS XR 40 mg/d ($p \leq 0,047$) oraz -9,16 dla LDX 50 mg/d i -10,42 dla LDX 70 mg/d ($p < 0,0001$).

W zakresie przeprowadzonego porównania bezpieczeństwa w metaanalizie Padilha 2018, zgodnie z opracowanym rankingiem leków: LDX częściej powodowała zaburzenia snu (39%) oraz utratę apetytu (65%) i AEs związane z zachowaniem, takie jak drażliwość (60%). Z kolei najrzadziej utratę apetytu powodowały BSP (71%) i EDX (44%). Najbezpieczniejszymi lekami były: PDL – pod względem AEs związanych z zachowaniem (50%) oraz RBX – pod względem występowania dowolnych AEs (89%). W badaniu Lasser 2010 wskazano, że najczęściej występującymi TEAEs związanymi z MAS XR i LDX były: suchość w ustach, spadek apetytu i bezsenność. Częstość ich występowania w przypadku stosowania MAS XR lub LDX była zbliżona.

Ograniczenia analizy klinicznej:

- brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranymi komparatorami,
- niewielka liczebność grup w badaniach pierwotnych włączonych do analizy,
- brak szczegółowych opisów wykorzystanych w badaniach skal do oceny objawów ADHD,
- brak informacji o istotności klinicznej dla większości zaobserwowanych w badaniach różnic dla poszczególnych punktów końcowych,
- efektywność kliniczna oceniana była głównie subiektywnie, tj. mierzona za pomocą kwestionariuszy wypełnianych przez rodziców i nauczycieli.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie negatywne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianego produktu oraz cztery (trzy pozytywne i jedną negatywną) rekomendacje dotyczące finansowania produktów leczniczych zawierających lisdeksamfetaminę (prolek uwalniający deksamfetaminę).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Adderall XR u 1 pacjenta, oszacowany w oparciu o koszt opakowania przekazany przez MZ pismem z dnia 29.10.2020 r. (znak: PLD.45340.1241.2020.6.AD) oraz dawkowanie przyjęte na podstawie odnalezionej ulotki obowiązującej w Stanach Zjednoczonych (tj. 20 mg/d), wynosi prawie 11 tys. zł. Z kolei roczny koszt stosowania refundowanych w Polsce komparatorów, oszacowany na podstawie komunikatu DGL NFZ za okres styczeń-sierpień 2020, wynosi od 132 zł (metylofenidat, tabl. o natychmiastowym uwalnianiu w minimalnej dawce 5 mg/d) do 3 710 zł (atomoksetyna, w dawce maksymalnej 100 mg/d). Natomiast koszt stosowania komparatorów sprowadzanych w ramach importu docelowego, oszacowany na podstawie cen przekazanych przez MZ, zawiera się w przedziale od ok. 5 tys. zł (lisdeksamfetamina w dawce maksymalnej 70 mg/d) do ok. 103 tys. zł (guanfacyna w dawce maksymalnej 7 mg/d)..

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego dr hab. n. med. Barbary Remberk, Konsultant Krajowej w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży, oceniana technologia *powinna być zastosowana u około 100 000 dzieci*, aczkolwiek *w praktyce leczenie farmakologiczne jest stosowane rzadziej niż być powinno*. Przy założeniu zastosowania produktu leczniczego Adderall XR w całej populacji pacjentów wskazanych przez eksperta, koszt płatnika publicznego może wynieść ok. 1 mld zł.

