



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Elvanse (dimezylan lisdeksamfetaminy)**  
**we wskazaniu:**  
**zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem**  
**uwagi (ADHD) (ICD-10: F90.1)**  
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.6.2023

Data ukończenia: 21 czerwca 2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**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 (nie dotyczy).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**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:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>ADHD</b>	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi
<b>AADPA</b>	Australian ADHD Professionals Association
<b>AAP</b>	American Academy of Pediatrics
<b>AE</b>	zdażenie nieporządane
<b>ATX</b>	atomoksetyna
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BAP</b>	British Association for Psychopharmacology
<b>CADDRA</b>	Canadian ADHD Resource Alliance
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	zaburzenia zachowania
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CPS</b>	Canadian Paediatric Society
<b>EOS</b>	koniec badania ( <i>ang. end of study</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków ( <i>ang. Food and Drug Administration</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>LDX</b>	lisdeksamfetamina
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>MAS</b>	Mieszanina soli amfetaminy
<b>MDF</b>	modafinil
<b>MPH</b>	metylofenidat
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>OOD</b>	zaburzenie opozycyjno-buntownicze
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PTP</b>	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne
<b>r.ż.</b>	roku życia
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TEAE</b>	Treatment Emergent Adverse Event

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji .....	8
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>10</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	11
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>14</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>16</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>21</b>
<b>8. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>22</b>
<b>9. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>23</b>
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	23
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	23
9.2.1. Opis badań włączonych do analizy.....	23
9.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	28
9.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 31</b>	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	31
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	32
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>34</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>38</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>39</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	39
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań .....	41

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	22.03.2023
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.555.2023.1.KSz

---

*Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):*

Produkt leczniczy Elvanse, Lisdexamfetamini dimesilas, kapsułki twarde 30 mg, we wskazaniu zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977).

*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. z 2022 r. poz. 2555 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

---

*Analizowane technologie medyczne:*

- Elvanse, Lisdexamfetamini dimesilas, kapsułki twarde 30 mg

---

*Do finansowania we wskazaniach:*

- zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22.03.2023 r., znak PLD.45340.555.2023.1.KSz (data wpływu do AOTMiT: 22.03.2023 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. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Elvanse, Lisdexamfetamini dimesilas, kapsułki twarde 30 mg

we wskazaniu zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (ICD-10: F90.1), sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977). Powyższe wskazanie jest zgodne informacją przedstawioną w piśmie znak PLD.45340.555.2023.3.KSz z dnia 19.05.2023 r. w odpowiedzi na pismo o nr. OT.4211.6.2023.2.AZ z dnia 16 maja 2023 r. w sprawie doprecyzowania wskazania.

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

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.

[AOTMiT OT.4330.8.2019]

#### 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

#### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

U około 70% cierpiących na ADHD dzieci objawy utrzymują się w okresie dojrzewania, a u 5–10% również w okresie dorosłości (jeśli ADHD towarzyszą inne zaburzenia psychiczne, to odsetek ten jest większy).

Nieleczone ADHD niesie ze sobą duże ryzyko powikłań zdrowotnych, emocjonalnych i społecznych. W nauce szkolnej dziecko osiąga wyniki poniżej swoich realnych możliwości, często również ma opinię „łobuza” i „źle wychowanego”, może spotkać się z odrzuceniem ze strony grupy rówieśniczej. Skutkiem tego jest niska samoocena i problemy emocjonalne, które narastają w miarę upływu czasu i w okresie dojrzewania nastolatek może doświadczać trudności w funkcjonowaniu społecznym, wchodzić w konflikty z prawem, sięgać po substancje psychoaktywne (alkohol, narkotyki), podejmować inne działania autodestrukcyjne (czyli celowe zachowania przynoszące samemu sobie szkodę). Dorosłe osoby cierpiące na nieleczone ADHD mają ponad to częściej problemy w życiu zawodowym i nierzadko wykonują prace poniżej swoich umiejętności.

Wśród powikłań zdrowotnych 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: Medycyna Praktyczna, <https://www.mp.pl/pacient/pediatrica/choroby/psychiatria/78868.zespol-nadpobudliwosci-psychoruchowej-adhd>, data dostępu 26.05.2023 r.]

#### Epidemiologia i obciążenie chorobą

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.

[Krempieńska 2011]

## Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie ADHD wymaga złożonych metod postępowania, dostosowanych do wieku dziecka, nasilenia objawów i ewentualnego współwystępowania innych zaburzeń.

Podstawowymi elementami postępowania terapeutycznego są:

- psychoedukacja, czyli przekazanie informacji na temat objawów i podstawowych sposobów postępowania z dzieckiem. Optymalnym rozwiązaniem jest zapewnienie psychoedukacji nie tylko rodzicom, ale także innym osobom, które biorą udział w opiece nad dzieckiem (nauczycielom, wychowawcom, członkom rodziny);
- interwencje behawioralne, stosowane przez rodziców, opiekunów i nauczycieli. Są to określone sposoby postępowania w sytuacji problematycznych zachowań dziecka, a także metody pomagające mu w zwiększeniu efektywności koncentracji. Opiekunowie dziecka uczą się stosować te metody w ramach tzw. treningów rodzicielskich lub indywidualnych spotkań z lekarzem albo psychologiem prowadzącym, a nauczyciele podczas przeznaczonych dla nich warsztatów.

W przypadku dzieci w wieku przedszkolnym psychoedukacja i interwencje behawioralne zwykle okazują się wystarczające.

Leczenie farmakologiczne ADHD – podobnie jak w przypadku innych zaburzeń psychicznych u dzieci i dorosłych – jest leczeniem objawowym. Oznacza to (w pewnym uproszczeniu), że leki zmniejszają objawy, ale nie usuwają przyczyny zaburzenia i ich działanie widoczne jest wtedy, gdy pacjent je przyjmuje.

Obecnie lekiem pierwszego wyboru jest metylofenidat, należący do grupy tzw. leków psychostymulujących, czyli poprawiających koncentrację. Skuteczność tego leku ocenia się na 80%. Dostępne są preparaty o przedłużonym uwalnianiu, które zażywa się tylko raz dziennie – rano. Najczęściej obserwowanymi i zwykle przemijającymi działaniami niepożądanymi są dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, bóle głowy, zaburzenia snu, przyspieszone tętno i zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszenie apetytu. Rzadszymi powikłaniami są: obniżenie nastroju, zaburzenia psychotyczne, napady padaczkowe. Metylofenidatu nie powinno się stosować u dzieci cierpiących na tiki, gdyż może on spowodować ich nasilenie.

Atomoksetyna alternatywnym lekiem dla dzieci, u których stosowanie metylofenidatu jest nieskuteczne lub niewskazane.

Źródło: *Medycyna Praktyczna*, [<https://www.mp.pl/pacjent/pediatrica/choroby/psychiatria/78868.zespol-nadpobudliwosci-psychoruchowej-adhd>], data dostępu 29.05.2023 r].

## 3.2. Liczebność populacji

### Dane NFZ

Według danych NFZ liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem zaburzenia hiperkinetyczne (ICD-10: F90) w latach 2017-2021 wynosiła ok. 44 tys. – 48 tys. w skali roku, z czego większość (95-97%) stanowiły dzieci, ich liczba wynosiła ok. 42 tys. – 47 tys. Zaś liczebności pacjentów ogółem z rozpoznaniem hiperkinetyczne zaburzenia zachowania<sup>1</sup> (ICD-10: F90.1) w latach 2017-2021 wynosiła ok. 9 tys. w skali roku. W latach 2017-2021 liczebność pacjentów ogółem ulegała pewnej fluktuacji, jednak dane nie wskazują na występowanie trendu malejącego bądź rosnącego.

Zgodnie z danymi z bazy LEK, w latach 2017-2021 liczba pacjentów u których zrefundowano leki psychoanaleptyczne tj. metylfenidat i/lub atomoksetynę wyniosła ok. 23-28 tys. osób. Warto jednak zauważyć, że w I półroczu 2022 r. liczba pacjentów która stosowała ww. substancje czynne wyniosła ok. 36 tys. osób, zatem odnotowano 27% wzrost względem roku poprzedniego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>1</sup> Wskazanie obejmuje ADHD [zaburzenie hiperkinetyczne z towarzyszącymi zaburzeniami zachowania]



Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem zaburzenia hiperkinetyczne (ICD-10: F90) oraz hiperkinetyczne zaburzenia zachowania (ICD-10: F90.1) w okresie 2017 r.-I poł 2022 r. (źródło: baza SWIAD, baza LEK)

Pacjenci (unikalne numery PESEL)	2017	2018	2019	2020	2021	I poł. 2022	
u których sprawozdano kod ICD-10 (główny lub współistniejący): F90 wraz z podkodami	Ogółem	46464	47263	48926	43930	48416	38008
	< 18 lat	44940	45707	47159	42096	45845	35443
	≥ 18 lat	1621	1653	1888	1952	2743	2630
u których sprawozdano kod ICD-10 (główny lub współistniejący): F90.1	Ogółem	9017	8819	9105	8564	9114	7078
	< 18 lat	8887	8683	8957	8382	8877	6837
	≥ 18 lat	143	144	162	197	264	246
u których zrefundowano leki z grupy limitowej 185.0, Leki psychoanaleptyczne - metylfenidat	Ogółem	21634	23889	26528	23949	24740	30905
u których zrefundowano leki z grupy limitowej 185.1, Leki psychoanaleptyczne - atomoksetyna	Ogółem	2052	2142	2595	3386	4603	6574
u których zrefundowano leki z grupy limitowej 185.0 i/lub 185.1	Ogółem	23059	25438	28347	26462	28212	35778

### Opinie ekspertów klinicznych

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu: F90.1 zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). W opinii dr n. med. Aleksandry Lewandowskiej spośród pacjentów z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) liczba osób, u których oceniania technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wyniesie 4. Ekspert kliniczny na podstawie danych z raportu z badań „Kompleksowe badanie zdrowia psychicznego społeczeństwa i jego uwarunkowań (EZOP II IPiN 2021) wskazuje, że w Polsce jest obecnie 86 600 pacjentów w wieku 7-17 lat ze zdiagnozowanym ADHD.

Tabela 2. Liczebność populacji wg stanowiska eksperckiego dr n. med. Aleksandry Lewandowskiej

Wskazanie	Parametr	Liczba pacjentów	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Obecna liczba chorych w Polsce w grupie wiekowej 7-17 lat	86 600	Raport z badań „Kompleksowe badanie zdrowia psychicznego społeczeństwa i jego uwarunkowań – EZOP II IPiN 2021 (Obecnie to są najbardziej aktualne dane dotyczące naszego kraju).
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce w grupie wiekowej 7-17 lat	20 000	Mając na uwadze, że najbardziej aktualne dane (kolumna wcześniej, badania ERZOP II) wskazują na rozpowszechnienie ADHD u dzieci i młodzieży na 2%, to liczba nowych zachorowań w ciągu roku będzie wynosiła w tej grupie wiekowej 7-17 lat na poziomie ok. 20 tys. (szacunek własny).
	Odsetek osób, u których oceniania technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego	4	Liczba wniosków, które opiniowałam o refundację produktu leczniczego w ramach importu docelowego Elvanse, Lisdexamfetamini dimesilas, kapsułki twarde, 30 mg, we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) w ciągu roku 2022 wynosiła 4.

## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Technologia oceniana – opis

#### Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt leczniczy Elvanse nie znajduje się w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Elvanse.

Tabela 3. Informacje dotyczące produktu leczniczego Elvanse

<b>Nazwa produktu leczniczego</b>	Elvanse, lisdexamfetamini dimesilas
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
<b>Postać i droga podania</b>	Kapsułka twarda podawana doustnie
<b>Opakowanie</b>	Kapsułki twarde 30mg, 30 kapsulek
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Kapsułki 30 mg: Każda kapsułka zawiera 30 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu, co odpowiada 8,9 mg deksamfetaminy.
<b>Wskazania</b>	Produkt leczniczy Elvanse jest wskazany do stosowania w kompleksowym programie leczenia zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylfenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.
<b>Dawkowanie</b>	Dawkowanie należy dobrać indywidualnie, uwzględniając wskazania i odpowiedź na leczenie. W początkowej fazie leczenia należy starannie ustalić dawkę produktu leczniczego Elvanse, w zależności od indywidualnej odpowiedzi na leczenie. Leczenie rozpoczyna się od dawki 30 mg raz na dobę, rano. Dawkę można zwiększać o 20 mg raz na tydzień. Produkt leczniczy Elvanse stosuje się doustnie w najmniejszej skutecznej dawce. Maksymalna zalecana dawka wynosi 70 mg na dobę. Nie badano działania większych dawek.
<b>Środki ostrożności</b>	Należy przepisywać i wydawać możliwie jak najmniejsze ilości lisdeksamfetaminy dimezylanu, aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania. Należy zachować ostrożność podczas stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu u pacjentów otrzymujących inne leki o działaniu sympatykomimetycznym. Jeśli po osiągnięciu pełnoletniości przez pacjenta nie udało się odstawić leczenia, konieczne może być jego kontynuowanie po przekroczeniu 18 lat. W takich przypadkach należy regularnie, raz na rok kontrolować stan dorosłego pacjenta [ChPL Elvanse]. U niektórych pacjentów Elvanse może powodować zaburzenia rytmu serca. Jeśli w okresie leczenia wystąpi kołatanie lub nieregularny rytm pracy serca, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza. Ryzyko zaburzeń czynności serca może się zwiększać wraz z dawką. Należy zatem stosować zaleconą dawkę [ulotka Elvanse].

Źródło: ChPL Elvanse (data aktualizacji: 04.2022 r.)

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

W maju 2019 roku Elvanse był przedmiotem oceny Agencji 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 i uzyskał zarówno pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendację Prezesa Agencji (BIP Agencji: 34/2019).