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

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

12. Źródła

Badania wtórne	
Lasser 2010	Lasser, Robert, et al. "Comparative Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate and Mixed Amphetamine Salts Extended Release in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." <i>Primary Psychiatry</i> 17.9 (2010).
Padilha 2018	Padilha, Sarah COS, et al. "Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis." <i>European child & adolescent psychiatry</i> 27.10 (2018): 1335-1345.
Punja 2016	Punja, Salima, et al. "Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents." <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2 (2016).
Badania pierwotne	
Biederman 2002	Biederman, Joseph, et al. "A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of SLI381 (Adderall XR) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder." <i>Pediatrics</i> 110.2 (2002): 258-266.
McCracken 2003	McCracken, James T., et al. "Analog classroom assessment of a once-daily mixed amphetamine formulation, SLI381 (Adderall XR), in children with ADHD." <i>Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry</i> 42.6 (2003): 673-683.
Weisler 2006	Weisler, Richard H., et al. "Mixed amphetamine salts extended-release in the treatment of adult ADHD: a randomized, controlled trial." <i>Cns Spectrums</i> 11.8 (2006): 625-639.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AAFP 2014	Felt BT, Biermann B, Christner JG, et al. Diagnosis and management of ADHD in children. <i>Am Fam Physician</i> . 2014 Oct 1;90(7):456-64. PMID: 25369623.
AAP 2019	Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, et al. AAP SUBCOMMITTEE ON CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVE DISORDER. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. <i>Pediatrics</i> . 2019;144(4):e20192528
BAP 2014	Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, et al; British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. <i>J Psychopharmacol</i> . 2014 Mar;28(3):179-203. doi: 10.1177/0269881113519509. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24526134.
CADDRA 2020	CADDRA - Canadian ADHD Resource Alliance: Canadian ADHD Practice Guidelines, 4.1 Edition, Toronto ON; CADDRA, 2020.
CADTH 2004	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Mixed amphetamine salts https://www.cadth.ca/mixed-amphetamine-salts-15 (data dostępu 16.10.2020 r.)
CADTH 2008	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Mixed amphetamine salts https://www.cadth.ca/mixed-amphetamine-salts-19 (data dostępu 16.10.2020 r.)
CADTH 2009	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Lisdexamfetamine dimesylate https://www.cadth.ca/lisdexamfetamine-dimesylate-6 (data dostępu 16.10.2020 r.)
CPS 2018	Feldman ME, Charach A, Bélanger SA. ADHD in children and youth: Part 2-Treatment. <i>Paediatr Child Health</i> . 2018 Nov;23(7):462-472. doi: 10.1093/pch/pxy113. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30681665; PMCID: PMC6199639.
G-BA 2013	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisdexamfetamindimesilat (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen, ≥ 6 bis < 18 Jahre) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/71/ https://www.gba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/71/-beschluesse (data dostępu 16.10.2020 r.)
G-BA 2019	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisdexamfetamindimesilat (neues Anwendungsgebiet: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen, ≥ 18 Jahre) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/459/ https://www.gba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/459/-beschluesse (data dostępu 16.10.2020 r.)
NICE 2018, aktualizacja 2019, 2020	The National Institute for Health and Care Excellence Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management https://www.nice.org.uk/guidance/ng87 (data dostępu 19.10.2020 r.) The Pharmaceutical Benefits Scheme, Lisdexamfetamine (data dostępu 19.01.2021 r.) https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/lisdexamfetamine-capsule-containing-lisdexamfetamine
PBAC 2020, 2019, 2014, 2013	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/lisdexamfetamine-capsule-containing-lisdexamfetamine-dimesi https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/lisdexamfetamine-dimesilate-psd-07-2014 https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/lisdexamfetamine
PTP 2010	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne Sekcja Psychiatrii Dzieci i Młodzieży https://psychiatria.org.pl/news.tekst.35.leczenie_zespołu_nadpobudliwosci_psychoruchowej_adhd_i_zaburz_enia_hiperkinetycznego (data dostępu 19.10.2020 r.)

RACP 2009	The Royal Australasian College of Physicians. Australian Guidelines on Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) https://www.racp.edu.au/docs/default-source/advocacy-library/pa-australian-guidelines-on-adhd-draft.pdf?sfvrsn=c905321a_8 (data dostępu 19.10.2020 r.)
Pozostałe publikacje	
ADRR	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków http://www.adrreports.eu/pl/index.html (data dostępu 15.10.2020 r.)
FEARS	FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard (data dostępu 15.10.2020 r.)
Opracowanie producenta Adderall XR	Product Monograph Adderall XR, Shire Pharma Canada ULC https://www.takeda.com/4a8788/siteassets/en-ca/home/what-we-do/our-medicines/product-monographs/shire-products/adderall-xr-pm-en.pdf (data dostępu 15.10.2020 r.)
Raport nr OT.4330.8.2019	Analiza Weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas) we wskazaniu: „zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych” (nr w BIP 39/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5931-39-2019-zlc
Raport nr OT.4331.17.2018	Intuniv (guanfacyna) we wskazaniu leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację (nr w BIP 51/2018) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5448-51-2018-zlc
RPA nr 34/2019	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 34/2019 z dnia 13 maja 2019 r. (nr w BIP 39/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5931-39-2019-zlc
RPA nr 45/2018	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 45/2018 z dnia 16 maja 2018 r. (nr w BIP 51/2018) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5448-51-2018-zlc
SRP nr 36/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2019 z dnia 13 maja 2019 r. (nr w BIP 39/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5931-39-2019-zlc
SRP nr 46/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2018 z dnia 7 maja 2018 r. (nr w BIP 51/2018) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5448-51-2018-zlc
WHO	WHO Uppsala Monitoring Centre http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu 15.10.2020 r.)

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Adderall XR w zespole ADHD w bazie Medline (data wyszukiwania: 4.12.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
57	<p>(((((Adderall XR[Title/Abstract]) OR (mixed amphetamine salts[Title/Abstract])) OR (mixed amphetamine salts[MeSH Terms])) OR (mixed amphetamine salts SR[Title/Abstract])) OR (mixed amphetamine salts sustained-release[Title/Abstract])) OR (mixed amphetamine salts XR[Title/Abstract])) OR (mixed amphetamine salts ER[Title/Abstract])) OR (mixed amphetamine salts extended-release[Title/Abstract])) OR (mixed amphetamine salts PR[Title/Abstract])) OR (mixed amphetamine salts prolonged-release[Title/Abstract])) OR (mixed amphetamine salts long acting[Title/Abstract])) OR (MAS[Title/Abstract])) OR (MAS SR[Title/Abstract])) OR (MAS sustained-release[Title/Abstract])) OR (MAS XR[Title/Abstract])) OR (MAS ER[Title/Abstract])) OR (MAS extended-release[Title/Abstract])) OR (MAS PR[Title/Abstract])) OR (MAS prolonged-release[Title/Abstract])) OR (MAS long acting[Title/Abstract])) OR (amphetamine[Title/Abstract])) OR (amphetamine[MeSH Terms])) OR (amphetamine SR[Title/Abstract])) OR (amphetamine sustained-release[Title/Abstract])) OR (amphetamine XR[Title/Abstract])) OR (amphetamine ER[Title/Abstract])) OR (amphetamine extended-release[Title/Abstract])) OR (amphetamine PR[Title/Abstract])) OR (amphetamine prolonged-release[Title/Abstract])) OR (amphetamine long acting[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine[MeSH Terms])) OR (dextroamphetamine[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine SR[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine sustained-release[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine XR[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine ER[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine extended-release[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine PR[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine prolonged-release[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine long acting[Title/Abstract])) OR (dexamphetamine[Title/Abstract])) OR (dexamphetamine[MeSH Terms])) OR (dexamphetamine sustained-release[Title/Abstract])) OR (dexamphetamine XR[Title/Abstract])) OR (dexamphetamine ER[Title/Abstract])) OR (dexamphetamine extended-release[Title/Abstract])) OR (dexamphetamine PR[Title/Abstract])) OR (dexamphetamine prolonged-release[Title/Abstract])) OR (dexamphetamine long acting[Title/Abstract])) AND (((ADHD[MeSH Terms]) OR (ADHD[Title/Abstract])) OR (Attention Deficit Hyperactivity Disorder[Title/Abstract])) OR (Attention Deficit Hyperactivity Disorder[MeSH Terms]))</p>	1 769
56	<p>(((((Adderall XR[Title/Abstract]) OR (mixed amphetamine salts[Title/Abstract])) OR (mixed amphetamine salts[MeSH Terms])) OR (mixed amphetamine salts SR[Title/Abstract])) OR (mixed amphetamine salts sustained-release[Title/Abstract])) OR (mixed amphetamine salts XR[Title/Abstract])) OR (mixed amphetamine salts ER[Title/Abstract])) OR (mixed amphetamine salts extended-release[Title/Abstract])) OR (mixed amphetamine salts PR[Title/Abstract])) OR (mixed amphetamine salts prolonged-release[Title/Abstract])) OR (mixed amphetamine salts long acting[Title/Abstract])) OR (MAS[Title/Abstract])) OR (MAS SR[Title/Abstract])) OR (MAS sustained-release[Title/Abstract])) OR (MAS XR[Title/Abstract])) OR (MAS ER[Title/Abstract])) OR (MAS extended-release[Title/Abstract])) OR (MAS PR[Title/Abstract])) OR (MAS prolonged-release[Title/Abstract])) OR (MAS long acting[Title/Abstract])) OR (amphetamine[Title/Abstract])) OR (amphetamine[MeSH Terms])) OR (amphetamine SR[Title/Abstract])) OR (amphetamine sustained-release[Title/Abstract])) OR (amphetamine XR[Title/Abstract])) OR (amphetamine ER[Title/Abstract])) OR (amphetamine extended-release[Title/Abstract])) OR (amphetamine PR[Title/Abstract])) OR (amphetamine prolonged-release[Title/Abstract])) OR (amphetamine long acting[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine[MeSH Terms])) OR (dextroamphetamine[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine SR[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine sustained-release[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine XR[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine ER[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine extended-release[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine PR[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine prolonged-release[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine long acting[Title/Abstract])) OR (dexamphetamine[Title/Abstract])) OR (dexamphetamine[MeSH Terms])) OR (dexamphetamine sustained-release[Title/Abstract])) OR (dexamphetamine XR[Title/Abstract])) OR (dexamphetamine ER[Title/Abstract])) OR (dexamphetamine extended-release[Title/Abstract])) OR (dexamphetamine PR[Title/Abstract])) OR (dexamphetamine prolonged-release[Title/Abstract])) OR (dexamphetamine long acting[Title/Abstract]))</p>	61 673
55	dexamphetamine long acting[Title/Abstract]	68
54	dexamphetamine prolonged-release[Title/Abstract]	0
53	dexamphetamine PR[Title/Abstract]	20
52	dexamphetamine extended-release[Title/Abstract]	49
51	dexamphetamine ER[Title/Abstract]	9
50	dexamphetamine XR[Title/Abstract]	13
49	dexamphetamine sustained-release[Title/Abstract]	32
48	dexamphetamine SR[Title/Abstract]	14
47	dexamphetamine[MeSH Terms]	7 038