We wskazaniu zbliżonym do ocenianego oceniano w Agencji w ramach importu docelowego:

- w 2018 i 2021 r., produkt leczniczy Intuniv we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD) uzyskał zarówno pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendację Prezesa Agencji
- w 2020 r., produkt leczniczy Intuniv we wskazaniu: zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, uzyskał zarówno pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendację Prezesa Agencji
- w 2021 r., produkt leczniczy Adderall XR we wskazaniu: zespół ADHD, uzyskał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendację Prezesa Agencji

Szczegółowe informacje w tym zakresie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące produktu leczniczego Elvanse

Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa	
Technologia oceniania	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości</b> nr 36/2019 z dnia 13 maja 2019 roku<sup>1</sup></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Elvanse</b> (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 30 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021318,</li> <li>• <b>Elvanse</b> (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 50 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021325,</li> <li>• <b>Elvanse</b> (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 70 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021332,</li> </ul> <p>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</u></p> <p>Ze względu na dostępne dowody naukowe w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa oraz praktykę kliniczną, która wskazuje na korzyści ze stosowania leku, Rada <b>rekomenduje</b> refundowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Efektem wprowadzenia leku powinno być poszerzenie spektrum dostępnych leków i zwiększenie konkurencji cenowej pomiędzy nimi.</p> <p>Uwaga Rady:</p> <p>Rada stoi na stanowisku, że wszystkie leki stosowane w II linii leczenia ADHD powinny znaleźć się w jednej grupie limitowej.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT Rekomendacja</b> nr 34/2019 z dnia 13 maja 2019 r.<sup>2</sup></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Elvanse</b> (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 30 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021318;</li> <li>• <b>Elvanse</b> (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 50 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021325;</li> <li>• <b>Elvanse</b> (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde, 70 mg, 30 kaps., EAN: 5060147021332;</li> </ul> <p>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>

<b>Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa</b>	
	<p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uważa za <b>zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii.</p>
<b>Technologie alternatywne</b>	
<p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 137/2021 z dnia 10 grudnia 2021 r.<sup>3</sup></b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv, Guanfacinum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu à 1 mg, 2 mg, 3 mg oraz 4 mg, we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), pod warunkiem stosowania w drugiej lub kolejnych liniach leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W wyniku aktualizacji nie zidentyfikowano danych, które wskazywałyby na zmianę wnioskowania względem stanu z roku 2018, w związku z czym kontynuowanie finansowania ze środków publicznych guanfacyny w omawianym wskazaniu można uznać za <b>zasadne</b>. Przy czym z uwagi na działania niepożądane obserwowane w populacji dzieci i młodzieży, nie rekomenduje się stosowania guanfacyny w pierwszej linii leczenia.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2021 z dnia 6 grudnia 2021 roku<sup>4</sup></b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacinum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu à 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w drugiej lub kolejnych liniach leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Odnalezione dowody naukowe wskazują na możliwą użyteczność guanfacyny, w skojarzeniu z innymi lekami, w redukowaniu objawów i negatywnych konsekwencji ADHD. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych, w populacji dzieci i młodzieży, należy ją stosować ostrożnie, szczególnie unikając jej w pierwszej linii leczenia.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2021 z dnia 25 stycznia 2021 roku<sup>5</sup></b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> wydawanie zgód na refundację leku Adderall XR (amphetaminum/dextroamphetaminum), kapsułki à 20 mg, 100 kapsulek, we wskazaniu: zespół ADHD.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Głównymi argumentami przeciwko finansowaniu są te, wskazane przez agencję HTA Kanady, która utrzymała negatywną rekomendację z uwagi na:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brak wystarczających dowodów na wyższą skuteczność kliniczną leku Adderall XR w stosunku do tańszych formułacji innych stymulantów, takich jak metylofenidat lub deksamfetamina.</li> <li>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 (&lt;4 tygodni), nie ma badań z randomizacją z długim czasem obserwacji, w których wykazano pozytywny wpływ leku na jakość życia, wyniki w nauce lub zachowanie.</li> <li>3. Adderall XR nie jest kosztowo efektywny w I linii leczenia, a brakuje badań, w których byłby kolejną linią leczenia.</li> </ol>
<p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 9/2021 z dnia 23 lutego 2021 r.<sup>6</sup></b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Adderall XR (Amphetaminum/Dextroamphetaminum) we wskazaniu: zespół ADHD.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za <b>niezasadne</b> wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Adderall XR (Amphetaminum/Dextroamphetaminum) we wskazaniu: zespół ADHD.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2020 z dnia 30 listopada 2020 roku<sup>7</sup></b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> wydawanie zgód na refundację leku Intuniv (guanfacyna), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniu: zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> wydawanie zgód na refundację leku Intuniv (guanfacyna), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniu: zespół Tourette'a</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skuteczność wykazana w jednym badaniu klinicznym Scahill 2001; •</li> <li>• wytyczne – amerykańska AAN 2019 oraz polskie Janik 2018 – wymieniają guanfacynę, obok innych leków z grupy agonistów <math>\alpha</math>-adrenergicznych, tj. klonidyny, do leczenia tików/zespołu Tourette'a;</li> <li>• lek jest tani i ma mały wpływ na budżet płatnika.</li> </ul>

<b>Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa</b>	
<b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 88/2020 z dnia 30 listopada 2020 r.<sup>8</sup></b>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacyna), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniu: • zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.</p> <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacyna), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniu: • zespół Tourette'a.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe <b>uzasadniają</b> finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu: zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe <b>nie uzasadniają</b> finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu zespół Tourette'a.</li> </ul>
<b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 45/2018 z dnia 16 maja 2018 r.<sup>9</sup></b>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacine hydrochloride), tabletki o przedłużonym uwalnianiu (1 mg, 2 mg, 3 mg, 4mg) we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne oraz opinie ekspertów <b>uzasadniają</b> finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.</p>
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2018 z dnia 7 maja 2018 roku<sup>10</sup></b>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> wydawanie zgód na refundację leku Intuniv (guanfacyna) we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Rada zwraca uwagę, że omawiany lek w przedmiotowym wskazaniu jest stosowany w II lub w 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>

Źródła: OT.4330.8.2019 Elvanse

<sup>1</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/039/SRP/u\\_18\\_165\\_190513\\_s\\_36\\_elvanse\\_lisdexamfetamini\\_dimesilas\\_w\\_ref\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/039/SRP/u_18_165_190513_s_36_elvanse_lisdexamfetamini_dimesilas_w_ref_zacz.pdf)

<sup>2</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/039/REK/rp\\_34\\_2019\\_elvanse.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/039/REK/rp_34_2019_elvanse.pdf)

<sup>3</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/163/REK/2021%2012%2010%20BP%20Rekomendacja%20137-2021%20Intuniv%20import%20BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/163/REK/2021%2012%2010%20BP%20Rekomendacja%20137-2021%20Intuniv%20import%20BIP.pdf)

<sup>4</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/163/SRP/U\\_54\\_322\\_06122021\\_s\\_137\\_Intuniv\\_import\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/163/SRP/U_54_322_06122021_s_137_Intuniv_import_zacz.pdf)

<sup>5</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/163/SRP/U\\_4\\_30\\_25012021\\_s\\_9\\_%20Adderall%20XR\\_amphetaminum\\_dextromphetaminum\\_import\\_zacz\\_SAFE.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/163/SRP/U_4_30_25012021_s_9_%20Adderall%20XR_amphetaminum_dextromphetaminum_import_zacz_SAFE.pdf)

<sup>6</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/163/REK/2021%2002%2023%20BP%20Rekomendacja%209-2021%20Adderall%20ADHD\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/163/REK/2021%2002%2023%20BP%20Rekomendacja%209-2021%20Adderall%20ADHD_BIP.pdf)

<sup>7</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/290/SRP/U\\_49\\_412\\_30112020\\_s\\_88\\_Intuniv\\_guanfacinum\\_import\\_zacz\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/290/SRP/U_49_412_30112020_s_88_Intuniv_guanfacinum_import_zacz_REOPTR.pdf)

<sup>8</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/290/REK/2020\\_11\\_30\\_Rekomendacja\\_nr\\_RP\\_88\\_2020\\_Intuniv\\_Import\\_docelowy\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/290/REK/2020_11_30_Rekomendacja_nr_RP_88_2020_Intuniv_Import_docelowy_BIP_REOPTR.pdf)

<sup>9</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/051/REK/RP\\_45\\_2018\\_Intuniv.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/051/REK/RP_45_2018_Intuniv.pdf)

<sup>10</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/051/SRP/U\\_17\\_150\\_180507\\_stanowisko\\_46\\_Intuniv\\_import.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/051/SRP/U_17_150_180507_stanowisko_46_Intuniv_import.pdf)

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano jedną opinię od eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 5. Stanowiska ekspertów klinicznych

Pytanie	Dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży
Aktualnie stosowane technologie medyczne	metylofenidat* atomoksetyna** guanfacyna***
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<p>W wytycznych NICE 2018 eksperci zalecają stosowanie lisdeksamfetaminy dimezylanu (LDX) u pacjentów po nieskuteczności leczenia (w zakresie zmniejszenia objawów ADHD) metylofenidatem (MPH) (po 6 tygodniach leczenia, przy zastosowaniu odpowiedniej dawki). LDX w ramach terapii w I linii leczenia wymieniana jest także w wytycznych CADDRA 2011 oraz CPS 2018. Ponadto dostępna analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa na podstawie badania SPD489-317, porównującego stosowanie lisdeksamfetaminy dimezylanu (LDX) z atomoksetyną (ATX) w populacji dzieci i młodzieży z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejszą terapię metylofenidatem (MPH), wskazuje na istotne statystycznie różnice na korzyść LDX w porównaniu z ATX w punktach końcowych, m.in.: krótszy czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie, wyższy odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź istotną klinicznie w skali CGI-I, wyższy odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie definiowaną jako redukcja punktacji w skali ADHD-RS-IV. Ponadto raportowano wyższe prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi na leczenie w okresie 4-9 tyg. badania, poprawy o &gt;1 kategorię oceny ciężkości objawów w skali CGI-S, osiągnięcia remisji objawów w skali CGI-S oraz większą redukcję natężenia objawów w skali ADHD RS-IV (w zakresie całkowitej punktacji oraz podskalach oceniających).</p> <p>Aktualnie ze względu na brak Lisdexamfetamini dimesilas specjaliści podejmują decyzję o włączeniu preparatów dostępnych na rynku o nieudowodnionej skuteczności w leczeniu ADHD, m.in. neuroleptyków czy leków z grupy SSRI a także preparatu klonidyny, która jest wymieniana w leczeniu ADHD, ale w Polsce nie jest zarejestrowana do leczenia ADHD.</p>
Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	Nie dostrzegam potencjalnych problemów w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?	W związku z tym, że farmakoterapia Lisdexamfetamini dimesilas podlega ścisłemu nadzorowi w mojej opinii nadużycie lub niewłaściwe zastosowanie z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego jest praktycznie niemożliwe.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<p>Pacjenci u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.</p> <p>Obiecujące wyniki badań związanych z redukcją objawów w wyniku włączenia Lisdexamfetamini dimesilas dotyczą także dzieci po urazach OUN z rozpoznaniem ADHD</p> <p>Źródło: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7830684/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7830684/</a> Brain Sci. 2021 Jan 16;11(1):117. doi: 10.3390/brainsci11010117. Traumatic Brain Injury-Related Attention Deficits in Children: A Controlled Treatment Trial with Lisdexamfetamine Dimesylate (Vyvanse) Michael G Tramontana 1, Jonathan W Prokop 1, Edwin Williamson 1, Tara Duffie 1, Hayden LaFever 1</p>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Grupa pacjentów u których obserwuje się skuteczność wyniku zastosowania metylofenidatu i atomoksetyny oraz guanfacyny.

Pytanie	Dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży
Inne uwagi	<i>Mając na uwadze powyższe zasadne wydaje się objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Elvanse, co będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby wielu pacjentów z ADHD, umożliwiając im kontynuację leczenia psychostymulującego po nieskuteczności metylofenidatu i stanowiąc korzystną alternatywę dla atomoksetyny.</i>

\* Rekomendacja NICE 2018 uznaje metylofenidat za lek stosowany w pierwszej linii leczenia farmakologicznego ADHD, który jest finansowany ze środków publicznych we wskazaniu „Zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia” NICE 2018

\*\* Rekomendacja NICE 2018 uznaje atomoksetynę za lek stosowany w II lub III linii. Atomoksetyna finansowana jest ze środków publicznych we wskazaniu „Nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette'a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 roku życia oraz u młodzieży” NICE 2018

\*\*\* Nielezione ADHD niesie ze sobą duże ryzyko powikłań zdrowotnych, emocjonalnych i społecznych. Wśród nich należy m.in. wymienić: urazy, uzależnienia, skłonność do objadania się skutkująca otyłością, zaburzenia snu, zaburzenia depresyjne i lękowe, większe ryzyko podejmowania działań autoagresywnych i prób samobójczych. Rekomendacja NICE 2018 uznaje metylofenidat za lek stosowany w pierwszej linii natomiast atomoksetynę lub guanfacynę w II lub III linii. Ekspertki zaznaczają, że zastosowanie guanfacyny jest dobrym rozwiązaniem w przypadku lekooporności lub ze względu bezpieczeństwa farmakoterapii u dzieci chorujących na zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, u których nie udało się osiągnąć poprawy podczas leczenia metylofenidatem i/lub atomoksetyną.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 30-31.05.2023 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, <http://www.psychiatria.org.pl/>
- European Psychiatric Association, <https://www.europsy.net/>,
- American Psychiatric Association, <https://www.psychiatry.org/>,
- American Academy of Pediatrics, <https://www.aap.org/en-us/Pages/Default.aspx>,
- Canadian ADHD Resource Alliance, <https://www.caddra.ca/>,
- British Association for Psychopharmacology, <https://www.bap.org.uk/guidelines>,
- NICE (The National Institute for Health and Care Excellence), <http://www.nice.org.uk/guidance>,
- Australia – NHMRC (National Health and Medical Research Council), <http://www.nhmrc.gov.au/>,
- Nowa Zelandia – New Zealand Guidelines Group, <http://www.health.govt.nz/>,
- Szkocja – SIGN (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network), <http://www.sign.ac.uk/>,

W wyniku wyszukiwania włączono 7 dokumentów opisujących wytyczne dot. leczenia ADHD u dzieci, młodzieży i dorosłych: AADPA 2022 (*Australian ADHD Professionals Association*), CADDRA 2020 (*Canadian ADHD Resource Alliance*), AAP 2019 (*American Academy of Pediatrics*), CPS 2018 (*Canadian Pediatrics Society*), NICE 2018 (*National Institute for Health and Care Excellence*), BAP 2014 (*The British Association for Psychopharmacology*) oraz Stanowisko PTP 2010 (*Polskie Towarzystwo Psychiatryczne*).

Lisdeksamfetamina jest wskazywana jako jedna z opcji leczenia 1. linii dla dzieci powyżej 6 r.ż., młodzieży i dorosłych w wytycznych klinicznych AADPA 2022, CADDRA 2020, CPS 2018 oraz NICE 2018 (aktualizacja 2019, 2021). W wytycznych NICE 2018 (aktualizacja, 2019, 2021) zalecane jest stosowanie lisdeksamfetaminy u pacjentów po nieskutecznym leczeniu (w zakresie zmniejszenia objawów ADHD) metylofenidatem (po 6 tygodniach leczenia, przy zastosowaniu odpowiedniej dawki). Natomiast stanowisko PTP 2010 nie wymienia konkretnych leków w ramach farmakoterapii, zaznaczone jest, że leczenie ADHD powinno być kompleksowe.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>AADPA 2022 (Australia)</b>	<p><b><u>Wybór leków – małe dzieci w wieku poniżej 5 lat</u></b></p> <p>Jeśli objawy ADHD powodują znaczne upośledzenie w więcej niż jednej sferze funkcjonowania, specjalista posiadający doświadczenie w rozwoju dziecka i leczeniu ADHD u małych dzieci (pediatra lub psychiatra dziecięcy) powinien ocenić zachowanie dziecka, aby określić odpowiednie opcje leczenia. W tej grupie wiekowej leki należy stosować ostrożnie i ściśle monitorować ich wpływ na pacjenta.</p> <p><b><u>Wybór leków – dzieci i młodzież (w wieku od 5 do 17 lat)</u></b></p> <p>Metylofenidat lub deksamfetamina lub <b>lisdeksamfetamina</b> powinny być proponowane jako leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu dla osób z ADHD, gdy objawy ADHD powodują znaczne upośledzenie****.</p> <p>Decyzja o rozpoczęciu stosowania krótko lub długo działającego preparatu pobudzającego<sup>a</sup> powinna opierać się na decyzji lekarza biorąc pod uwagę preferencje osoby z ADHD lub jej rodzica/opiekuna/rodziny, mając na uwadze wady i zalety stosowania każdego leku. Na przykład:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– preparat o krótkim czasie działania może być preferowany, kiedy niezbędne jest ściśle monitorowanie stanu zdrowia,</li> <li>– preparat o przedłużonym działaniu może być preferowany ze względu na wygodę stosowania lub kiedy istnieją przeciwwskazania medyczne<sup>b</sup>,</li> <li>– wskazane jest rozważenie wszelkich potencjalnych implikacji kosztowych.</li> </ul> <p><sup>a</sup>Oceniono dowody naukowe dotyczące następujących stymulantów dostępnych w Australii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Krótko działające: metylofenidat o natychmiastowym uwalnianiu lub deksamfetamina,</li> <li>– Długo działające: metylofenidat o zmodyfikowanym uwalnianiu lub <b>lisdeksamfetamina</b>.</li> </ul> <p><sup>b</sup> Na przykład niektóre krótko działające stymulanty zawierają gluten i/lub laktozę; u osób z nietolerancją glutenu lub laktozy należy stosować preparaty długo działające wolne od tych substancji.</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Jeśli jeden rodzaj leku lub czas działania leku stymulującego nie jest skuteczny lub jest źle tolerowany, należy wypróbować inny lek.</p> <p>Atomoksetyna, guanfacyna lub klonidyna powinny być oferowane dzieciom i młodzieży, jeśli zachodzi którakolwiek z poniższych sytuacji****:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– leki pobudzające są przeciwwskazane,</li> <li>– występuje nietolerancja metylofenidatu, deksamfetaminy lub lisdeksamfetaminy,</li> <li>– nie zauważono wpływu na objawy po podaniu oddzielnie deksamfetaminy lub lisdeksamfetaminy oraz metylofenidatu w odpowiednich dawkach,</li> <li>– lekarz uważa, że lek może być korzystny jako uzupełnienie obecnego schematu leczenia.</li> </ul> <p>Wymagane jest rozważenie ryzyka i bezpieczeństwa, zwłaszcza jeśli leki mają być stosowane razem.</p> <p><b>Wybór leków – dorośli (w wieku od 18 lat i powyżej)</b></p> <p>Metylofenidat lub deksamfetamina lub <b>lisdeksamfetamina</b> powinny być oferowane jako leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu dla osób z ADHD, gdy objawy ADHD powodują znaczne upośledzenie****.</p> <p>Jeśli jeden rodzaj leku lub czas działania leku stymulującego nie jest skuteczny lub jest źle tolerowany, należy wypróbować inny lek.</p> <p>Atomoksetyna, guanfacyna lub klonidyna powinny być oferowane dorosłym, jeśli zachodzi którakolwiek z poniższych sytuacji****:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– leki pobudzające są przeciwwskazane,</li> <li>– występuje nietolerancja metylofenidatu, deksamfetaminy lub lisdeksamfetaminy,</li> <li>– nie zauważono wpływu na objawy po podaniu oddzielnie deksamfetaminy lub lisdeksamfetaminy oraz metylofenidatu w odpowiednich dawkach lekarz uważa, że leki mogą być korzystne jako uzupełnienie obecnego schematu leczenia.</li> </ul> <p>Wymagane jest należyte rozważenie ryzyka i bezpieczeństwa, zwłaszcza jeśli leki mają być stosowane razem.</p> <p>Dorosłym z ADHD można zaproponować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– bupropion, klonidyna, modafinil, reboksetyna, wenlafaksyna***.</li> <li>– lamotrygina, aripiprazol, agomelatyna, armodafinil, deswenlafaksyna (nie wskazano siły ani jakości dowodów naukowych).</li> </ul> <p>Wymagane jest uważne monitorowanie działań niepożądanych.</p> <p>Lekarze powinni stosować te same zalecenia i zasady przepisywania leków dla dorosłych w wieku powyżej 65 lat jak dla dorosłych poniżej 65 lat, z uważnym monitorowaniem działań niepożądanych.</p> <p><u>Siła zaleceń: **** – silna rekomendacja dla opcji, *** – warunkowe zalecenie dla opcji, ** – zalecenie warunkowe dla opcji lub komparatora, * – warunkowe odrzucenie wariantu.</u></p> <p><u>Stopień (siła) EBR (zalecenie silne lub zalecenie warunkowe) został określony przez GDG (ang. guideline development group) na podstawie kompleksowego rozważenia wszystkich elementów ram decyzyjnych (National Health Medical Research Council, 2009), w tym: <i>pożądane i niepożądane skutki, równowaga skutków, wymagania dotyczące zasobów, równość, akceptowalność i wykonalność.</i></u></p> <p><u>Konflikt interesów: nie występuje.</u></p>
CADDRA 2020 (Kanada)	<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, trening 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 wpłynąć 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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Leczenie pierwszej linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• długodziałające (XR, ER, SR) psychostymulanty (metylofenidat, <b>amfetaminy</b>);</li> </ul> <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"> <li>• atomoksetyna, guanfacyna XR, krótko-/ średnio działające (IR) psychostymulanty;</li> </ul> <p><u>Leczenie trzeciej linii</u> – zwykle dotyczy przypadków opornych na leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bupropion, klonidyna, imipramina i modafinil.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i>  <i>Siła zaleceń: brak informacji.</i>  <i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>
AAP 2019 (USA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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) (A), jeśli interwencje behawioralne nie przynoszą znaczącej poprawy, można rozważyć metylofenidat (B).</li> <li>• Dla dzieci i młodzieży w wieku 6-12 lat należy przepisać leki rekomendowane przez FDA wraz z PTBM i interwencjami behawioralnymi (dla dziecka, w rodzinie, w klasie) (A).</li> <li>• Dla młodzieży w wieku 12-18 lat należy (za zgodą pacjenta) przepisać leki rekomendowane przez FDA wraz z PTBM i interwencjami behawioralnymi (dla dziecka, w rodzinie, w klasie) (A).</li> <li>• Dawki leków powinny być precyzyjnie dobrane, tak aby osiągnąć maksymalne korzyści przy ograniczonych skutkach ubocznych (B).</li> <li>• W przypadku stwierdzenia chorób współistniejących należy rozpocząć ich leczenie lub skonsultować się ze specjalistą w celu doboru odpowiedniego postępowania (C).</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych</i></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><i>Siła rekomendacji:</i></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><i>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.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie występuje</i></p>
CPS 2018 (Kanada)	<p><b>Wytuczne leczenie ADHD u dzieci i młodzieży</b></p> <p>Rekomendowane jest rozpoczęcie leczenia lekami stymulującymi z grupy MPH lub deksroamfetaminy. Powinna się odbyć zmiana na inną formulację w tej samej podklasie lub pomiędzy podklasami zanim pacjent będzie rozpatrywany jako nie odpowiadający na leczenie lub nie tolerujący leczenia stymulantami.</p> <p>Stymulanty o przedłużonym uwalnianiu w połączeniu z interwencjami nefarmakologicznymi są rekomendowane jako I linia leczenia u większości dzieci z ADHD.</p> <p>W II linii leczenia ADHD rekomendowane są leki niestymulujące (np. ATX, guanfacyna, klonidyna), kiedy leki stymulujące są przeciwwskazane, nieskuteczne lub nietolerowane.</p> <p>LDX wymieniany jest w grupie leków stymulujących amfetaminy/deksroamfetaminy.</p> <p><i>Siła zaleceń: Podano informację, że zalecenia dotyczące leczenia opierają się na aktualnych wytycznych, dowodach z literatury i konsensusie ekspertów.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>
NICE 2018 aktualizacja 2019, 2021 (Wielka Brytania)	<p><b>Wytuczne diagnostyki i leczenia ADHD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> <li>• Dzieciom poniżej 5 roku życia (r.ż.) nie należy przepisywać leków.</li> <li>• Dzieciom powyżej 5 r.ż. należy przepisywać leki tylko jeśli leczenie nefarmakologiczne nie przynosi poprawy.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorosłym należy przepisywać leki jeśli leczenie niefarmakologiczne nie przynosi poprawy.</li> <li>• Leki powinny być przepisywane jedynie przez lekarzy, po potwierdzeniu diagnozy i stwierdzeniu nieskuteczności terapii niefarmakologicznej, z uwzględnieniem dotychczasowej historii medycznej i bieżącego stanu zdrowia.</li> <li>• Dzieciom powyżej 5 r.ż. należy zaproponować metylofenidat jako leczenie pierwszej linii, jeśli nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi można w zamian wprowadzić <b>lisdeksamfetaminę</b> lub dekstroamfetaminę.</li> <li>• Dzieciom powyżej 5 r.ż. należy zaproponować atomoksetynę lub guanfacynę, jeśli nie tolerują lub nie odpowiadają na metylofenidat i <b>lisdeksamfetaminę</b>.</li> <li>• Dorosłym należy zaproponować metylofenidat lub <b>lisdeksamfetaminę</b> jako leczenie pierwszej linii.</li> <li>• Dorosłym należy zaproponować <b>lisdeksamfetaminę</b> (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).</li> <li>• Dorosłym należy zaproponować atomoksetynę, jeśli nie tolerują lub nie odpowiadają na metylofenidat i lisdeksamfetaminę.</li> <li>• Jeśli pacjent nie odpowiada na podstawowe leczenie, należy go skonsultować ze specjalistą ADHD.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>
<p><b>BAP 2014</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Wytyczne leczenia farmakologicznego ADHD</b></p> <p>W przypadku dzieci z ciężkim ADHD (zdiagnozowane zaburzenia hiperkinetyczne) zaleca się farmakoterapię. Ponadto dzieci z umiarkowanym ADHD, które nie zareagowały na działania z zakresu psychoedukacji, powinny otrzymać leczenie farmakologiczne. (poziom rekomendacji A)</p> <p>Leczeniem z wyboru u dzieci z ciężkim lub umiarkowanym ADHD niereagującym na leczenie psychologiczne jest leczenie psychostymulantami [metylofenidat, deksamfetamina] (poziom rekomendacji A)</p> <p>Zamiast psychostymulantów można zastosować atomoksetynę w przypadku ryzyka niewłaściwego stosowania psychostymulantów przez dzieci lub dorosłych wspierających dziecko (poziom rekomendacji: S)</p> <p>Interwencje psychologiczne powinny być dostępne dla wszystkich dzieci z ADHD. Powinny być dostosowane do potrzeb dziecka i nie zależeć od lokalnej dostępności usług (poziom rekomendacji: S)</p> <p>Nauczyciele powinni otrzymywać oparte na dowodach naukowych informacje o ADHD (poziom rekomendacji: S)</p> <p>Podczas projektowania interwencji psychologicznej w ADHD (poziom rekomendacji: S) należy uwzględnić preferencje pacjentów i rodziców.</p> <p>Należy dołożyć wszelkich starań, aby ułatwić przejście z okresu dojrzewania do dorosłości. Powinno to obejmować edukację rodziców oraz dzieci (poziom rekomendacji: S)</p> <p>Wytyczne <u>nie wymieniają LDX</u> w rekomendacjach.</p> <p>Autorzy wytycznych opisują, że <b>LDX</b> wykazał w badaniach skuteczność zarówno w terapii dzieci jak i dorosłych w leczeniu ADHD, oraz że <b>LDX</b> stanowi alternatywę leczenia deksamfetaminą, gdyż ma bardzo niski potencjał uzależniania.</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>Zalecenia oceniane są w kategorii od A do D zgodnie z wiarygodnością dowodów naukowych. (kategoria A: dowody na podstawie metaanaliz badań RCT lub pojedynczych badań RCT). Kategoria S stanowi standard opieki, który opisuje konsensus oparty na standardach dobrej praktyki klinicznej, a nie na dowodach naukowych.</p> <p><i>Konflikt interesów: opisano potencjalne konflikty interesów autorów.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTP 2010 (Polska)	<p><b><u>Składowe kompleksowego leczenia ADHD:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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. (...)</li> <li>2. 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. (...)</li> <li>3. Terapia dziecka Udowodniona została 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.</li> <li>4. 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. <u>Wytyczne nie wymieniają żadnych leków.</u> <u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</u> <u>Konflikt interesów: brak informacji.</u></li> </ol>

Skróty: **AADPA** – Australian ADHD Professionals Association, **AAP** – American Academy of Pediatrics, **ADHD** – Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, **ATX** – atomoksetyna, **BAP** – British Association for Psychopharmacology, **CADDRA** – Canadian ADHD Resource Alliance, **CPS** – Canadian Paediatric Society, **FDA** – Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration), **LDX** – lisdeksamfetamina, **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence, **PTP** – Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, r.ż. – roku życia

## 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Elvanse we wskazaniu zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (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/> oraz <http://www.pcodr.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 5 czerwca 2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Elvanse” i „lisdexamfetamine”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację negatywną. Należy mieć na uwadze, że w innych krajach produkt leczniczy Elvanse występuje pod innymi nazwami handlowymi tj. Vyvanse i Tyvense. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzystne wyniki badań klinicznych. W rekomendacji negatywnej z 2009 roku zwraca się głównie uwagę na niewystarczające dowody świadczące o terapeutycznych korzyściach klinicznych lisdeksamfetaminy nad tańszymi alternatywami. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Rekomendacje refundacyjne dla substancji czynnej lisdeksamfetamina dimezylanu w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>PBAC 2014</b>	ADHD u pacjentów zdiagnozowanych pomiędzy 6 a 18 r.ż., którzy wymagają stałego działania leku przez 12 godzin.	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Ocena ponowna produktu Vyvanse we wskazaniu do leczenia ADHD u pacjentów zdiagnozowanych pomiędzy 6 a 18 r.ż., którzy wymagają stałego działania leku przez 12 godzin. Rekomendacja oparta o wyniki analizy minimalizacji kosztów z długodziałającym metylofenidatem.
<b>NCPE 2013</b>	ADHD u dzieci $\geq 6$ r.ż., po braku klinicznie adekwatnej odpowiedzi na leczenie metylofenidatem	<b>Brak jednoznacznej rekomendacji.</b> Nie zalecono przeprowadzenia pełnej analizy farmakoekonomicznej produktu Tyvense (lisdeksamfetamina dimezylanu).
<b>AWMSG 2013</b>	Kompleksowy program leczniczy ADHD u dzieci w wieku $\geq 6$ r.ż. przy braku klinicznie adekwatnej odpowiedzi na leczenie metylofenidatem	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Produkt leczniczy Elvanse rekomendowany jako opcja terapeutyczna w ramach kompleksowego programu leczniczego ADHD u dzieci w wieku $\geq 6$ r.ż. przy braku klinicznie adekwatnej odpowiedzi na leczenie metylofenidatem.
<b>SMC 2013</b>	kompleksowy program leczenia ADHD u dzieci w wieku $\geq 6$ lat, gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie metylofenidatem jest klinicznie nieadekwatne.	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Produkt leczniczy Elvanse został zaakceptowany do stosowania w Szkocji. Lisdeksamfetamina dimezylanu ma być stosowana w ramach kompleksowego programu leczenia ADHD u dzieci w wieku $\geq 6$ lat, gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie metylofenidatem jest klinicznie nieadekwatne.
<b>CADTH 2009</b>	ADHD u dzieci w wieku 6-12 lat	<b>Rekomendacja negatywna</b> Eksperti nie rekomendują leku Vyvanse w leczeniu ADHD u dzieci w wieku 6-12 lat ze względu na niewystarczające dowody świadczące o korzyściach terapeutycznych w porównaniu z tańszymi alternatywami.