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
46	dexamphetamine[Title/Abstract]	389
45	dextroamphetamine long acting[Title/Abstract]	62
44	dextroamphetamine prolonged-release[Title/Abstract]	0
43	dextroamphetamine PR[Title/Abstract]	19
42	dextroamphetamine extended-release[Title/Abstract]	47
41	dextroamphetamine ER[Title/Abstract]	9
40	dextroamphetamine XR[Title/Abstract]	13
39	dextroamphetamine sustained-release[Title/Abstract]	31
38	dextroamphetamine SR[Title/Abstract]	13
37	dextroamphetamine[Title/Abstract]	734
36	dextroamphetamine[MeSH Terms]	7 038
35	amphetamine long acting[Title/Abstract]	185
34	amphetamine prolonged-release[Title/Abstract]	3
33	amphetamine PR[Title/Abstract]	110
32	amphetamine extended-release[Title/Abstract]	14
31	amphetamine ER[Title/Abstract]	110
30	amphetamine XR[Title/Abstract]	96
29	amphetamine sustained-release[Title/Abstract]	83
28	amphetamine SR[Title/Abstract]	112
27	amphetamine[MeSH Terms]	37 903
26	amphetamine[Title/Abstract]	23 418
25	MAS long acting[Title/Abstract]	35
24	MAS prolonged-release[Title/Abstract]	1
23	MAS PR[Title/Abstract]	82
22	MAS extended-release[Title/Abstract]	56
21	MAS ER[Title/Abstract]	6
20	MAS XR[Title/Abstract]	38
19	MAS sustained-release[Title/Abstract]	16
18	MAS SR[Title/Abstract]	1
17	MAS[Title/Abstract]	15 856
16	mixed amphetamine salts long acting[Title/Abstract]	34
15	mixed amphetamine salts prolonged-release[Title/Abstract]	0
14	mixed amphetamine salts PR[Title/Abstract]	1
13	mixed amphetamine salts extended-release[Title/Abstract]	45
12	mixed amphetamine salts ER[Title/Abstract]	13
11	mixed amphetamine salts XR[Title/Abstract]	52
10	mixed amphetamine salts sustained-release[Title/Abstract]	3
9	mixed amphetamine salts SR[Title/Abstract]	1
8	mixed amphetamine salts[MeSH Terms]	14
7	mixed amphetamine salts[Title/Abstract]	144
6	Adderall XR[Title/Abstract]	49
5	((ADHD[MeSH Terms]) OR (ADHD[Title/Abstract])) OR (Attention Deficit Hyperactivity Disorder[Title/Abstract]) OR (Attention Deficit Hyperactivity Disorder[MeSH Terms])	40 256
4	Attention Deficit Hyperactivity Disorder[MeSH Terms]	29 291
3	Attention Deficit Hyperactivity Disorder[Title/Abstract]	25 641
2	ADHD[Title/Abstract]	26 438