## 8. Alternatywne technologie medyczne

Tabela 8. Zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD)

Komparator	Uzasadnienie
<p><u>Leczenie ADHD dzieci, młodzieży i dorosłych</u></p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metylofenidat</li> <li>• deksamfetamina</li> </ul> <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atomoksetyna</li> <li>• guanfacyna XR</li> <li>• guanfacyna</li> <li>• krótko/średnio działające leki psychostymulujące</li> </ul> <p>III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• modafinil</li> </ul>	<p>Według wytycznych AAP 2019 dla dzieci od 4 do 6 roku życia jako I linię leczenia zaleca się interwencje behawioralne i/lub oparte na dowodach trening zachowań (dzieci) dla rodziców (ang. parent training in behavior management, PTBM), jeśli interwencje behawioralne nie przynoszą znaczącej poprawy, można rozważyć leczenie metylofenidatem. W przypadku leczenia dzieci starszych i osób dorosłych rekomenduje się stosowanie leków zatwierdzonych przez FDA.</p> <p>Wytyczne AADPA 2022 przy leczeniu ADHD dzieci, młodzieży i dorosłych wskazuje na stosowanie metylofenidatu, deksamfetaminy bądź lisdeksamfetaminy, a w przypadku braku tolerancji pacjenta na wymienione substancję – w II linii leczenia zaleca się stosowanie atomoksetyny, guanfacyny lub klonidyny.</p> <p>Wytyczne CADDRA 2020 również rekomendują stosowanie w I linii leczenia metylofenidatu oraz leków z klasy amfetamin (lisdeksamfetamina/deksamfetamina). W przypadku II linii leczenia wytyczne zalecają stosowanie atomoksetyny, guanfacyny XR i krótko/średnio działających leków psychostymulujących. Natomiast do leków klasyfikujących się w III linii leczenia wymienione zostały: bupropion, klonidyna oraz modafinil.</p> <p>Eksperti opracowujący wytyczne NICE 2018 wskazali, że dzieciom powyżej 5 r.ż. należy zaproponować metylofenidat jako leczenie pierwszej linii, jeśli nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi można w zamian wprowadzić lisdeksamfetaminę lub dekstroamfetaminę. Dzieciom powyżej 5 r.ż. należy zaproponować atomoksetynę lub guanfacynę, jeśli nie tolerują lub nie odpowiadają na metylofenidat i lisdeksamfetaminę. W przypadku leczenia dorosłych należy zaproponować metylofenidat lub lisdeksamfetaminę jako leczenie pierwszej linii. Dorosłym pacjentom 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, W sytuacji w której dorośli pacjenci nie tolerują lub nie odpowiadają na metylofenidat i lisdeksamfetaminę – proponuje się stosowanie atomoksetyny.</p> <p>Dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży jako alternatywne technologie wskazała metylofenidat, atomoksetynę i guanfacynę.</p> <p>Zgodnie z pismem zleającym MZ przekazano informacje, że w ramach importu docelowego sprowadzano także inne produkty w analizowanym wskazaniu, tj. Adderall XR, Intuniv, Modafinil, Strattera, Daytrana.</p> <p>Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje uznano, że komparatorami dla ocenianej interwencji będą produkty refundowane oraz sprowadzane w ramach importu docelowego zawierające metylofenidat, atomoksetynę, guanfacynę, modafinil oraz dekstroamfetaminę.</p>

## 9. Wskazanie dowodów naukowych

### 9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono 31.05.2023 r. Zastosowane strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz 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 natomiast 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.

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

**Tabela 9. Kryteria włączenia badań do analizy**

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Pacjenci z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań-
<b>Interwencja</b>	Elvanse, lisdexamfetamini dimesilas	Terapia skojarzona LDX z innym lekiem stosowanym w leczeniu ADHD Ocena ogólna grupy leków stymulujących bez wyróżnienia LDX
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono	Nie zdefiniowano.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji, dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanego wskazania.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
<b>Typ badań</b>	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne</li> </ul> Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne/metaanalizy</li> </ul> Dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA. W przypadku nieodnalezienia badań RCT włączano badania z najwyższego dostępnego poziomu	Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji.
<b>Inne</b>	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski

### 9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

#### 9.2.1. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego przeglądu włączono trzy badania pierwotne dotyczące zastosowania LDX w leczeniu chorych z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi:

- Ichikawa 2019 – wieloośrodkowe, otwarte, długoterminowe badanie z optymalizacją dawki, obejmujące 53-tygodniowy okres leczenia i 1-tygodniowy okres obserwacji, w grupie japońskich pacjentów w wieku 6-17 lat z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD);
- Ichikawa 2020 – wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, randomizowane, podwójnie zaślepienie, porównawcze badanie fazy II/III z ustaloną dawką, obejmujące 4-tygodniowy okres leczenia, w grupie japońskich pacjentów w wieku 6-17 lat z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD);

- Newcorn 2017 – dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badania w grupach równoległych (jedno ze zmienną dawką, jedno z wymuszonym dostosowaniem dawki) z grupami otrzymującymi placebo, w grupie młodych pacjentów w wieku 13-17 lat z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD).

Ponadto, do niniejszego opracowania włączono wyniki dwóch opracowań wtórnych:

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

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę badań pierwotnych włączonych do przeglądu.

**Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Ichikawa 2019</b>  <b>Źródło finansowania:</b> Shionogi &amp; Co. Ltd, Osaka, Japan and Shire Development LLC, Lexington, Massachusetts, USA.  <b>Konflikt interesów:</b> Podano informacje dotyczące konfliktu interesów.</p>	<p><b>Typ badania:</b> wielośrodkowe, otwarte, długoterminowe badanie z optymalizacją dawki, obejmujące 53-tygodniowy okres leczenia i 1-tygodniowy okres obserwacji, łącznie 18 wizyt</p> <p><b>Populacja:</b> japońscy pacjenci w wieku 6-17 lat z deficytem uwagi/nadpobudliwością (ADHD)</p> <p><b>Interwencja:</b> dimezylan lisdeksamfetaminy (LDX) 30, 50 lub 70 mg/d przez 4 tygodnie</p> <p>Badanie przeprowadzono jako rozszerzenie badania fazy 2/3 oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo u, w tym badaniu oceniano długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność.</p>	<p>Uczestnikami badania były dzieci i młodzież obu płci w wieku 6-17 lat, spełniający kryteria rozpoznania ADHD.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci musieli być na odpowiednim do wieku poziomie intelektualnym;</li> <li>zdolni do polykania kapsułek;</li> <li>co najmniej „umiarkowanie chorzy” w skali CGI-S podczas wizyty rejestracyjnej badania;</li> <li>poziomy hormonu tyreotropowego i wolnej tyroksyny w normalnych zakresach.</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poważna choroba metaboliczna;</li> <li>poważne zaburzenia krwi lub szpiku kostnego, serca, nerek, wątroby i płuc;</li> <li>współchorobowość psychiatryczna (np. choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia);</li> <li>zaburzenia zachowania (z wyłączeniem zaburzeń opozycyjno-buntowniczych);</li> <li>aktualne tiki;</li> <li>historia napadów padaczkowych;</li> <li>niska lub wysoka masa ciała;</li> <li>nadciśnienie;</li> <li>odstęp QTc (dostosowany wg Fridericia; QTcF) &gt;430 ms;</li> <li>zaburzenie związane z używaniem substancji;</li> <li>ciąża lub laktacja.</li> </ul> <p><b>Do badania włączono:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>łącznie 132 pacjentów, z czego 104 ukończyło badanie</li> <li>pacjenci kontynuujący leczenie z poprzedniej fazy II/III n=69</li> <li>nowo włączeni pacjenci do badania n=63</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania LDX w dawce 30, 50 i 70 mg/dobę.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> Ocena skuteczności przy użyciu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>japońskiej wersji skali nasilenia objawów ADHD (ADHD-RS-IV),</li> <li>japońskiej wersji kwestionariusza Conners 3 służącego do diagnozy ADHD przeznaczonego do wypełniania przez rodziców (ang. Parent Rating Scale (Conners 3)),</li> <li>Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego – ogólnej oceny poprawy klinicznej (CGI-I),</li> <li>Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego – ogólnej oceny ciężkości choroby (CGI-S),</li> <li>skali PGA (ang. Parent Global Assessment) – oceny stopnia poprawy w trakcie leczenia dokonywanej przez rodzica.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Ichikawa 2020</b>  <b>Źródło finansowania:</b> Shionogi &amp; Co. Ltd, and Shire Development LLC.  <b>Konflikt interesów:</b> Podano informacje dotyczące konfliktu interesów.</p>	<p><b>Typ badania:</b> wielośrodkowe, kontrolowane placebo, randomizowane, podwójnie zaślepienie, porównawcze badanie fazy II/III z ustaloną dawką</p> <p><b>Populacja:</b> japońscy pacjenci w wieku 6-17 lat z deficytem uwagi/nadpobudliwością (ADHD)</p> <p><b>Interwencja:</b> dimezylan lisdeksamfetaminy (LDX) 30, 50 lub 70 mg/d przez 4 tygodnie</p> <p>Badanie przeprowadzono jako dalsze określenie profili skuteczności i bezpieczeństwa dimezylanu lisdeksamfetaminy (LDX) u japońskich pacjentów pediatrycznych z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).</p>	<p>Uczestnikami badania były dzieci i młodzież obu płci w wieku 6-17 lat, spełniający kryteria rozpoznania ADHD.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci musieli mieć całkowity wynik ADHD-RS-IV <math>\geq 28</math>;</li> <li>pacjenci mieli funkcjonować na odpowiednim dla wieku poziomie intelektualnym;</li> <li>zdolni do połknięcia kapsułek;</li> <li>mieć prawidłowy poziom hormonu tyreotropowego i wolnej tyroksyny.</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poważne zaburzenia krwi lub szpiku kostnego, serca, nerek, wątroby i płuc;</li> <li>współchorobowość psychiatryczna (np. choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia);</li> <li>CD (z wyłączeniem ODD);</li> <li>aktualne tiki; historia napadów padaczkowych;</li> <li>niska lub wysoka masa ciała;</li> <li>nadciśnienie;</li> <li>odstęp QTc (dostosowany wg Fridericia; QTcF) &gt;430 msekund;</li> <li>zaburzenie związane z używaniem substancji;</li> <li>ciąża lub laktacja.</li> </ul> <p><b>Do badania włączono:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>łącznie zarejestrowano 103 pacjentów do badań przesiewowych</li> <li>wybrano 76 pacjentów, którzy weszli w okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby</li> <li>badanie ukończyło 71 pacjentów</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b>  Ocena skuteczności przy użyciu:  <ul style="list-style-type: none"> <li>japońskiej wersji skali nasilenia objawów ADHD (ADHD-RS-IV).</li> </ul> <b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b>  Ocena skuteczności przy użyciu:  <ul style="list-style-type: none"> <li>japońskiej wersji kwestionariusza Conners 3 służącego do diagnozy ADHD przeznaczonego do wypełniania przez rodziców (ang. Parent Rating Scale (Conners 3)),</li> <li>Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego – ogólnej oceny poprawy klinicznej (CGI-I),</li> <li>Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego – ogólnej oceny ciężkości choroby (CGI-S),</li> <li>skali PGA (ang. Parent Global Assessment) – oceny stopnia poprawy w trakcie leczenia dokonywanej przez rodzica,</li> </ul> ocena bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. treatment-emergent adverse events).</p>
<p><b>Newcorn 2017</b>  <b>Źródło finansowania:</b> Shire Development LLC (Lexington, MA, USA).  <b>Konflikt interesów:</b> Podano informacje dotyczące konfliktu interesów.</p>	<p><b>Typ badania:</b> dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badania w grupach równoległych (jedno ze zmienną dawką, jedno z wymuszonym dostosowaniem dawkowania (ang. forced-dose) z grupami referencyjnymi placebo</p> <p><b>Populacja:</b> pacjentami byli młodzi dorastający mężczyźni i kobiety niebędące w ciąży/w trakcie laktacji, między 13, a 17 r.ż.</p> <p><b>Interwencja:</b> pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej lisdeksamfetaminę – leczenie w dawce 30 mg/dobę; metylofenidat o kontrolowanym osmotycznie uwalnianiu leku (OROS-MPH, ang. osmotic-release oral system methylphenidate) leczenie od dawki 18 mg/dobę, przez 5 tygodni</p> <p>Opisano dwa bezpośrednie badania fazy IV</p>	<p>Uczestnikami badania była młodzież obu płci w wieku 13-17 lat, spełniająca kryteria rozpoznania ADHD.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>waga powyżej 79 lb (&gt;35kg);</li> <li>wyjściowy całkowity wynik ADHD-RS-IV <math>\geq 28</math>;</li> <li>badanie przesiewowe i wyjściowe wartości ciśnienia krwi, które nie przekraczały 90. percentyla dla wieku, płci i wzrostu w oparciu o wytyczne US Centers dla wytycznych Kontroli i Zapobiegania Chorobom (CDC);</li> <li>jeżeli pacjent był obecnie leczony, wymagano, aby nie był w pełni zadowolony z obecnej terapii ADHD, zgodnie z oceną klinicysty podczas oceny wyjściowej.</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kontrolowana lub niekontrolowana współistniejącą diagnoza psychiatryczna zaburzeń osi I lub II (z wyjątkiem zaburzeń opozycyjno-buntowniczych, które były dozwolone);</li> <li>niedowaga (poniżej 3 percentyla);</li> <li>nadwaga (powyżej 97percentyli);</li> <li>stan medyczny lub psychiatryczny, który może zakłócić ocenę bezpieczeństwa;</li> <li>historia sercowo-naczyniowa pacjenta bądź członków rodziny</li> <li>klinicznie istotny zapis elektrokardiogramu (EKG);</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b>  Ocena skuteczności przy użyciu skali nasilenia objawów ADHD (ADHD-RS-IV).</p> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b>  Ocena skuteczności przy użyciu:  <ul style="list-style-type: none"> <li>Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego – ogólnej oceny poprawy klinicznej (CGI-I),</li> <li>Podskali ADHD-RS-IV,</li> </ul> Ocena bezpieczeństwa:  <ul style="list-style-type: none"> <li>TEAE,</li> <li>parametry życiowe.</li> </ul> Na podstawie wcześniejszych publikacji wysunięto hipotezę, że skuteczność lisdeksamfetaminy będzie istotnie statystycznie większa niż OROS-MPH. Obecne badania nie były w stanie umożliwić oceny różnic w bezpieczeństwie i tolerancji między lisdeksamfetaminą a OROS-MPH. W związku z tym nie określono wstępnie hipotezy dotyczącej bezpieczeństwa i tolerancji.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>badanie z elastyczną dawką – LDX 30-70 mg /dzień, OROS-MPH 18–72 mg/dobę</li> <li>badanie z wymuszonym dostosowaniem dawki – LDX 70 mg/dobę OROS-MPH 72 mg/dobę).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>historia podejrzenia nadużywania lub uzależnienia od substancji (z wyłączeniem nikotyny) lub życiowa historia nadużywania i/lub uzależnienia od amfetaminy, kokainy lub stymulantów;</li> <li>jednoczesne stosowanie leków wpływających na ośrodkowy układ nerwowy, które mogą potencjalnie wpływać na wyniki badania;</li> <li>udokumentowana alergologia lub nadwrażliwość na amfetaminę lub metylofenidat;</li> <li>wcześniejsza nieskuteczna odpowiedź na metylofenidat lub amfetaminę;</li> <li>udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym.</li> </ul> <p><b>Do badania ze zmienną dawką włączono:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie LDX n= 186 pacjentów</li> <li>leczenie OROS-MPH n = 185 pacjentów</li> <li>placebo = 93 pacjentów</li> </ul> <p><b>Do badania z wymuszoną dawką włączono:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie LDX n = 219 pacjentów;</li> <li>leczenie OROS-MPH n= 220 pacjentów;</li> <li>placebo n=110 pacjentów.</li> </ul>	

Skróty: LDX – dimezylan lisdeksamfetaminy, ADHD – zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi, CD – zaburzenia zachowania, ODD – zaburzenie opozycyjno-buntownicze

**Tabela 11. Charakterystyka i wyniki włączonych przeglądów systematycznych z metaanalizą.**

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p><b>Cerrillo-Urbina 2018</b> Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja: zdiagnozowane dzieci i/lub młodzież w wieku 6–18 lat z ADHD;</li> <li>rodzaj badania: RCT i podwójnie zaślepienie badania z grupą równoległą lub kontrolną placebo (ang. <i>RCT and double-blind trials with parallel group or placebo controlled</i>);</li> <li>rodzaj interwencji: interwencje farmakologiczne w leczeniu ADHD, tj. leki stymulujące (MPH, deksmetylofenidat, deksamfetamina/ dekstroamfetamina, MAS, LDX i modafinil) lub niestymulujące (ATX, GXR i CLO);</li> <li>czas trwania interwencji: co najmniej 3 tygodnie;</li> <li>główny wynik: ADHD- RS-IV wynik całkowity i podtypy (nieuwaga i nadpobudliwość/impulsywność);</li> <li>kryteria diagnostyczne: ADHD-RS-IV;</li> <li>język: dowolny.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>interwencje, w których zastosowano dodatkowo inną substancję uzupełniającą lub inną czynność terapeutyczną;</li> <li>badania w których ADHD-RS-IV nie zostały użyte do zdiagnozowania ADHD.</li> </ul> <p><b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, Scopus, EMBASE, EBSCO i Cochrane Library w przedziale czasowym od powstania bazy do 31.08.2017 r. <b>Data wyszukiwania:</b> 20-31.08.2017 r.</p>	<p>Metaanaliza objęła łącznie 4648 dzieci i nastolatków z rozpoznaniem ADHD. Pacjenci zostali zdiagnozowani przez psychiatrę lub psychologa na podstawie wywiadu klinicznego lub przy użyciu Diagnostycznego i Statystycznego Podręcznika Zaburzeń Psychiczych, wydanie 4 (DSM-IV). Uczestnicy badania byli w wieku od 6 do 17 lat (średnia 11,09; SD 2,07). Było więcej chłopców niż dziewcząt (67,98%), a większość była rasy kaukaskiej (56,71%).</p> <p>Leki stymulujące analizowano w siedmiu RCT z czego cztery badania uwzględniały LDX (Biederman 2007; Findling 2011; Coghill 2013; Childress 2014). Średni czas trwania interwencji wyniósł 5,28 tygodnia, a średnia adherencja (ang. <i>average adherence</i>) wyniosła 68,04%.</p> <p><b>Skuteczność:</b></p> <p>Według analiz przeprowadzonych w podgrupach, cztery badania, które obejmowały leczenie LDX (stymulanty), wykazały istotnie statystycznie średni (ang. <i>medium</i>) wpływ na całkowity wynik ADHD (SMD = -0,71, 95% CI, -1,32 do -0,11; I<sup>2</sup> [heterogeniczność] = 95%); sześć badań oceniających wpływ guanfacyny (ang. <i>guanfacine extended-release</i>, GXR, substancja niestymulująca) również wykazało istotny średni efekt (SMD = -0,63, 95% CI, -0,75 do -0,51; I<sup>2</sup> = 22%). W podskali oceniającej nieuwagę, zarówno LDX (SMD = -0,78, 95% CI, -1,60 do 0,03; I<sup>2</sup> = 96%) i GXR (SMD = -0,54, 95% CI, -0,66 do -0,42; I<sup>2</sup> = 24%) miały średni efekt. Natomiast w podtypie nadpobudliwości-impulsywności, GXR również wykazywał średni efekt (SMD = -0,63, 95% CI, -0,77 do -0,48; I<sup>2</sup> = 50%), jednak nie stwierdzono efektu dla LDX (SMD = -0,72, 95% CI, -1,47 do 0,02, I<sup>2</sup> = 96%).</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <p>Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi podczas leczenia odpowiednio dla leków stymulujących i niestymulujących były: zmniejszenie apetytu (28,6% i 14,2%) oraz senność (4,4% i 34,1%).</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p><b>Stuhec 2018</b>            Źródło finansowania:            Autorzy nie otrzymali żadnego wsparcia finansowego na badania, autorstwo i / lub publikację tego artykułu.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań klinicznych w grupach równoległych, przeprowadzonych na osobach dorosłych, u których zdiagnozowano ADHD</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Istotne choroby współistniejące,</li> <li>nadużywanie lub uzależnienie od substancji</li> <li>interwencje niefarmakologiczne</li> </ul> <p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed/MEDLINE Clinicaltrials.gov w maju 2016 r., a także CENTRAL EU Clinical Trial Register w lutym 2016 r.,</p>	<p>Do przeglądu systematycznego włączono 20 badań, z czego 19 kwalifikowało się do metaanalizy. W 2 badaniach oceniono MAS, 3 LDX, 14 MPH, 1 MDF.</p> <p><b>Skuteczność:</b>            Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była poprawa objawów ADHD. Wysoką wielkość efektu (wyrażoną jako SMD) w redukcji objawów ADHD zaobserwowano dla LDX (-0,89; 95% CI = -1,09, -0,70; I2 = 0%), podczas gdy MAS (-0,64; 95% CI = -0,83, -0,45; I2 = 0%) i MPH (-0,50; 95% CI = -0,58; -0,4; I2 = 21%) umiarkowanie zmniejszyły objawy w porównaniu z placebo. W porównaniu z placebo psychostymulanty wykazują wyższą skuteczność w zakresie poprawy wyniku wg CGI-I (wyrażone jako RR) – MAS (2,27; 95% CI = 1,71; 3,00; I2 = 0%), LDX (2,23; 95% CI = 1,76; 2,83; I2 = 0%) i MPH (1,61; 95% CI = 1,41; 1,84; I2 = 54%) – podczas gdy badanie oceniające skuteczność MDF nie wykazało przewagi nad placebo (0,93; 95% CI = 0,65; 1,32).</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b>            We wszystkich włączonych badaniach oceniano tolerancję leczenia. Statystycznie istotnie większe prawdopodobieństwo (wyrażone jako RR) przerwania leczenia spowodowane zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w porównaniu z placebo zaobserwowano dla MAS (3,36; 95% CI = 1,48; 7,63; I2 = 0%), MPH (2,63; 95% CI = 1,90, 3,64; I2 = 0%) i MDF (3,21; 95% CI = 1,45, 7,09, 1 badanie); jednakże dla LDX zaobserwowano wynik zbliżony do istotnego (2,91; 95% CI = 0,98; 8,68; I2 = 0%, p = 0,055).</p>

### 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.<sup>2</sup>

**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.

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

**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”.

<sup>2</sup> Nie odnaleziono informacji na temat najmniejszej istotnej klinicznie różnicy w wyniku

## 9.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

### Ichikawa 2019

Spośród 132 włączonych pacjentów 104 ukończyło badanie. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi podczas leczenia (ang. treatment emergent adverse event, TEAE) były zmniejszenie apetytu (73,5%), początkowa bezsenność (39,4%) i zmniejszenie masy ciała (22,0%). Większość TEAE była łagodna (82,6% pacjentów). Nie było poważnych lub ciężkich TEAE ani zgonów. Żadne TEAE związane z leczeniem nie były związane z ciśnieniem krwi ani częstością tętna, a odstęp QTcF u żadnego pacjenta nie był większy niż 500 ms. W 53. tygodniu obserwacji zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie średniego wyniku w skali ADHD-RS-IV (-20,05; 95%CI: -22,02; -18,07) w porównaniu z wartościami wyjściowymi. We wszystkich punktach obserwacji od 1 tygodnia do tygodnia 53 i ostatniej obserwacji, górna granica 95% przedziału ufności dla średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej mierzonej w skali ADHD-RS-IV była poniżej zera, co wskazuje na istotność statystyczną ( $p < 0,05$ ). Wszystkie wyniki w podskali Connersa 3 były istotnie statystycznie lepsze ( $p < 0,05$ ) od wartości wyjściowych w każdym punkcie czasowym oceny. Średnie zmiany (95% CI) od wartości wyjściowej do ostatniej obserwacji w podskalach nieuwagi, nadpobudliwości-impulsywności, zaburzeń zachowania, zaburzeń opozycyjno-buntowniczych i nieuwagi plus nadpobudliwości-impulsywności wynosiły odpowiednio -6,19 (-7,47, -4,90), -7,36 (-8,75, -5,96), -1,38 (-2,08, -0,68), -2,59 (-3,55, -1,63) i -13,55 (-15,91, -11,18). Odnotowana poprawa była najbardziej widoczna w podskali nieuwagi i nadpobudliwości-impulsywności Connersa 3. Większość pacjentów wykazała poprawę wg CGI-I (78%) i PGA (76,5%). Wnioski: Nie zaobserwowano istotnych problemów w zakresie bezpieczeństwa stosowania LDX 30, 50 lub 70 mg/d przez 1 rok u japońskich dzieci i młodzieży z ADHD. LDX był związany z długoterminowym zmniejszeniem objawów i nasilenia ADHD.

### Ichikawa 2020

Odnotowana po 4 tygodniach średnia zmiana całkowitego wyniku ADHD-RS-IV względem wartości początkowej była istotnie statystycznie większa ( $p < 0,0001$ ) we wszystkich grupach dawkowania LDX w porównaniu z placebo (30 mg, -16,38; 50 mg, -18,10; 70 mg, -16,47; placebo, -2,78). Dla każdego okresu obserwacji poprawa (spadek) całkowitego wyniku ADHD-RS-IV była istotnie większa we wszystkich grupach LDX w porównaniu z placebo. W 3 i 4 tygodniu, poprawa w stosunku do wartości wyjściowych w wynikach podskali oceniającej nieuwagę oraz nadpobudliwość/impulsywność była istotnie statystycznie większa ( $p \leq 0,0082$ ) dla wszystkich dawek LDX w porównaniu z placebo. W 4. tygodniu odsetek pacjentów leczonych LDX ze „znaczłą poprawą” lub „bardzo dużą poprawą” wynosił 61%–71% w skali CGI-I ( $p \leq 0,0019$ ) i 56%–65% w skali PGA ( $p \leq 0,0170$ ). LDX był ogólnie dobrze tolerowany. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi podczas leczenia były zmniejszenie apetytu, ból głowy i początkowa bezsenność. Nie wystąpiły żadne ciężkie/poważne AE i nie były widoczne żadne AE charakterystyczne dla japońskich pacjentów. Wnioski: Wyższość LDX 30, 50 i 70 mg/dobę nad placebo została potwierdzona u japońskich pacjentów pediatrycznych z ADHD i nie zidentyfikowano żadnych poważnych problemów związanych z bezpieczeństwem lub tolerancją.

### Newcorn 2017

Młodzież (13–17 lat), u której zdiagnozowano ADHD zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR, została włączona do 8-tygodniowego badania ze zmienną dawką [LDX 30–70 mg/dzień ( $n = 186$  randomizowanych); OROS-MPH 18-72 mg/dobę ( $n = 185$  randomizowanych); placebo ( $n = 93$  randomizowanych)] lub 6-tygodniowego badania z wymuszonym dostosowaniem dawkowania [LDX 70 mg/dobę ( $n = 219$ ); OROS-MPH 72 mg/dobę ( $n = 220$ ); placebo ( $n = 110$ )]. Zmiana łącznego wyniku w skali ADHD-RS-IV w stosunku do wartości wyjściowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) w 8. tygodniu (badanie z dawką zmienną) lub w 6. tygodniu (badanie z dawką wymuszoną) oceniano za pomocą modeli mieszanych dla powtarzanych pomiarów.