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	ADHD[MeSH Terms]	29 291

Tabela 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. Adderall XR w zespole ADHD w bazie Embase (data wyszukiwania: 4.12.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
56	3 and 55	1084
55	4 or 14 or 24 or 34 or 44 or 54	48127
54	45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53	403
53	dexamphetamine long acting.ab,kf,ti.	0
52	dexamphetamine prolonged-release.ab,kf,ti.	0
51	dexamphetamine PR.ab,kf,ti.	0
50	dexamphetamine extended-release.ab,kf,ti.	0
49	dexamphetamine ER.ab,kf,ti.	0
48	dexamphetamine XR.ab,kf,ti.	0
47	dexamphetamine sustained-release.ab,kf,ti.	1
46	dexamphetamine SR.ab,kf,ti.	0
45	dexamphetamine.ab,kf,ti.	403
44	35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43	717
43	dextroamphetamine long acting.ab,kf,ti.	1
42	dextroamphetamine prolonged-release.ab,kf,ti.	0
41	dextroamphetamine PR.ab,kf,ti.	0
40	dextroamphetamine extended-release.ab,kf,ti.	1
39	dextroamphetamine ER.ab,kf,ti.	0
38	dextroamphetamine XR.ab,kf,ti.	0
37	dextroamphetamine sustained-release.ab,kf,ti.	0
36	dextroamphetamine SR.ab,kf,ti.	0
35	dextroamphetamine.ab,kf,ti.	717
34	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33	23941
33	amphetamine long acting.ab,kf,ti.	0
32	amphetamine prolonged-release.ab,kf,ti.	0
31	amphetamine PR.ab,kf,ti.	0
30	amphetamine extended-release.ab,kf,ti.	15
29	amphetamine ER.ab,kf,ti.	1
28	amphetamine XR.ab,kf,ti.	0
27	amphetamine sustained-release.ab,kf,ti.	0
26	amphetamine SR.ab,kf,ti.	2
25	amphetamine.ab,kf,ti.	23941
24	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	23469
23	MAS long acting.ab,kf,ti.	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
22	MAS prolonged-release.ab,kf,ti.	0
21	MAS PR.ab,kf,ti.	0
20	MAS extended-release.ab,kf,ti.	9
19	MAS ER.ab,kf,ti.	7
18	MAS XR.ab,kf,ti.	38
17	MAS sustained-release.ab,kf,ti.	0
16	MAS SR.ab,kf,ti.	2
15	MAS.ab,kf,ti.	23469
14	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	150
13	mixed amphetamine salts long acting.ab,kf,ti.	0
12	mixed amphetamine salts prolonged-release.ab,kf,ti.	0
11	mixed amphetamine salts PR.ab,kf,ti.	0
10	mixed amphetamine salts extended-release.ab,kf,ti.	46
9	mixed amphetamine salts ER.ab,kf,ti.	2
8	mixed amphetamine salts XR.ab,kf,ti.	0
7	mixed amphetamine salts sustained-release.ab,kf,ti.	0
6	mixed amphetamine salts SR.ab,kf,ti.	0
5	mixed amphetamine salts.ab,kf,ti.	150
4	Adderall XR.ab,kf,ti.	50
3	1 or 2	33777
2	Attention Deficit Hyperactivity Disorder.ab,kf,ti.	26811
1	ADHD.ab,kf,ti.	27027