Wyniki: Sumaryczne wyniki w skali ADHD-RS-IV zmniejszyły się w każdej z grup stosujących leczenie podczas każdego z badań. Odnotowana pod koniec badania (EOS, ang. end of study) różnica w średniej zmianie wg ADHD-RS-IV oceniana metodą najmniejszych kwadratów (ang. Least squares, LS)  $\pm$  błąd standardowy (ang. standard error of the mean, SEM) w stosunku do wartości wyjściowej statystycznie wyniosła  $-17,0 \pm 1,03$  w przypadku placebo,  $-25,4 \pm 0,74$  w przypadku LDX i  $-22,1 \pm 0,73$  w przypadku OROS-MPH w badaniu z wymuszonym dostosowaniem dawkowania oraz  $-13,4 \pm 1,19$  w przypadku placebo,  $-25,6 \pm 0,82$  w przypadku LDX i  $-23,5 \pm 0,80$  w przypadku OROS-MPH w badaniu z dawką zmienną. Odnotowane zmiany były istotnie bardziej korzystne w grupie stosującej lisdeksamfetaminę względem grupy stosującej OROS-MPH z wymuszonym dostosowaniem dawkowania ( $-3,4 \pm 1,04$ ,  $p = 0,0013$ ; wielkość efektu (ES) = -0,33), ale nie w grupie stosująca dawkę zmienną ( $-2,1 \pm 1,15$ ,  $p = 0,0717$ ; ES = -0,20). Odsetek uczestników, u których nastąpiła poprawa w badaniu wg CGI-I pod koniec leczenia, był znacznie większy w grupie LDX niż w przypadku OROS-MPH w badaniu z wymuszoną dawką (81,4 vs. 71,3%,  $p = 0,0188$ ), ale nie w badaniu z dawką zmienną (LDX 83,1% vs OROS-MPH 81,0%,  $p = 0,6165$ ). Średnia różnica względem wartości wyjściowych w podskalach

nadpobudliwości/impulsywności i nieuwagi ADHD-RS-IV były istotnie bardziej korzystne dla LDX w badaniu z wymuszoną dawką (podskala hiperaktywności/impulsywności  $-1,3 \pm 0,49$ , nominalna  $p = 0,0081$ , ES  $-0,27$ ; podskala nieuwagi  $-2,0 \pm 0,63$ , nominalne  $p = 0,0013$ , ES  $-0,33$ ), ale nie było istotnych różnic między aktywnymi terapiami w badaniu ze zmienną dawką. W obu badaniach LDX i OROS MPH były bardziej skuteczne niż placebo dla wszystkich punktów końcowych (wszystkie nominalne  $p < 0,0001$ ; zakres ES: od  $-0,43$  do  $-1,16$ ). Ogólna częstość występowania TEAE dla LDX i OROS-MPH wyniosła odpowiednio 66,5 i 58,9% w badaniu z wymuszonym dostosowaniem dawki oraz 83,2 i 82,1% w przypadku dawki zmiennej. TEAE występujące u  $\geq 5\%$  uczestników które zgłaszano dwukrotnie lub częściej niż w grupie placebo, obejmowały:

- zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, początkową bezsenność, suchość w jamie ustnej i zapalenie nosogardzieli (LDX i OROS-MPH), drażliwość i zawroty głowy (tylko LDX) i przyspieszenie akcji serca (tylko OROS-MPH) w badaniu z dawką wymuszoną.
- zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, bezsenność i zawroty głowy (LDX i OROS-MPH) oraz suchość w jamie ustnej i ból w nadbrzuszu (tylko LDX) w badaniu ze zmienną dawką.

W badaniu z wymuszoną dawką obserwowano wzrost wartości średnich ( $\pm$  odchylenie standardowe (SD)) w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, tętna [LDX  $1,6 \pm 9,65$  i  $3,3 \pm 8,11$  mmHg,  $6,7 \pm 12,78$  uderzeń na minutę (bpm); OROS-MPH  $2,6 \pm 10,15$  i  $3,3 \pm 9,13$  mmHg,  $7,6 \pm 12,47$  uderzeń na minutę] oraz w badaniu z dawką zmienną (LDX  $2,4 \pm 9,46$  i  $2,8 \pm 8,41$  mmHg,  $4,7 \pm 11,82$  uderzeń na minutę; OROS-MPH  $0,4 \pm 9,90$  i  $2,2 \pm 8,64$  mmHg,  $6,0 \pm 10,52$  uderzeń na minutę) podczas ostatniej oceny w trakcie leczenia.

Wnioski: LDX był bardziej skuteczny od OROS-MPH u nastolatków z ADHD w badaniu z wymuszonym dostosowaniem dawkowania, ale nie w badaniu dawką zmienną. Bezpieczeństwo i tolerancja obu leków były zgodne z wcześniejszymi badaniami. Wyniki te podkreślają wysoką skuteczność obu klas leków psychostymulujących w leczeniu nastolatków z ADHD.

#### **Cerillo-Urbina 2018**

W metaanalizie uwzględniono 15 badań RCT, obejmujących 4648 dzieci i/lub nastolatków z rozpoznaniem ADHD w wieku od 6 do 17 lat. Wykazano, że zarówno leki pobudzające, jak i niestymulujące istotnie statystycznie zmniejszyły średni (ang. standardized mean differences, SMD) wynik mierzony w skali ADHD-RS-IV o  $-0,70$  (przedział ufności [95% CI],  $-0,85$  do  $-0,55$ ). Zgodnie z analizą przeprowadzoną w podgrupach SMD wynosiło  $-0,83$  (95% CI,  $-1,11$  do  $-0,54$ ) dla leków stymulujących i  $-0,58$  (95% CI,  $-0,69$  do  $-0,46$ ) dla leków niestymulujących. Podobne wyniki zaobserwowano w podskalach nieuwagi i nadpobudliwości/impulsywności. Według analiz przeprowadzonych w podgrupach, cztery badania, które obejmowały leczenie LDX, wykazały istotny statystycznie średni (ang. medium) wpływ na całkowity wynik ADHD (SMD =  $-0,71$ , 95% CI,  $-1,32$  do  $-0,11$ ; I<sup>2</sup> [heterogeniczność] = 95%); sześć badań oceniających wpływ guanfacyny (ang. guanfacine extended-release, GXR, substancja niestymulująca) również wykazało istotny średni efekt (SMD =  $-0,63$ , 95% CI,  $-0,75$  do  $-0,51$ ; I<sup>2</sup> = 22%). W podskali oceniającej nieuwagę, zarówno LDX (SMD =  $-0,78$ , 95% CI,  $-1,60$  do  $0,03$ ; I<sup>2</sup> = 96%) i GXR (SMD =  $-0,54$ , 95% CI,  $-0,66$  do  $-0,42$ ; I<sup>2</sup> = 24%) miały średni efekt. Natomiast w podtypie nadpobudliwości-impulsywności, GXR również wykazywał średni efekt (SMD =  $-0,63$ , 95% CI,  $-0,77$  do  $-0,48$ ; I<sup>2</sup> = 50%), jednak nie stwierdzono efektu dla LDX (SMD =  $-0,72$ , 95% CI,  $-1,47$  do  $0,02$ , I<sup>2</sup> = 96%).

Najczęstsze TEAE odnotowane dla substancji stymulujących i niestymulujących to odpowiednio zmniejszenie apetytu (28,6% i 14,2%) i senność (4,4% i 34,1%). Wnioski: Uzyskane wyniki sugerują, że zarówno leki stymulujące, jak i niestymulujące łagodzą objawy ADHD dzieci i młodzieży, chociaż analizy podgrup wskazują na większą skuteczność leków stymulujących.

## Stuhec 2018

Metaanaliza miała na celu ocenę skuteczności, akceptowalności i tolerancji lisdeksamfetaminy (LDX), mieszaných soli amfetaminy (MAS), modafinilu (MDF) i metylofenidatu (MPH) w porównaniu z placebo. Znaczna współchorobowość, nadużywanie lub uzależnienie od substancji oraz interwencje nefarmakologiczne stanowiły podstawę do wykluczenia. Opublikowane raporty były jedynym źródłem danych. Głównym punktem końcowym była poprawa objawów ADHD. Zastosowano metaanalizę z wykorzystaniem modelu efektów losowych, aby obliczyć standaryzowaną średnią różnicę (SMD) z 95% przedziałem ufności. Do analizy włączono 20 badań, które kwalifikowały się do analizy. Wysoką istotną statystycznie wielkość efektu (wyrażoną jako SMD) w redukcji objawów ADHD zaobserwowano dla LDX (-0,89; 95% CI = -1,09, -0,70), podczas gdy MAS (-0,64; 95% CI = -0,83, -0,45) i MPH (-0,50; 95% CI = -0,58; -0,41) umiarkowanie zmniejszało objawy w porównaniu z placebo. Nie wykazano skuteczności MDF (0,08; 95% CI; -0,18; 0,34). Wnioski: Wyniki sugerują, że LDX ma największy efekt oraz ma obiecujący potencjał w leczeniu osób dorosłych z ADHD.

## 9.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

### ChPL Elvanse

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Działania niepożądane podczas stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu są typowe dla leczenia psychostymulantami. Bardzo częste działania niepożądane obejmują zmniejszenie łaknienia, bezsenność, suchość w jamie ustnej, bóle głowy, ból w nadbrzuszu i zmniejszenie masy ciała.

W tabeli poniżej zestawiono bardzo częste i częste działania niepożądane.

**Tabela 12. Działania niepożądane po podaniu lisdeksamfetaminy dimezylanu wg ChPL Elvanse**

Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100 do 1<10)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie łaknienia (dzieci 6-12 lat, młodzież 13-17 lat, dorośli)</li> <li>Bezsenność (dzieci 6-12 lat, młodzież 13-17 lat, dorośli)</li> <li>Ból głowy (dzieci 6-12 lat, młodzież 13-17 lat, dorośli)</li> <li>Ból w nadbrzuszu (dzieci 6-12 lat)</li> <li>Zmniejszenie masy ciała (dzieci 6-12 lat oraz młodzież 13-17 lat)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pobudzenie (w przypadku osób dorosłych)</li> <li>Zaburzenia lękowe (młodzież 13-17 lat i dorośli)</li> <li>Depresja (młodzież 13-17 lat)</li> <li>Tiki nerwowe (dzieci 6-12 lat)</li> <li>Chwiejność emocjonalna (dzieci 6-12 lat i osoby dorosłe)</li> <li>Zwiększona aktywność psychoruchowa (osoby dorosłe)</li> <li>Bruksizm (osoby dorosłe)</li> <li>Agresja (dzieci 6-12 lat)</li> <li>Zawroty głowy</li> <li>Niepokój (młodzież 13-17 lat i osoby dorosłe)</li> <li>Drżenie</li> <li>Nadmierna potliwość (młodzież 13-17 lat i osoby dorosłe)</li> <li>Nadmierna senność (dzieci 6-12 lat i młodzież 13-17 lat)</li> <li>Częstoskurcz</li> <li>Kołotanie serca (młodzież 13-17 lat i osoby dorosłe)</li> <li>Duszność (młodzież 13-17 lat i osoby dorosłe)</li> <li>Suchość w jamie ustnej (dzieci 6-12 lat i młodzież 13-17 lat)</li> <li>Biegunka</li> <li>Zaparcia (dzieci 6-12 lat i osoby dorosłe)</li> <li>Ból w nadbrzuszu (młodzież 13-17 lat i osoby dorosłe)</li> <li>Nudności</li> <li>Wymioty (dzieci 6-12 lat i młodzież 13-17 lat)</li> <li>Wysypka (dzieci 6-12 lat)</li> <li>Zaburzenia wzrodu prącia (osoby dorosłe)</li> <li>Ból w klatce piersiowej (osoby dorosłe)</li> <li>Drażliwość</li> <li>Znużenie</li> <li>Uczucie „roztrzęsienia” (osoby dorosłe)</li> <li>Gorączka (dzieci 6-12 lat i młodzież 13-17 lat)</li> <li>Zwiększenie ciśnienia tętniczego (osoby dorosłe)</li> <li>Zmniejszenie masy ciała (osoby dorosłe)</li> </ul>

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

### 10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.555.2023.1.KSz z dnia 22.03.2023 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego Elvanse wraz z kwotą refundacji we wskazaniu „zaburzenia aktywności i uwagi” w okresie maj 2021 – marze 2023. W piśmie znak PLD.45340.555.2023.3.KSz z dnia 19.05.2023 r. (w odpowiedzi na pismo o nr. OT.4211.6.2023.2.AZ z dnia 16 maja 2023 r. w sprawie doprecyzowania wskazania) wskazano, że zlecenie dotyczy wskazania zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (ICD-10: F90.1).

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Elvanse do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 1 173,69 zł za 30 kapsułek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzi z raportu ZSMOPL z 23 stycznia 2023 r.). W toku opracowywania raportu uzyskano również informację dotyczącą ceny za opakowanie poszczególnych prezentacji leku w maju 2023 r.:

- 30 mg/30 kapsułek: 533,01 zł,
- 50 mg/30 kapsułek: 606,40 zł,
- 70 mg/30 kapsułek: 631,43 – 839,96 zł.

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

Otrzymane dane przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 13. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Elvanse o mocy 30 mg, 50 mg oraz 70 mg w okresie maj 2021 – marzec 2023**

Wskazanie	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub śspz sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Zaburzenie aktywności i uwagi*	11	30	114	56 891,58	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Adderall XR</li> <li>– Intuniv</li> <li>– Modafinil</li> <li>– Strattera</li> <li>– Daytrana</li> </ul>

\* W piśmie znak PLD.45340.555.2023.3.KSz z dnia 19.05.2023 r. doprecyzowano, że zlecenie dotyczy wskazania zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (ICD-10: F90.1).

**Tabela 14. Cena netto prezentacji leku Elvanse zgodnie z raportami ZSMOPL (dane MZ)**

Prezentacja Elvanse	Cena netto opakowania, zawierająca marżę hurtową [zł]	
	Styczeń 2023 r.	Maj 2023 r.
30 mg, 30 kapsułek	1 173,69	533,01
50 mg, 30 kapsułek	-	606,40
70 mg, 30 kapsułek	-	631,43 – 839,96

Do pisma zlecającego MZ załączono również informacje, że w ramach importu docelowego sprowadzono także inne produkty w analizowanym wskazaniu, tj. Adderall XR, Intuniv, Modafinil, Strattera, Daytrana. Nie podano jednak informacji o liczbie sprowadzonych opakowań czy też o liczbie pacjentów stosujących ww. produkty lecznicze.

Obecnie<sup>3</sup> w Polsce refundowane są produkty lecznicze zawierające metylofenidat we wskazaniu „zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia” oraz atomoksetynę we wskazaniu „nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette’a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 roku życia oraz u młodzieży. Zatem leki objęte refundacją są dostępne wyłącznie w populacji pediatrycznej.

Zgodnie z danymi z bazy LEK, w latach 2017-2021 liczba pacjentów u których zrefundowano leki psychoanaleptyczne tj. metylfenidat i/lub atomoksetynę wyniosła ok. 23-28 tys. osób. Warto jednak zauważyć, że w I półroczu 2022 r. liczba pacjentów która stosowała ww. substancje czynne wyniosła ok. 36 tys. osób, zatem odnotowano 27% wzrost względem roku poprzedniego. W okresie 2017-I. poł. 2022 łączne wydatki płatnika publicznego wyniosły 68,62 mln zł.

## 10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Elvanse u jednego pacjenta, oszacowany w oparciu o cenę opakowań przekazany przez MZ (dane za styczeń 2023 r. dla opak. 30 mg oraz maj dla wszystkich prezentacji) wyniósł:

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

Należy zaznaczyć, że dane z raportu ZSMOPL wskazują na fluktuację ceny produktu Elvanse sprowadzanego w ramach importu docelowego.

**Tabela 15. Roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Elvanse na 1 pacjenta**

Technologia medyczna		Dawkowanie [mg/dzień]	Roczny* koszt NFZ [zł]	
			Min.	Maks.
Elvanse	30 mg, 30 kapsułek	30	6 489,40	14 289,68
	50 mg, 30 kapsułek	50	7 382,92 zł	
	70 mg, 30 kapsułek	70	7 687,66	10 226,51

\* Przyjęto, że rok ma 365,25 dni

W opinii dr n. med. Aleksandry Lewandowskiej, KK w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży, spośród pacjentów z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wyniesie 4. Ekspert kliniczny na podstawie danych z raportu z badań „Kompleksowe badanie zdrowia psychicznego społeczeństwa i jego uwarunkowań (EZOP II IPiN 2021) wskazuje, że w Polsce jest obecnie 86 600 pacjentów w wieku 7-17 lat. Ponadto, w opinii dr Aleksandry Lewandowskiej w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii liczba pacjentów stosująca metylofenidat i atomoksetynę zmniejszy się od kilku do maksymalnie kilkunastu pacjentów, zaś liczebność pacjentów stosujących guanfacynę nie zmieni się. Oszacowania zostały oparte na podstawie liczby wniosków o refundację produktu leczniczego Elvanse we wskazaniu zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), jakie KK opiniuje rocznie (rok 2022 – 4 wnioski).

Należy przy tym zaznaczyć, że powyższe oszacowania dotyczą wyłącznie populacji pediatrycznej, w populacji dorosłych nie jest refundowane aktualnie żadne leczenie, zatem leki dostępne w ramach importu docelowego nie przejmą udziałów od leków obecnie refundowanych.

Według danych NFZ liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem zaburzenia hiperkinetyczne (ICD-10: F90) w latach 2017-2021 wynosiła ok. 44 – 48 tys. w skali roku, z czego większość (95-97%) stanowiły dzieci, ich liczba wynosiła ok. 42 – 47 tys., natomiast liczba dorosłych wyniosła ok. 1,6 – 2,7 tys. Zaś liczebności pacjentów ogółem z rozpoznaniem hiperkinetyczne zaburzenia zachowania (ICD-10: F90.1), w latach 2017-2021 wynosiła ok. 9 tys.

<sup>3</sup> Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.



w skali roku, liczba dorosłych wyniosła od 143 do 264 osób (szczegóły: rozdz. 3.2). Należy przy tym zauważyć, że nie jest jasne ilu dorosłych pacjentów wymaga farmakoterapii. Uwzględniając ograniczenie dostępności do leczenia poprzez procedurę importu docelowego liczba pacjentów sprowadzająca produkt leczniczy Elvanse utrzyma się najprawdopodobniej na zbliżonym poziomie tj. kilku – kilkunastu w ciągu roku. Oszacowany koszt płatnika publicznego w skali roku ponoszony na refundację produktu leczniczego Elvanse u 11 pacjentów wynosi:

- 71 383,36 – 157 186,43 zł dla prezentacji 30 mg, 30 kapsułek,
- 81 212,12 zł dla prezentacji 50 mg, 30 kapsułek,
- 84 564,26 – 112 491,64 zł dla prezentacji 70 mg, 30 kapsułek.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 22.03.2023 r., znak PLD.45340.555.2023.1.KSz (data wpływu do AOTMiT: 22.03.2023 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. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Elvanse, Lisdeksamfetamini dimesilas, kapsułki twarde 30 mg

we wskazaniu zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (ICD-10: F90.1), sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977). Powyższe wskazanie jest zgodne informacją przedstawioną w piśmie znak PLD.45340.555.2023.3.KSz z dnia 19.05.2023 r. w odpowiedzi na pismo o nr. OT.4211.6.2023.2.AZ z dnia 16 maja 2023 r. w sprawie doprecyzowania wskazania.

### 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). Zaburzenia hiperkinetyczne występują w ciągu pierwszych pięciu lat życia. Dzieci hiperkinetyczne często wykazują dodatkowe specyficzne opóźnienie rozwoju ruchowego i rozwoju mowy.

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

U około 70% cierpiących na ADHD dzieci objawy utrzymują się w okresie dojrzewania, a u 5–10% również w okresie dorosłości (jeśli ADHD towarzyszą inne zaburzenia psychiczne, to odsetek ten jest większy).

Nieleczone ADHD niesie ze sobą duże ryzyko powikłań zdrowotnych, emocjonalnych i społecznych. W nauce szkolnej dziecko osiąga wyniki poniżej swoich realnych możliwości, często również ma opinię „łobuza” i „źle wychowanego”, może spotkać się z odrzuceniem ze strony grupy rówieśniczej. Skutkiem tego jest niska samoocena i problemy emocjonalne, które narastają w miarę upływu czasu i w okresie dojrzewania nastolatek może doświadczać trudności w funkcjonowaniu społecznym, wchodzić w konflikty z prawem, sięgać po substancje psychoaktywne (alkohol, narkotyki), podejmować inne działania autodestrukcyjne (czyli celowe zachowania przynoszące samemu sobie szkodę). Dorosłe osoby cierpiące na nieleczone ADHD mają ponad to częściej problemy w życiu zawodowym i nierzadko wykonują prace poniżej swoich umiejętności.

Wśród powikłań zdrowotnych 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.

Zespół hiperkinetyczny jest najczęściej występującym u dzieci zaburzeniem poznawczym, emocjonalnym i behawioralnym. Przyjmując kryteria diagnostyczne opierające się na DSM-IV (ang. 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.

### **Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne**

W wyniku wyszukiwania włączono 7 dokumentów opisujących wytyczne leczenia ADHD u dzieci, młodzieży i dorosłych: australijskie AADPA 2022, kanadyjskie CADDRA 2020 oraz CPS 2018, brytyjskie NICE 2018 (aktualizacja 2019, 2021) oraz BAP 2014, amerykańskie AAP 2019 oraz PTP 2010.

Lisdeksamfetamina jest najczęściej wskazywana jako jedna z opcji leczenia 1 linii dla dzieci powyżej 6 r.ż., młodzieży i dorosłych. W wytycznych NICE 2018 jest opisane użycie lisdeksamfetaminy u pacjentów po nieskuteczności leczenia (w zakresie zmniejszenia objawów ADHD) metylofenidatem (po 6 tygodniach leczenia, przy zastosowaniu odpowiedniej dawki).

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

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

Ekspertki opracowujący wytyczne NICE 2018 (aktualizacja 2019, 2021) wskazali, że dzieciom powyżej 5 r.ż. należy zaproponować metylofenidat jako leczenie pierwszej linii, jeśli nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi można w zamian wprowadzić lisdeksamfetaminę lub dekstroamfetaminę. Dzieciom powyżej 5 r.ż. należy zaproponować atomoksetynę lub guanfacynę, jeśli nie tolerują lub nie odpowiadają na metylofenidat i lisdeksamfetaminę. W przypadku leczenia dorosłych należy zaproponować metylofenidat lub lisdeksamfetaminę jako leczenie pierwszej linii. Dorosłym pacjentom 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). W sytuacji w której dorośli pacjenci nie tolerują lub nie odpowiadają na metylofenidat i lisdeksamfetaminę – proponuje się stosowanie atomoksetyny.

Dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży jako alternatywne technologie wskazała metylofenidat, atomoksetynę i guanfacynę.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje uznano, że komparatorami dla ocenianej interwencji będą produkty refundowane oraz sprowadzane w ramach importu docelowego zawierające metylofenidat, atomoksetynę, guanfacynę, modafinil oraz dekstroamfetaminę.

### **Rekomendacje refundacyjne**

Odnaleziono 5 rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Elvanse we wskazaniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (PBAC 2014, AWMMSG 2013, SMC 2013), 1 rekomendację negatywną (CADTH 2009) oraz 1 rekomendację z brakiem jednoznacznej opinii (NCPE 2013).

W maju 2019 roku Elvanse był przedmiotem oceny Agencji 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 i uzyskał zarówno pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendację Prezesa Agencji (BIP Agencji: 34/2019).

### **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

Do przeglądu systematycznego włączono 3 badania pierwotne z randomizacją badanie Newton 2017, w którym oceniano skuteczność lisdeksamfetaminy w porównaniu do metylofenidatu o kontrolowanym osmotycznie uwalnianiu leku (OROS-MPH) i placebo u pacjentów między 13, a 17 r.ż. ze zdiagnozowanym ADHD oraz badania Ichikawa 2019 oraz Ichikawa 2020 oceniające skuteczność LXD w japońskiej populacji pediatrycznej.

Dodatkowo do analizy włączono 2 opracowania wtórne – przegląd systematyczny z metaanalizą obejmujący badania pierwotne dotyczące interwencji farmakologicznych w leczeniu ADHD, tj. leków stymulujących lub niestymulujących w populacji zdiagnozowanych dzieci i/lub młodzieży w wieku 6-18 lat (Cerrillo-Urbina 2018) oraz przegląd systematyczny z metaanalizą dot. oceny skuteczności farmakoterapii u osób dorosłych, u których zdiagnozowano ADHD (Stuhec 2018).

W zakresie skuteczności włączone badania wskazują na długotrwałą skuteczność LDX w populacji pediatrycznej (Ichikawa 2019) oraz istotnie statystyczną wyższą skuteczność LDX względem OROS-MPH u nastolatków z ADHD w badaniu z wymuszonym dostosowaniem dawkowania, lecz nie w badaniu z dawką zmienną (Newcorn 2017). Wyniki przeglądu systematycznego Stuhec 2018 wskazują, że LDX ma największy efekt w zakresie poprawy objawów ADHD względem MAS, MPH oraz MDF w populacji dorosłych z ADHD. Należy przy tym zaznaczyć, że nie odniesiono się w badaniu czy różnice są statystycznie istotne. W metaanalizie Cerillo-Urbina 2018 wskazano, że LDX miał istotny statystycznie korzystny wpływ na sumaryczny wynik wg skali ADHD-RS-IV, wielkość efektu oceniono jako średni (SMD = -0,71, 95% CI, -1,32 do -0,11; I<sup>2</sup> [heterogeniczność] = 95%), podobnie jak wpływ guanfacyny (SMD = -0,63, 95% CI, -0,75 do -0,51; I<sup>2</sup> = 22%).

W zakresie bezpieczeństwa zgodnie z badaniem Newcorn 2017 ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia (ang. treatment emergent adverse event, TEAE) dla LDX i OROS-MPH wyniosła odpowiednio 66,5% i 58,9% w badaniu z wymuszonym dostosowaniem dawki oraz 83,2% i 82,1% w przypadku dawki zmiennej. TEAE występujące u  $\geq 5\%$  uczestników, które zgłaszano dwukrotnie lub częściej niż w grupie placebo, obejmowały:

- zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, początkową bezsenność, suchość w jamie ustnej i zapalenie nosogardzieli (LDX i OROS-MPH), drażliwość i zawroty głowy (tylko LDX) i przyspieszenie akcji serca (tylko OROS-MPH) w badaniu z dawką wymuszoną.
- zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, bezsenność i zawroty głowy (LDX i OROS-MPH) oraz suchość w jamie ustnej i ból w nadbrzuszu (tylko LDX) w badaniu ze zmienną dawką.

Bezpieczeństwo i tolerancja LDX oraz OROS-MPH były zgodne z wcześniejszymi badaniami (Findling 2011, Newcorn 2008, Wolraich 2001).

W badaniu Ichikawa 2019 w 53-tygodniowym okresie obserwacji najczęstszymi TEAE były zmniejszenie apetytu (73,5%), początkowa bezsenność (39,4%) i zmniejszenie masy ciała (22,0%). Większość TEAE była łagodna (82,6% pacjentów). Nie raportowano poważnych lub ciężkich TEAE ani zgonów.

#### **Zgodnie z ChPL Elvanse (lisdeksamfetaminy dimezylan)**

Bardzo częste działania niepożądane ( $\geq 1/10$ ) – zmniejszenie łaknienia, bezsenność, ból głowy, ból w nadbrzuszu (tylko w przypadku dzieci 6-12 lat), zmniejszenie masy ciała (tylko w przypadku dzieci 6-12 lat oraz młodzieży 13-17 lat).

Częste działania niepożądane ( $\geq 1/100$  do  $1 < 10$ ) – pobudzenie (w przypadku osób dorosłych), zaburzenia lękowe (młodzież 13-17 lat i dorośli), depresja (młodzież 13-17 lat), tiki nerwowe (dzieci 6-12 lat), chwiejność emocjonalna (dzieci 6-12 lat i osoby dorosłe), zwiększona aktywność psychoruchowa (osoby dorosłe), bruksizm (osoby dorosłe), agresja (dzieci 6-12 lat), zawroty głowy, niepokój (młodzież 13-17 lat i osoby dorosłe), drżenie, nadmierna potliwość (młodzież 13-17 lat i osoby dorosłe), nadmierna senność (dzieci 6-12 lat i młodzież 13-17 lat), częstoskurcz, kołatanie serca (młodzież 13-17 lat i osoby dorosłe), duszność (młodzież 13-17 lat i osoby dorosłe), suchość w jamie ustnej (dzieci 6-12 lat i młodzież 13-17 lat), biegunka, zaparcia (dzieci 6-12 lat i osoby dorosłe), ból w nadbrzuszu (młodzież 13-17 lat i osoby dorosłe), nudności, wymioty (dzieci 6-12 lat i młodzież 13-17 lat), wysypka (dzieci 6-12 lat), zaburzenia wzrodu prącia (osoby dorosłe), ból w klatce piersiowej (osoby dorosłe), drażliwość, znużenie, uczucie „roztrzęsienia” (osoby dorosłe), gorączka (dzieci 6-12 lat i młodzież 13-17 lat), zwiększenie ciśnienia tętniczego (osoby dorosłe), zmniejszenie masy ciała (osoby dorosłe).