Tabela 25. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. Adderall XR w zespole ADHD w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 4.12.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
60	#4 and #59	487
59	#13 or #22 or #31 or #40 or #49 or #58	11724
58	#50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57	23
57	(dexamphetamine long acting):ti,ab,kw	5
56	(dexamphetamine prolonged-release):ti,ab,kw	0
55	(dexamphetamine PR):ti,ab,kw	6
54	(dexamphetamine extended-release):ti,ab,kw	6
53	(dexamphetamine ER):ti,ab,kw	1
52	(dexamphetamine XR):ti,ab,kw	7
51	(dexamphetamine sustained-release):ti,ab,kw	10
50	(dexamphetamine SR):ti,ab,kw	5
49	#41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48	46
48	(dextroamphetamine long acting):ti,ab,kw	16

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
47	(dextroamphetamine prolonged-release):ti,ab,kw	0
46	(dextroamphetamine PR):ti,ab,kw	6
45	(dextroamphetamine extended-release):ti,ab,kw	11
44	(dextroamphetamine ER):ti,ab,kw	0
43	(dextroamphetamine XR):ti,ab,kw	7
42	(dextroamphetamine sustained-release):ti,ab,kw	14
41	(dextroamphetamine SR):ti,ab,kw	4
40	#32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39	208
39	(amphetamine long acting):ti,ab,kw	35
38	(amphetamine prolonged-release):ti,ab,kw	0
37	(amphetamine PR):ti,ab,kw	18
36	(amphetamine extended-release):ti,ab,kw	121
35	(amphetamine ER):ti,ab,kw	18
34	(amphetamine XR):ti,ab,kw	75
33	(amphetamine sustained-release):ti,ab,kw	38
32	(amphetamine SR):ti,ab,kw	18
31	#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30	346
30	(MAS long acting):ti,ab,kw	161
29	(MAS prolonged-release):ti,ab,kw	2
28	(MAS PR):ti,ab,kw	75
27	(MAS extended-release):ti,ab,kw	60
26	(MAS ER):ti,ab,kw	39
25	(MAS XR):ti,ab,kw	39
24	(MAS sustained-release):ti,ab,kw	13
23	(MAS SR):ti,ab,kw	22
22	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	80
21	(mixed amphetamine salts long acting):ti,ab,kw	16
20	(mixed amphetamine salts prolonged-release):ti,ab,kw	0
19	(mixed amphetamine salts PR):ti,ab,kw	7
18	(mixed amphetamine salts extended-release):ti,ab,kw	67
17	(mixed amphetamine salts ER):ti,ab,kw	11
16	(mixed amphetamine salts XR):ti,ab,kw	47
15	(mixed amphetamine salts sustained-release):ti,ab,kw	5
14	(mixed amphetamine salts SR):ti,ab,kw	1
13	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	11724
12	(dexamphetamine):ti,ab,kw	238
11	MeSH descriptor: [Dextroamphetamine] explode all trees	721
10	(dextroamphetamine):ti,ab,kw	727
9	MeSH descriptor: [Amphetamines] explode all trees	1904
8	(amphetamine):ti,ab,kw	1670
7	(Adderall XR):ti,ab,kw	43
6	(MAS):ti,ab,kw	8970

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
5	(mixed amphetamine salts):ti,ab,kw	98
4	#1 or #2 or #3	5718
3	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explode all trees	2741
2	(Attention Deficit Hyperactivity Disorder):ti,ab,kw	4781
1	(ADHD):ti,ab,kw	4663

13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania Adderall XR (Amphetaminum/Dextroamphetaminum) w analizowanym wskazaniu