W niniejszym raporcie uwzględniono najnowsze opracowania wtórne oraz badania RCT, które porównywały LDX z technologiami alternatywnymi w ocenianym wskazaniu tj. ADHD. Należy zaznaczyć, że lek Elvanse został zarejestrowany we wskazaniu *do stosowania w kompleksowym programie leczenia zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylfenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych*.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Elvanse do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 1 173,69 zł za 30 kapsułek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzi z raportu ZSMOPL z 23 stycznia 2023 r.). W toku opracowywania raportu uzyskano również informację dotyczącą ceny za opakowanie poszczególnych prezentacji leku w maju 2023 r.:

- 30 mg/30 kapsułek: 533,01 zł,
- 50 mg/30 kapsułek: 606,40 zł,
- 70 mg/30 kapsułek: 631,43 – 839,96 zł.

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

Roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Elvanse u jednego pacjenta, oszacowany w oparciu o cenę opakowań przekazany przez MZ (dane za styczeń 2023 r. dla opak. 30 mg oraz maj dla wszystkich prezentacji) wyniósł:

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

Należy zaznaczyć, że dane z raportu ZSMOPL wskazują na fluktuację ceny produktu Elvanse sprowadzanego w ramach importu docelowego.

Ekspert kliniczny na podstawie danych z raportu z badań „Kompleksowe badanie zdrowia psychicznego społeczeństwa i jego uwarunkowań (EZOP II IPIŃ 2021) wskazuje, że w Polsce jest obecnie 86 600 pacjentów w wieku 7-17 lat. Ponadto, w opinii dr Aleksandry Lewandowskiej w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii liczba pacjentów stosująca metylofenidat i atomoksetynę zmniejszy się od kilku do maksymalnie kilkunastu pacjentów, zaś liczebność pacjentów stosujących guanfacynę nie zmieni się. Oszacowania zostały oparte na podstawie liczby wniosków o refundację produktu leczniczego Elvanse we wskazaniu zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), jakie KK opiniuje rocznie (rok 2022 – 4 wnioski).

Należy przy tym zaznaczyć, że powyższe oszacowania dotyczą wyłącznie populacji pediatrycznej, w populacji dorosłych nie jest refundowane aktualnie żadne leczenie, zatem leki dostępne w ramach importu docelowego nie przejmą udziałów od leków obecnie refundowanych.

Według danych NFZ liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem zaburzenia hiperkinetyczne (ICD-10: F90) w latach 2017-2021 wynosiła ok. 44 – 48 tys. w skali roku, z czego większość (95-97%) stanowiły dzieci, ich liczba wynosiła ok. 42 – 47 tys., natomiast liczba dorosłych wyniosła ok. 1,6 – 2,7 tys. Zaś liczebności pacjentów ogółem z rozpoznaniem hiperkinetyczne zaburzenia zachowania (ICD-10: F90.1), w latach 2017-2021 wynosiła ok. 9 tys. w skali roku, liczba dorosłych wyniosła od 143 do 264 osób. Należy przy tym zauważyć, że nie jest jasne ilu dorosłych pacjentów wymaga farmakoterapii. Uwzględniając ograniczenie dostępności do leczenia poprzez procedurę importu docelowego liczba pacjentów sprowadzająca produkt leczniczy Elvanse utrzyma się najprawdopodobniej na zbliżonym poziomie tj. kilku – kilkunastu w ciągu roku. Oszacowany koszt płatnika publicznego w skali roku ponoszony na refundację produktu leczniczego Elvanse u 11 pacjentów wynosi:

- 71 383,36 – 157 186,43 zł dla prezentacji 30 mg, 30 kapsulek,
- 81 212,12 zł dla prezentacji 50 mg, 30 kapsulek,
- 84 564,26 – 112 491,64 zł dla prezentacji 70 mg, 30 kapsulek.

### **Opinie ekspertów**

W procesie oceny zwrócono się do ekspertów klinicznych z prośbą o odniesienie się do zaproponowanych zmian i otrzymano opinie od jednego eksperta klinicznego – Dr n.med Aleksandry Lewandowskiej – Konsultantki Krajowej w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży.

Dr n.med Aleksandra Lewandowska opiniuje pozytywnie finansowanie ze środków publicznych produkt leczniczy Elvanse „*Mając na uwadze powyższe zasadne wydaje się objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Elvanse, co będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby wielu pacjentów z ADHD, umożliwiając im kontynuację leczenia psychostymulującego po nieskuteczności metylofenidatu i stanowiąc korzystną alternatywę dla atomoksetyny*”. Dr n. med. Aleksandra Lewandowska odniosła się do tego, że „*Aktualnie ze względu na brak Lisdexamfetamini dimesilas specjaliści podejmują decyzję o włączeniu preparatów dostępnych na rynku o nieudowodnionej skuteczności w leczeniu ADHD, m.in. neuroleptyków czy leków z grupy SSRI a także preparatu klonidyny, która jest wymieniana w leczeniu ADHD, ale w Polsce nie jest zarejestrowana do leczenia ADHD*”.

## 12. Źródła

### Badania pierwotne

- Cerillo-Urbina 2018** Cerrillo-Urbina AJ, García-Hermoso A, Pardo-Guijarro MJ, Sánchez-López M, Santos-Gómez JL, Martínez-Vizcaíno V. The Effects of Long-Acting Stimulant and Nonstimulant Medications in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018 Oct;28(8):494-507. doi: 10.1089/cap.2017.0151. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29897263.
- Stuhec 2018** Stuhec M, Lukić P, Locatelli I. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Lisdexamfetamine, Mixed Amphetamine Salts, Methylphenidate, and Modafinil in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2019 Feb;53(2):121-133. doi: 10.1177/1060028018795703. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30117329.
- Newcorn 2017** Newcorn JH, Nagy P, Childress AC, Frick G, Yan B, Pliszka S. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdexamfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs.* 2017 Nov;31(11):999-1014. doi: 10.1007/s40263-017-0468-2. PMID: 28980198; PMCID: PMC5730627.
- Ichikawa 2019** Ichikawa H, Miyajima T, Yamashita Y, Fujiwara M, Fukushi A, Saito K. Long-term study of lisdexamfetamine dimesylate in Japanese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2020 Mar;40(1):52-62. doi: 10.1002/npr2.12091. Epub 2019 Dec 8. PMID: 31814294; PMCID: PMC7292222.
- Ichikawa 2020** Ichikawa H, Miyajima T, Yamashita Y, Fujiwara M, Fukushi A, Saito K. Phase II/III Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Japanese Pediatric Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2020 Feb;30(1):21-31. doi: 10.1089/cap.2019.0076. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31718254; PMCID: PMC7041327.

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- NICE 2018, aktualizacja 2019, 2021** The National Institute for Health and Care Excellence Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87> (data dostępu 13.06.2023 r.)
- AADPA 2022** Australian EvidenceBased Clinical Practice Guideline For Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), <https://adhdguideline.aadpa.com.au/> (data dostępu 13.06.2023 r.)
- 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. *Pediatrics.* 2019;144(4):e20192528
- CADDRA 2020** Canadian ADHD Practice Guidelines <https://adhdlearn.caddra.ca/wp-content/uploads/2022/08/Canadian-ADHD-Practice-Guidelines-4.1-January-6-2021.pdf> (data dostępu 13.06.2023 r.)
- CPS 2018** Feldman ME, Charach A, Bélanger SA. ADHD in children and youth: Part 2-Treatment. *Paediatr Child Health.* 2018 Nov;23(7):462-472. doi: 10.1093/pch/pxy113. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30681665; PMCID: PMC6199639.
- 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. *J Psychopharmacol.* 2014 Mar;28(3):179-203. doi: 10.1177/0269881113519509. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24526134.
- AWMSG 2013** All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation. Advice No: 2813 – October 2013 [dostęp: 13.06.2023].
- CADTH 2009** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC Final Recommendation. Lisdexamfetamine dimesylate (Vyvanse – Shire Canada Inc.). 2009 CADTH. [dostęp: 13.06.2023].
- NCPE 2013** National Centre for Pharmacoeconomics. Lisdexamfetamine dimesylate (Tyvense®). <http://www.ncpe.ie/drugs/l/lisdexamfetamine-dimesylate-tyvense/> [dostęp: 13.06.2023].
- PBAC 2014** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document– July 2014 PBAC Meeting. LISDEXAMFETAMINE DIMESILATE, capsules, 30 mg, 50 mg & 70 mg, Vyvanse®, Shire Australia Pty Ltd <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/lisdexamfetamine-dimesilate-psd-07-2014> [dostęp: 13.06.2023].
- SMC 2013** Scottish Medicines Consortium. Lisdexamfetamine dimesylate, 30mg, 50mg & 70mg capsules (Elvanse®) SMC No. (863/13) 13 May 2013 [dostęp: 13.06.2023].

### Pozostałe publikacje

- ChPL Elvanse** Charakterystyka Produktu Leczniczego Elvanse <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data wyszukiwania: 31.05.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search: attention deficit hyperactivity disorder[Title/Abstract]	30 926
2	Search: attention deficit/hyperactivity disorder[Title/Abstract]	30 926
3	Search: ADHD[MeSH Terms]	34 506
4	Search: ADHD[Title/Abstract]	31 956
5	Search: attention deficit disorder with hyperactivity[Title/Abstract]	528
6	Search: (((attention deficit hyperactivity disorder[Title/Abstract] or (attention deficit/hyperactivity disorder[Title/Abstract]) or (ADHD[MeSH Terms]) or (ADHD[Title/Abstract])) or (attention deficit disorder with hyperactivity[Title/Abstract]))	47 262
7	Search: LDX[Title/Abstract]	286
8	Search: lisdeksamfetamine dimesylate[Title/Abstract]	241
9	Search: lisdeksamfetamine dimesylate[MeSH Terms]	327
10	Search: lisdeksamfetamine[MeSH Terms]	327
11	Search: elvanse	387
12	Search: elvanse[Title/Abstract]	6
13	Search: (((LDX[Title/Abstract] or (lisdeksamfetamine dimesylate[Title/Abstract]) or (lisdeksamfetamine dimesylate[MeSH Terms]) or (lisdeksamfetamine[MeSH Terms]) or (elvanse)) or (elvanse[Title/Abstract]))	473
14	Search: (((attention deficit hyperactivity disorder[Title/Abstract] or (attention deficit/hyperactivity disorder[Title/Abstract]) or (ADHD[MeSH Terms]) or (ADHD[Title/Abstract])) or (attention deficit disorder with hyperactivity[Title/Abstract])) and (((LDX[Title/Abstract] or (lisdeksamfetamine dimesylate[Title/Abstract]) or (lisdeksamfetamine dimesylate[MeSH Terms]) or (lisdeksamfetamine[MeSH Terms]) or (elvanse)) or (elvanse[Title/Abstract]))	285
15	Search: (("study"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trail"[All Fields] OR "experiment"[Title/Abstract]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random"[All Fields] OR "blind"[All Fields] OR "mask"[Title/Abstract])) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields])	4 127 151
16	Search: "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]	264 863
17	Search: ("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type]	3 277 740
18	Search: (((("study"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trail"[All Fields] OR "experiment"[Title/Abstract]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random"[All Fields] OR "blind"[All Fields] OR "mask"[Title/Abstract])) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields] AND (clinicaltrial[Filter] OR guideline[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])) or ("metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] AND (clinicaltrial[Filter] OR guideline[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])) or (("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type] AND (clinicaltrial[Filter] OR guideline[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]))	1 117 057
19	Search: (((("study"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trail"[All Fields] OR "experiment"[Title/Abstract]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random"[All Fields]	96

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	OR "blind*[All Fields] OR "mask*[Title/Abstract]) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields] AND (clinicaltrial[Filter] OR guideline[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) or ("metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] AND (clinicaltrial[Filter] OR guideline[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])) or (("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type] AND (clinicaltrial[Filter] OR guideline[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])) AND (clinicaltrial[Filter] OR guideline[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])) and (((((attention deficit hyperactivity disorder[Title/Abstract]) or (attention deficit/hyperactivity disorder[Title/Abstract]) or (ADHD[MeSH Terms]) or (ADHD[Title/Abstract]) or (attention deficit disorder with hyperactivity[Title/Abstract]) and (((((LDX[Title/Abstract]) or (lisdexamfetamine dimesylate[Title/Abstract]) or (lisdexamfetamine dimesylate[MeSH Terms]) or (lisdexamfetamine[MeSH Terms]) or (elvanse)) or (elvanse[Title/Abstract]))))	

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 31.05.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	attention deficit hyperactivity disorder.ab,kw,ti.	39 756
2	"attention deficit/hyperactivity disorder".ab,kw,ti.	39 756
3	exp ADHD/	8 170
4	ADHD.ab,kw,ti.	46 295
5	attention deficit disorder with hyperactivity.ab,kw,ti.	714
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	58576
7	LDX.ab,kw,ti.	506
8	lisdexamfetamine dimesylate.ab,kw,ti.	397
9	exp lisdexamfetamine dimesylate/	1770
10	exp lisdexamfetamine/	1770
11	exp elvanse/	1770
12	elvanse.ab,kw,ti.	13
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	1908
14	6 and 13	1036
15	limit 14 to (meta analysis or "systematic review")	103
16	limit 14 to (clinical trial or randomized controlled trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	242
17	15 or 16	330

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 31.05.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	attention deficit hyperactivity disorder	6466
#2	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explode all trees	3452
#3	MeSH descriptor: [Attention Deficit Hyperactivity Disorder] explode all trees	3452
#4	ADHD	5750
#5	#1 or #2 or #3 or #4	7176
#6	MeSH descriptor: [Lisdexamfetamine Dimesylate] explode all trees	195
#7	lisdexamfetamine dimesylate	309
#8	LDX	230
#9	lisdexamfetamine	359
#10	MeSH descriptor: [Lisdexamfetamine] explode all trees	195
#11	elvanse	4



Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	MeSH descriptor: [Elvanse] explode all trees	195
#13	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	387
#14	#5 and #13	239

### 13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań

