



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Adderall XR (amphetamine/dextroamphetamine)
we wskazaniu:
leczenie zespołu nadpobudliwości
psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)
(ICD-10: F90.1)**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.11.2024
(Aneks do opracowania nr:
OT.4311.14.2020)

Data ukończenia: 12 września 2024 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), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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 (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) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – 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) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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 – nie dotyczy.

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.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz skrótów

ADHD	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. attention deficit hyperactivity disorder)
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATX	atomoksetyna
CCR	zalecenie oparte na konsensusie klinicystów (ang. clinical consensus recommendation)
CD	Cena detaliczna
CGI-I	skala ogólnego wrażenia klinicznego – poprawa (ang. Clinical Global Impression Improvement scale)
CGI-S	skala ogólnego wrażenia klinicznego – ciężkość (ang. Clinical Global Impression Severity scale)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPP	zalecenie oparte na praktyce klinicznej (ang. clinical practice point)
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EBR	zalecenie oparte na dowodach (ang. evidence-based recommendation)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IS	istotność statystyczna
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDX	lisdeksamfetamina
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686)
MAS	mieszane sole amfetaminy (ang. mixed amphetamine salts, MAS)
MPH	metylofenidat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PLC	placebo
RPA	Rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
SSRI	selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
ZSMOPL	Zintegrowany System Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
2. Rekomendacje kliniczne.....	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	10
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	10
3.2. Opis badań włączonych do analizy	10
3.3. Wyniki badań	10
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	11
3.5. Podsumowanie analizy klinicznej	12
4. Opinie ekspertów klinicznych	13
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 17	
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych	17
5.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	18
6. Podsumowanie	20
7. Źródła.....	22
8. Załączniki.....	23
8.1 Strategia wyszukiwania publikacji	23
8.2 Diagram metodologii włączania do przeglądu systematycznego	26
8.3 Wykaz leków refundowanych zawierających substancje czynne metylofenidat i atomoksetyna	27

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.14.2020³. Na podstawie ww. opracowania wydano negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2021⁴ oraz negatywną Rekomendację Prezesa nr 9/2021⁵ w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Adderall XR (amphetaminum/dextroamphetaminum) we wskazaniu: zespół ADHD.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.407.2024.AD z dnia 17.04.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktów leczniczych:

- Adderall XR (amphetamine/dextroamphetamine), tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
 - od 1 stycznia 2023 r. złożono 3 wnioski o refundację, 1 wniosek pozostawiono bez rozpoznania, natomiast 2 wnioski oczekują na rozpatrzenie
- Elvanse (lisdexamfetamini dimesilas), kapsułki twarde:
 - 30 mg – liczba unikalnych nr PESEL: 18, liczba zrefundowanych opakowań – 116;
 - 50 mg – liczba unikalnych nr PESEL: 5, liczba zrefundowanych opakowań – 22;
 - 70 mg – liczba unikalnych nr PESEL: 8, liczba zrefundowanych opakowań – 24;

Dane dotyczące szacunkowych cen sprzedaży produktów do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z marca 2024 r.). przedstawiono w rozdz. 5.1 niniejszego opracowania.

³https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/163/RPT/163_OT.4311.14.2020_Adderall_XR.pdf, data dostępu: 29.08.2024 r.

⁴https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/163/SRP/U_4_30_25012021_s_9_%20Adderall%20XR_amphetaminum_dextroamphetaminum_import_zacz_SAFE.pdf, data dostępu: 29.08.2024 r.

⁵https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/163/REK/2021%2002%2023%20BP%20Rekomendacja%209-2021%20Adderall%20ADHD_BIP.pdf data dostępu: 29.08.2024 r.

2. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 21 i 28.08.2024 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP), <http://www.psychiatria.org.pl/>,
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), <https://ptneuro.pl/>,
- European Psychiatric Association, <https://www.europsy.net/>,
- European Academy of Neurology (EAN), <https://www.ean.org/>,
- European Federation of Neurological Association (EFNA), <https://www.efna.net/>,
- American Academy of Neurology (AAN), <https://www.aan.com/>,
- American Psychiatric Association (APA), <https://www.psychiatry.org/>,
- American Academy of Pediatrics (AAP), <https://www.aap.org/en-us/Pages/Default.aspx>,
- Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA), <https://www.caddra.ca/>,
- British Association for Psychopharmacology (BAP), <https://www.bap.org.uk/guidelines>,
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <http://www.nice.org.uk/guidance>,
- National Health and Medical Research Council (HMRC), <http://www.nhmrc.gov.au/>,
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/>.

W wyniku aktualizacji raportu OT.4311.14.2020 (data odcięcia 19.01.2021 r.) odnaleziono dwie wytyczne kliniczne: australijskie AADPA 2023 oraz szkockie RCPsych 2022. Wytyczne AADPA 2023 przedstawiają zalecenia dla poszczególnych grup wiekowych (dzieci poniżej 5 r.ż., dzieci i młodzież 6-17 lat oraz dorośli), natomiast dokument RCPsych 2022 dotyczy leczenia ADHD jedynie u dorosłych. U dzieci poniżej 5 r.ż. należy ostrożnie podchodzić do rozpoczęcia terapii farmakologicznej.

Podobnie jak w poprzednim raporcie, wytyczne wskazują na terapie nefarmakologiczne jako podstawę leczenia ADHD, a jedynie w przypadku braku poprawy lub silnych objawów zalecają włączenie leczenia farmakologicznego. W pierwszej linii stosowane są leki pobudzające: metylofenidat i lisdeksamfetamina, w wytycznych AADPA 2022 wskazano również dekstroamfetaminę. Wytyczne nie różnicują leków krótko- i długodziałających, podkreślono jednak, że u niektórych pacjentów może występować preferencja ze względu na wygodę podawania (preparaty długodziałające) lub potrzebę ścisłego monitorowania (preparaty krótkodziałające). W drugiej linii zaleca się stosowanie leków niestymulujących takich jak atomoksetyna, guanfacyna i – u dzieci i młodzieży – klonidyna. Wytyczne RCPsych 2023 umiejscawiają dekstroamfetaminę również w II linii, wskazując, że jej stosowanie może prowadzić do większej liczby nadużyć niż lisdeksamfetaminy. W przypadku braku odpowiedzi, u dorosłych z ADHD możliwe jest też stosowanie innych leków np. bupropion, klonidyna, modafinil, reboksetyna czy też wenlafaksyna.

Należy zaznaczyć, że w wytycznych nie wymieniono mieszanych soli amfetaminy i dekstroamfetaminy (substancje czynne w ocenianym produkcie leczniczym Adderall XR), natomiast odniesiono się wyłącznie do terapii pochodnymi amfetaminy (m. in. dekstroamfetamina).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AADPA 2022</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Brak konfliktu interesów</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Australian Government's Department of Health</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy i postępowania w ADHD</p> <p>Leczenie farmakologiczne wykazuje największą skuteczność w zmniejszaniu objawów ADHD, natomiast nefarmakologiczne skutkuje minimalizacją codziennego wpływu objawów ADHD i związanych z nimi trudności.</p> <p>Należy oferować równocześnie leczenie farmakologiczne i nefarmakologiczne, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawy ADHD prawdopodobnie ustaną przy stosowaniu jednego typu leczenia, • objawy ADHD są na tyle poważne, że niezbędne jest ich jak najszybsze zmniejszenie i włączenie leczenia nefarmakologicznego później, w razie potrzeby,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • jeden typ leczenia jest łatwiej dostępny. <p><u>Farmakologiczne leczenie ADHD</u></p> <p><u>Dzieci w wieku poniżej 5 lat</u> Jeśli objawy ADHD powodują znaczne upośledzenie w więcej niż jednej sferze funkcjonowania, specjalista powinien ocenić zachowanie dziecka, aby określić odpowiednie opcje leczenia. Należy ostrożnie stosować i monitorować terapie.</p> <p><u>Dzieci i młodzież w wieku od 5 do 17 lat</u> Metylofenidat, dekstroamfetamina lub lisdeksamfetamina powinny być proponowane jako leczenie I linii, gdy objawy ADHD powodują znaczne upośledzenie (****, ++, EBR). Lekarz rozpoczynając leczenie środkami pobudzającymi powinien wziąć pod uwagę preferencje osoby z ADHD lub jej rodzica/opiekuna/rodziny, mając na względzie wady i zalety stosowania preparatów o krótkim jak i przedłużonym działaniu. Np. preparat o krótkim czasie działania (metylofenidat lub dekstroamfetamina o natychmiastowym uwalnianiu) może być preferowany, kiedy niezbędne jest ściśle monitorowanie stanu zdrowia, natomiast preparat o przedłużonym działaniu (lisdeksamfetamina o zmodyfikowanym uwalnianiu) może być preferowany ze względu na wygodę stosowania lub kiedy istnieją przeciwwskazania medyczne do stosowania preparatów krótkodziałających. Zaleca się podawanie atomoksetyny, guanfacyny lub klonidyny w przypadkach (****, ++, EBR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwwskazania do stosowania leków pobudzających, • wystąpienia nietolerancji na metylofenidat, dekstroamfetaminę lub lisdeksamfetaminę, • nie wystąpiła poprawa po podaniu oddzielnie dekstroamfetaminy lub lisdeksamfetaminy oraz metylofenidatu w odpowiednich dawkach, • lek może być korzystny jako uzupełnienie obecnego schematu leczenia. <p><u>Dorośli w wieku od 18 lat i powyżej</u> Metylofenidat, dekstroamfetamina lub lisdeksamfetamina powinny być proponowane jako leczenie I linii, gdy objawy ADHD powodują znaczne upośledzenie (****, ++, EBR). Lekarz rozpoczynając leczenie środkami pobudzającymi powinien wziąć pod uwagę preferencje osoby z ADHD lub jej rodzica/opiekuna/rodziny, mając na względzie wady i zalety stosowania preparatów o krótkim jak i przedłużonym działaniu. Np. preparat o krótkim czasie działania (metylofenidat lub dekstroamfetamina o natychmiastowym uwalnianiu) może być preferowany, kiedy niezbędne jest ściśle monitorowanie stanu zdrowia, natomiast preparat o przedłużonym działaniu (lisdeksamfetamina o zmodyfikowanym uwalnianiu) może być preferowany ze względu na wygodę stosowania lub kiedy istnieją przeciwwskazania medyczne do stosowania preparatów krótkodziałających.</p> <p><u>Zaleca się podawanie (****, +, EBR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • atomoksetyny, • guanfacyny, <p>w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwwskazania do stosowania leków pobudzających, • wystąpienia nietolerancji na metylofenidat, dekstroamfetaminę lub lisdeksamfetaminę, • nie wystąpiła poprawa po podaniu oddzielnie dekstroamfetaminy lub lisdeksamfetaminy oraz metylofenidatu w odpowiednich dawkach, • lek może być korzystny jako uzupełnienie obecnego schematu leczenia. <p><u>Dorosłym z ADHD można zaproponować (**, +, EBR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bupropion, • klonidynę, • modafinil, • reboksetynę, • wenlafaksynę. <p><u>Oraz dodatkowo (nie wskazano siły ani jakości dowodów naukowych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lamotrygina, • arypiprazol, • agomelatyna, • armodafinil, • deswenlafaksyna. <p><u>Siła zaleceń:</u> **** silna rekomendacja dla opcji, *** warunkowe zalecenie dla opcji, ** zalecenie warunkowe dla opcji lub komparatora, * warunkowe odrzucenie wariantu.</p> <p><u>Pewność dowodów</u> ++++ autorzy są bardzo pewni, co do oszacowania rzeczywistego efektu +++ autorzy są umiarkowanie pewni, co do rzeczywistego efektu, który to może być zbliżony do oszacowanego, ale może się znacznie różnić</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>++ autorzy mają ograniczoną pewność co rzeczywistego efektu, który to może się znacząco różnić od oszacowań</p> <p>+ autorzy są niepewni rzeczywistego efektu, który to prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowań</p> <p><u>Typ dowodów:</u></p> <p>EBR – evidence-based recommendation – zalecenie oparte na dowodach. Przeprowadzono systematyczny/ustrukturyzowany przegląd dowodów w celu odpowiedzi na pytania niezbędne do postawienia rekomendacji.</p> <p>CCR – clinical consensus recommendation – zalecenie oparte na konsensusie klinicystów. 1) Dla kluczowych zagadnień nie odnaleziono dowodów, aby osiągnąć EBR, zatem przeprowadzono przegląd narracyjny przez podgrupę ekspertów. 2) Dla zagadnień o niższej wadze lub gdy były niewiele lub nie istniały dowody wysokiej jakości, przeprowadzono przegląd narracyjny.</p> <p>CPP – clinical practice point – zalecenie oparte na praktyce klinicznej.</p>
<p>RCPsych 2023</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy i postępowania w ADHD u dorosłych</p> <p>Należy najpierw rozważyć modyfikacje środowiskowe, zanim przejdzie się do interwencji farmakologicznych. Leczenie farmakologiczne należy rozważyć jedynie w przypadku niepowodzenia leczenia nefarmakologicznego i dalszego upośledzenia w jednej z domen codziennego funkcjonowania (rodzinnego, edukacja itd.).</p> <p>Farmakologiczne leczenie ADHD</p> <p>Leczenie farmakologiczne uważane jest za jedne z najbardziej skutecznych terapii u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, gdzie zakres wielkości efektu⁶ wynosi 0,6-0,9. Leki pobudzające mają natychmiastowe działanie, a zatem możliwe jest szybsze ustalenie pożądanej dawki.</p> <p>Leki pobudzające mają przeważnie wyższą skuteczność niż inne leki.</p> <p>Dostępne są w formie krótko- i długodziałającej.</p> <p>Pozostałe leki mają opóźnione działanie, podobne jak środki przeciwdepresyjne. Należy powoli dążyć do optymalnej dawki ze względu na skutki uboczne.</p> <p>Leki pobudzające</p> <p><u>Leczenie I linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • metylofenidat <ul style="list-style-type: none"> ○ również w przypadku braku odpowiedzi na lisdexsamfetaminę podaną w pierwszej linii ○ wielkość efektu 0,5; ○ krótkodziałający: 5 mg, 2-3/dzień, dawkę należy zwiększać o 5 mg co 1-2 tygodnie do 3 razy dziennie. Maksymalna dawka dobową to 100 mg. • lisdexsamfetamina <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku pacjentów z objawami o umiarkowanym lub większym nasileniu, ○ w przypadku braku odpowiedzi na metylofenidat podany w pierwszej linii, ○ lek o spowolnionym uwalnianiu, ○ może powodować bezsenność, alternatywnie możliwe jest stosowanie dekstroamfetaminy 2- 3/dzień, ○ możliwe pojawienie się powrotu symptomów ADHD wieczorem; wieczorne skojarzenie z krótkodziałającą dekstroamfetaminą może zmniejszyć objawy, ale zwiększyć ryzyko bezsenności i nabycia oporności, ○ stosowanie lisdexsamfetaminy prowadzi do mniejszej liczby nadużyć niż dekstroamfetaminy⁷. <p>Dekstroamfetamina może być stosowana w drugiej linii leczenia.</p> <p>Leki niestymulujące</p> <p><u>Leczenie II linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • atomoksetyna <ul style="list-style-type: none"> ○ należy rozważyć u dorosłych nieodpowiadających lub nietolerujących na lisdexsamfetaminę i metylofenidat, ○ niższy efekt (0,4) terapii zauważa się kilka tygodni później niż leków pobudzających, ○ dawkowanie raz dziennie, nie wymaga bardzo dokładnego ustalania dawki,

⁶ Przypis analityka – według Sullivan 2012: wielkość efektu (ang. effect size) określa jak duże są różnice między grupami. Duża wielkość efektu oznacza, że wynik jest istotny w praktyce, natomiast niska wielkość efektu wskazuje na ograniczoną istotność. Wielkość efektu może być określona m.in. przy pomocy współczynników *d* Cohena (0,2 – mała, 0,5 – średnia, 0,8 – duża, 1,3 – bardzo duża wielkość efektu) lub *r* Pearsona (0,2 – mała, 0,5 – średnia, 0,8 – duża wielkość efektu, może przyjmować wartości ujemne dla zależności odwrotnej proporcjonalnych). Wartości bliższe 0 wskazują na niewielką wielkość efektu. W wytycznych nie odniesiono się w jaki sposób była liczona wielkość efektu.

⁷ Wytyczne powołują się na publikację Jasinski 2009, której celem było zbadanie bezpieczeństwa, tolerancji i możliwości nadużyć stosowania lisdexsamfetaminy oraz dekstroamfetaminy vs placebo w populacji dorosłych pacjentów z historią nadużywania substancji pobudzających. Pacjenci włączeni do badania nie chorowali na ADHD.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ dawkowanie należy zacząć od 40 mg dziennie, zwiększając o 20 mg co tydzień. Nie zauważono korzyści przy dawkach większych niż 80 mg/dzień. • guanfacyna, <ul style="list-style-type: none"> ○ zarejestrowana do stosowania u dzieci, u dorosłych off-label. <p><u>Leki o niższej jakości dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bupropion, • klonidyna, • modafinil, • inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny: wenlafaksyna, reboksetyna, duloksetyna, imipramina. <p><u>Czas trwania terapii</u></p> <p>Po ustaleniu optymalnej dawki zaleca się kontynuację i monitorowanie co najmniej raz do roku.</p> <p>W przypadku leków pobudzających możliwa jest ewaluacja konieczności kontynuacji dalszego leczenia poprzez monitorowanie symptomów podczas tzw. „wakacji lekowych” (ang. drug holidays). Takie odstawienie często występuje w przypadku, gdy pacjent pominie dawkę leku.</p> <p>U starszych dzieci i dorosłych częste jest stosowanie wyższych dawek leków w ciągu tygodnia i przerw w weekendy.</p> <p>Atomoksetyna nie może być w ten sposób stosowana ze względu na ponowne stopniowe zwiększanie dawki.</p> <p>Leki niestymulujące należy odstawiać wolniej niż pobudzające.</p> <p><i><u>Nie podano siły zaleceń i jakości dowodów.</u></i></p>

Skróty: ADHD – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. attention deficit hyperactivity disorder); EBR – zalecenie oparte na dowodach (ang. evidence-based recommendation); CCR – zalecenie oparte na konsensusie klinicystów (ang. clinical consensus recommendation); CPP – zalecenie oparte na praktyce klinicznej (ang. clinical practice point).

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniu 28 sierpnia 2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w grudniu 2020 r. w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Adderall XR we wskazaniu: zespół ADHD. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 4 grudnia 2020 r. (lub 1 stycznia 2020 r., w przypadku gdy w bazie nie było możliwości zastosowania ograniczenia z dokładnością do dnia), tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.14.2020. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

Tabela 2. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	dzieci i dorośli z zespołem ADHD	dzieci i dorośli z zespołem ADHD jako chorobą współistniejącą
Interwencja	mieszane sole amfetaminy (ang. mixed amphetamine salts, MAS) o przedłużonym uwalnianiu ⁸	mieszane sole amfetaminy o natychmiastowym uwalnianiu
Komparatory	nie ograniczono	nie ograniczono
Punkty końcowe	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/ metaanalizy 	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • serie przypadków i opisy przypadków
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje pełnotekstowe • publikacje w języku polskim lub angielskim • dane z rejestrów pacjentów • publikacje opublikowane po 4 grudnia 2020 r. 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych • publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

3.3. Wyniki badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

⁸ Produkt leczniczy Adderall XR zawiera 2 formy uwalniania substancji (natychmiastowe uwalnianie oraz przedłużone uwalnianie). Do przeglądu nie włączano publikacji, w których oceniano leki zawierające 3 formy uwalniania leku (np. produkt leczniczy Mydaiys, który zawiera formę natychmiastowego uwalniania oraz 2 dodatkowe formy przedłużonego uwalniania), gdyż cechują się osiąganiem wyższego stężenia szczytowego substancji oraz dłuższym czasem działania.

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ulotki produktu leczniczego Adderall XR:

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Adderall XR wiąże się z wysokim ryzykiem nadużywania i niewłaściwego stosowania, co może prowadzić do rozwoju zaburzeń związanych z używaniem substancji, w tym uzależnienia.

Nagle zgony zgłaszano u pacjentów ze strukturalnymi nieprawidłowościami serca lub innymi poważnymi chorobami serca, którzy byli leczeni stymulantami OUN w dawce zalecanej w ADHD. Należy unikać stosowania Adderall XR u pacjentów ze stwierdzonymi nieprawidłowościami strukturalnymi serca, kardiomiopatią, poważną arytmią serca, chorobą wieńcową lub inną poważną chorobą serca.

Stymulanty ośrodkowego układu nerwowego (OUN) mogą powodować wzrost ciśnienia krwi (średni wzrost o około 2 do 4 mmHg) oraz tętna (średnio wzrost o około 3 do 6 uderzeń na minutę).

Stosowanie stymulantów może skutkować występowaniem:

- zaostreżeń objawów zaburzeń zachowania i zaburzeń myślenia u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami psychiatrycznymi;
- indukcją epizodu maniakalnego u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Przed rozpoczęciem stosowania leku należy badać pacjentów pod kątem czynników ryzyka wystąpienia epizodu maniakalnego (np. choroby współistniejące lub historia objawów depresyjnych lub historia samobójstw w rodzinie, choroby afektywnej dwubiegunowej lub depresji);
- wystąpieniem nowych objawów psychiatrycznych lub maniakalnych. W zbiorczej analizie wielu krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badań stymulantów OUN, objawy psychiatryczne lub maniakalne wystąpiły u około 0,1% pacjentów leczonych stymulantami OUN w porównaniu z 0% pacjentów otrzymujących placebo.

Stosowanie stymulantów OUN jest związane z utratą masy ciała i spowolnieniem tempa wzrostu u dzieci. W kontrolowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem preparatu Adderall XR u młodzieży, średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej w ciągu początkowych 4 tygodni terapii wynosiły odpowiednio -1,1 funta (0,5 kg) i -2,8 funta (1,3 kg) (u pacjentów otrzymujących 10 i 20 mg).

Wyższe dawki wiązały się z większą utratą masy ciała w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia. Można się spodziewać, że przewlekłe zażywanie amfetaminy spowoduje podobne zahamowanie wzrostu. Pacjenci pediatryczni, którzy nie rosną lub nie przybierają na wadze zgodnie z oczekiwaniami, mogą wymagać przerwania leczenia.

Stymulanty mogą obniżać próg drgawek u pacjentów z wcześniejszymi napadami drgawkowymi, u pacjentów z wcześniejszymi nieprawidłowościami EEG przy braku napadów i bardzo rzadko u pacjentów bez historii napadów i dowodów EEG na napady. W przypadku wystąpienia napadów należy przerwać stosowanie preparatu ADDERALL XR.

Stymulanty OUN, w tym Adderall XR, stosowane w leczeniu ADHD są związane z obwodowymi waskulopatiami, w tym objawem Raynauda. Objawy są zwykle sporadyczne i łagodne, jednak następstwa obejmowały owrzodzenie palców i/lub rozpad tkanek miękkich.

Zespół serotoninowy, potencjalnie zagrażająca życiu reakcja, może wystąpić podczas stosowania amfetaminy w połączeniu z innymi lekami, które wpływają na układy neuroprzebieżników serotoninergicznych, takimi jak MAO, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), tryptany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, fentanyl, lit, tramadol, tryptofan, buspiron i dziurawiec zwyczajny. W takich sytuacjach rozważ alternatywę nieserotoninergiczną lek lub lek alternatywny, który nie hamuje CYP2D6.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, halucynacje, majaczenie i śpiączka), niestabilność autonomiczna (np. tachykardia, labilne ciśnienie krwi, zawroty głowy, pocenie się, uderzenia gorąca, hipertermia), objawy nerwowo-mięśniowe (np. drżenie, sztywność, mioklonie, hiperrefleksja, brak koordynacji), drgawki i/lub objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka).

Leczenie preparatem ADDERALL XR i innymi jednocześnie stosowanymi lekami serotoninergicznymi należy natychmiast przerwać, jeśli występują objawy zespołu serotoninowego, które rozpoczynają wspomagające leczenie objawowe.

Substancje pobudzające ośrodkowy układ nerwowy, w tym amfetamina, były związane z wystąpieniem lub zaostrzeniem tików motorycznych i werbalnych. Zgłaszano również nasilenie zespołu Tourette'a. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić historię rodzinną i klinicznie ocenić pacjentów pod kątem tików lub zespołu Tourette'a. Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem pojawienia się lub nasilenia tików lub zespołu Tourette'a i przerwać leczenie, jeśli jest to klinicznie wskazane.

3.5. Podsumowanie analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizującego nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

W ramach opracowania OT.4311.14.2020 włączono 3 badania pierwotne z randomizacją, z czego w dwóch badaniach (Biederman 2002, McCracken 2003) oceniano skuteczność leku Adderall XR (AdXR) w porównaniu do placebo u dzieci ze zdiagnozowanym ADHD, natomiast w jednym badaniu (Weisler 2003) technologię wnioskowaną w analizowanym wskazaniu oceniano w populacji dorosłych.

Wyniki badań przedstawionych w opracowaniu OT.4311.14.2020 wskazują na IS przewagę produktu leczniczego Adderall XR (AdXR) w porównaniu do placebo u pacjentów ze zdiagnozowanym ADHD w ramach m.in.:

- poprawy objawów choroby ocenianych przez nauczyciela;
- poprawy objawów choroby ocenianych przez rodzica;
- zdolności skupienia uwagi (ocena wg SKAMP-A), poza oceną po 1,5 godz. od podania leku;
- zachowania (ocena wg SKAMP-D), poza oceną po 12 godz. od podania leku;
- liczbie rozpoczętych (PERMP-A) i liczbie rozwiązanych (PERMP-C) zadań matematycznych;
- spadku ogólnej punktacji w skali ADHD-RS.

U pacjentów stosujących Adderall XR istotnie statystycznie częściej w porównaniu do placebo występowały zdarzenia niepożądane takie jak anoreksja, bezsenność, ból brzucha i bóle głowy. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania MAS XR lub LDX była zbliżona.

4. Opinie ekspertów klinicznych

W raporcie wykorzystano opinię dwóch ekspertek przedstawioną w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 3. Liczebność populacji według stanowiska eksperta klinicznego

Pytanie	Dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży	Dr n. med. Lidia Popek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży
Obecna liczba chorych w Polsce	„86,6 tys w grupie wiekowej 7-17 lat Dane na podstawie: Raport z badań „Kompleksowe badanie zdrowia psychicznego społeczeństwa i jego uwarunkowań – EZOP II IPiN 2021 Obecnie to są najbardziej aktualne dane dotyczące naszego kraju”	„W zależności od zastosowanych kryteriów diagnostycznych i badanej populacji częstość diagnozowania ADHD u dzieci w wieku szkolnym waha się między 1-2 % (według ICD-1- a 3-5% (zgodnie z DMS-5)”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„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)”	„Nie znam danych”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją w ramach importu docelowego	„Nie opiniowałam do tej pory wniosków dot. produktu leczniczego Adderall XR, amphetamine/dextroamphetamine w ramach importu docelowego. Trudno zatem oszacować odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją w ramach importu docelowego (szacunek własny)”	“Polanczyk G., de Lima MS, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am. J. Psychiatry 2007; 164 (6) 942-948.”

Dr Aleksandra Lewandowska w swojej opinii nadmieniła, że „w odniesieniu do Klasyfikacji ICD-10 mówiąc o ADHD powinniśmy brać pod uwagę grupę zaburzeń hiperkinetycznych F90, F90.0, F90.1, F90.8, F90.9”.

„Zgodnie z Klasyfikacją ADHD odpowiada grupie zaburzeń, F90.1. Hiperkinetyczne zaburzenie zachowania jest jednym z podtypów, aktualnie w ICD-10 używamy tych kilku kodów, które wymieniłam stawiając rozpoznanie ADHD, ponieważ Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi i jego podtypy ujęte są w DSM-V i ICD-11. Mając na uwadze obowiązującą w naszym kraju wersję ICD-10 najczęściej stawiane są rozpoznania F90, F90.0 i w następnej kolejności F90.1, rzadko F90.8, F90.9 - wszystkie kody jednak należą do tej grupy”.

Tabela 4. Stanowisko eksperta klinicznego

Pytanie		Dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży	Dr n. med. Lidia Popiek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów aktualnie stosujących	<ul style="list-style-type: none"> • „metylofenidat¹ (technologia najtańsza i najskuteczniejsza) – nie mam takich danych. W mojej opinii oszacować liczbę pacjentów stosujących metylofenidat można by było na podstawie danych z Centrali NFZ określających liczbę pacjentów z rozpoznaniem ADHD, którym wypisywany jest metylofenidat • atomoksetyna² – aktualnie niedostępna ze względu na wycofanie z obrotu – nie mam takich danych. W mojej opinii oszacować liczbę pacjentów stosujących metylofenidat można by było na podstawie danych z Centrali NFZ określających liczbę pacjentów z rozpoznaniem ADHD, którym wypisywana jest atomoksetyna • guanfacyna³ – średnio w każdym roku liczba wniosków, które opiniowałam refundację produktu leczniczego w ramach importu docelowego guanfacyny, we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wynosiła 10 • lisdexamfetamini dimesilas⁴ – średnio w roku 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” 	<ul style="list-style-type: none"> • „metylofenidat – nie jestem w stanie ocenić • atomoksetyna – nie jestem w stanie ocenić • klonidyna – nie jestem w stanie ocenić • lisdexamfetamina (import docelowy) – nie jestem w stanie ocenić • guanfacyna (import docelowy) – nie jestem w stanie ocenić”
	Odsetek pacjentów w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	<ul style="list-style-type: none"> • „metylofenidat – zmniejszy się od kilku maksymalnie do kilkunastu pacjentów – Nie opiniowałam do tej pory wniosków dot. produktu leczniczego Adderall XR, amphetamine/dextroamphetamine w ramach importu docelowego, dlatego trudno jest precyzyjnie oszacować tę liczbę. • atomoksetyna – zmniejszy się od kilku maksymalnie do kilkunastu pacjentów – Nie opiniowałam do tej pory wniosków dot. produktu leczniczego Adderall XR, amphetamine/dextroamphetamine w ramach importu docelowego, dlatego trudno jest precyzyjnie oszacować tę liczbę. • guanfacyna – nie zmieni się • lisdexamfetamini dimesilas – trudno oszacować” 	<ul style="list-style-type: none"> • „metylofenidat – nie jestem w stanie ocenić • atomoksetyna – nie jestem w stanie ocenić • klonidyna – nie jestem w stanie ocenić • lisdexamfetamina (import docelowy) – nie jestem w stanie ocenić • guanfacyna (import docelowy) – nie jestem w stanie ocenić”

Pytanie	Dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży	Dr n. med. Lidia Popiek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<p>„Aktualnie ze względu na brak Adderallu XR, amphetamine/dextroamphetamine w sytuacji, kiedy inne leki I linii a następnie II i III są nieskuteczne lub kiedy występują objawy niepożądane w wyniku w/w stosowanych technologii, 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>	<p>„Dostępność oddziaływań terapeutycznych jest dosyć powszechna zarówno w placówkach finansowanych w ramach NFZ, jak w placówkach oświatowych.</p> <p>Natomiast w ostatnim roku są duże problemy z dostępnością leków pierwszego wyboru (preparaty metylofenidatu) np. preparat Concerta o przedłużonym uwalnianiu oraz preparaty drugiego rzutu (preparaty atomoksetyny) [Obserwacja kliniczna z okresu pracy około roku].</p> <p>Leczenie farmakologiczne jest objęte konkretnymi wskazaniami. Zwraca się uwagę, że w przypadku każdego pacjenta z prawidłowo sformułowaną diagnozą, należy rozpoczynać od psychoedukacji rodziców, środowiska i pacjenta. Następnym krokiem są zajęcia terapeutyczne. Opisywane są różne metody pracy w zależności od wieku pacjenta i od tego, czy nie współwystępują inne zaburzenia psychiczne.</p> <p>U dzieci młodszych zaleca się terapię behawioralną. U nastolatków terapię poznawczo-behawioralną.</p> <p>Jeżeli mimo powyżej opisanych oddziaływań utrzymują się objawy w nasileniu zakłócającym funkcjonowanie pacjenta, wówczas wskazane jest leczenie farmakologiczne. Leczenie ADHD jest wieloletnie i wielokierunkowe, powinno więc przebiegać zgodnie z zasadami postępowania w chorobach przewlekłych. Farmakologię stosuje się w przypadku zaburzeń funkcjonowania dziecka w różnych środowiskach albo obecności zaburzeń będących powikłaniem ADHD. Wybór leku zależy od kilku zmiennych, do których zalicza się: nasilenie objawów, ich wpływ na codzienne życie pacjenta, efektywność oddziaływań pozafarmakologicznych, obecność innych zaburzeń (np. zaburzenia tikowe, padaczka), tolerancja leczenia farmakologicznego, czyli obecność działań niepożądanych, możliwość zapewnienia jego regularnego przyjmowania, ryzyko stosowania leku niezgodnie ze wskazaniami, jak również preferencje rodziców i dzieci.”</p>
<p>Proszę wskazać, jakie potencjalnie problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p>„Ryzyko stosowania bez zaleceń lekarza lub niezgodnie z zaleceniami lekarza.”</p>	<p>„Leczenie w Polsce preparatem Adderall XR, amphetamine/dextroamphetamine jest mało znane. Jako problem widzę małe doświadczenie lekarzy psychiatrów w stosowaniu preparatu (osobiście nigdy go nie stosowałam). Konieczność szkoleń na ten temat.</p> <p>Natomiast np. w USA jest to preparat stosowany powszechnie u osób z diagnozą.”</p>
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?</p>	<p>„Stosowanie bez zaleceń lekarza lub niezgodnie z zaleceniami lekarza.”</p>	<p>„Uważam, że lek objęty importem docelowym ogranicza możliwość nadużyć ze względu na tryb uzyskiwania zgody na import docelowy. Propozycja leczenia ocenianą technologią powinna być poprzedzona potwierdzoną diagnozą ADHD, udokumentowanym postępowaniem terapeutycznym oraz udokumentowanym leczeniem preparatami pierwszego i drugiego rzutu. W związku z tym istotna jest wiedza lekarska na temat systematyczności leczenia.</p> <p>Drugim ważnym wskazaniem może być występowanie objawów ubocznych w efekcie leczenia preparatami pierwszego i drugiego rzutu.”</p>

Pytanie	Dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży	Dr n. med. Lidia Poppek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	„Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie innymi lekami pierwszej linii nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.”	„Pacjenci, którzy do tej pory, mimo potwierdzonej diagnozy i prowadzenia prawidłowej wielokierunkowej terapii nie wykazali poprawy.”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	„Grupa pacjentów, u których obserwuje się skuteczność w wyniku zastosowania leków I linii, a także u tych, gdzie zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego istnieją przeciwwskazania do włączenia ocenianej technologii.”	„Do tej grupy zaliczymy pacjentów z tikami, jadłowstrętem psychicznym, padaczką, zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym.”

¹ „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”

² „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”

³ „Nieleczone 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. Eksperti 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.”

⁴ „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 >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).”

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

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.407.2024.AD z dnia 17 kwietnia 2024 r.) od 1 stycznia 2023 r. do 17 kwietnia 2024 r. w ramach importu docelowego złożono 3 wnioski o refundację produktu leczniczego Adderall XR: 1 wniosek pozostawiono bez rozpoznania, natomiast 2 wnioski oczekują na rozpatrzenie.

Dodatkowo, 23.08.2024 r. otrzymano informacje dotyczące ceny produktu leczniczego Adderall XR 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg – ok. 2924,23 zł za 100 kapsułek (\$759,54 za 100 kapsułek, cena za \$1 wynosi 3,85 zł z dnia 23.08.2024 r.).

Jednocześnie należy mieć na uwadze, iż dostępne są także produkty generyczne⁹, których koszt wynosi od \$52,39 do \$52,65 za 100 kapsułek (co odpowiada ok. 201,70 zł do ok. 202,70 zł), co stanowi ok. 6,91% ceny produktu oryginalnego.

Obecnie Adderall XR, ani inne leki zawierające amfetaminę/dekstroamfetaminę nie są w Polsce dostępne w ramach refundacji aptecznej. Poniżej przedstawiono leki sprowadzane w ramach importu docelowego w leczeniu ADHD.

Tabela 5. Wnioskowana cena produktu leczniczego Adderall XR oraz ceny innych produktów sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu

Nazwa, postać, dawka	Liczba pacjentów, dla których sprowadzono preparat w 2023 r. (liczba zgód)	Liczba zrefundowanych opakowań w 2023 roku	Średnia liczba opakowań/pacjenta*	Koszt za opakowanie produktu [zł]	Koszt refundacji [zł]
Adderall XR, Amphetaminum / Dextroamphetaminum,	0	0	0	2 924,23 zł	0
Elvanse, Lisdexamfetamini dimesilas, kapsułki twarde 30 mg	18 (27)	116	6,44	509,47	59 098,52
Elvanse, Lisdexamfetamini dimesilas, kapsułki twarde 50 mg	3 (5)	22	7,33	564,53	12 419,66
Elvanse, Lisdexamfetamini dimesilas, kapsułki twarde 70 mg	3 (8)	24	8	589,55	14 149,20

*średnia liczba opakowań zakłada wykorzystanie tej samej ilości preparatu przez każdego pacjenta, w rzeczywistości zaś dawkowanie zależy od masy ciała pacjenta.

Według danych NFZ liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem zaburzenia hiperkinetyczne (ICD-10: F90) w latach 2017-2023 wynosiła ok. 44 tys. – 72 tys. w skali roku, z czego większość (87-97%) stanowiły dzieci, ich liczba wynosiła ok. 42 tys. – 63 tys. Należy przy tym zaznaczyć, że udział dorosłych, u których zrealizowano świadczenie i sprawozdano ww. jednostkę chorobą stopniowo wzrastała względem populacji ogółem. Warto zauważyć, iż w latach 2021-2023 liczebność pacjentów ogółem wzrosła o 49%. Liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem hiperkinetyczne zaburzenia zachowania¹⁰ (ICD-10: F90.1) w latach 2017-2023 wynosiła ok. 9 tys. – 12 tys. w skali roku, stosunkowo niska liczba pacjentów wskazuje na to, iż wskazanie ADHD nie jest sprawozdawane wyłącznie pod kodem F90.1. Na powyższe wskazuje również opinia dr Aleksandry Lewandowskiej, która zaznaczyła, że najczęściej stawiane są rozpoznania F90, F90.0 i w następnej kolejności F90.1, rzadko F90.8, F90.9 (szczegóły: rozdz. 4).

W ramach katalogu A1 we wnioskowanym wskazaniu w populacji pediatrycznej refundowane są leki zawierające substancje czynne metylofenidat i atomoksetyna. Zgodnie z danymi z bazy LEK, w latach 2017-2023 liczba pacjentów, u których zrefundowano leki psychoanaleptyczne tj. metylofenidat i/lub atomoksetynę wyniosła

⁹ <https://www.drugs.com/price-guide/amphetamine-dextroamphetamine#oral-capsule-extended-release-5-mg> (dostęp: 4 września 2024 r.) Na ww. stronie nie wskazano jednak konkretnych produktów leczniczych wraz z odpowiadającymi im cenami, a jedynie zakres cen produktów generycznych.

¹⁰ Wskazanie obejmuje ADHD [zaburzenie hiperkinetyczne z towarzyszącymi zaburzeniami zachowania]

ok. 23-47 tys. osób. Liczba pacjentów, u których zrefundowano leki w ocenianym wskazaniu w latach 2021-2023 wzrosła o 67%.

Z danych DGL NFZ z Raportu refundacyjnego za okres od stycznia do czerwca 2024 r. wynika, że zrefundowano 155 666 opakowań produktów zawierających metylofenidat na łączną kwotę ok. 7,45 mln zł oraz 44 925 opakowań produktów leczniczych zawierających atomoksetynę na łączny koszt ok. 3,21 mln zł.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej oraz w rozdz. 8.3.

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem zaburzenia hiperkinetyczne (ICD-10: F90) oraz hiperkinetyczne zaburzenia zachowania (ICD-10: F90.1) w okresie 2017 r.- 2023 r. (źródło: baza SWIAD, baza LEK)

Pacjenci (unikalne numery id)		2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
u których sprawozdano kod ICD-10 (główny lub współistniejący): F90 wraz z podkodami	Ogółem	46464	47263	48926	43930	48416	56633	72153
	< 18 lat	44945	45714	47161	42096	45848	51983	62642
	≥ 18 lat	1621	1653	1888	1952	2743	4910	9899
u których sprawozdano kod ICD-10 (główny lub współistniejący): F90.1	Ogółem	9017	8819	9105	8564	9114	10661	12096
	< 18 lat	8887	8687	8959	8382	8878	10227	11497
	≥ 18 lat	143	144	162	197	264	463	653
u których zrefundowano leki z grupy limitowej 185.0, Leki psychoanaleptyczne - metylofenidat	Ogółem	21634	23889	26530	23952	24745	30906	40443
u których zrefundowano leki z grupy limitowej 185.1, Leki psychoanaleptyczne - atomoksetyna	Ogółem	2052	2142	2595	3386	4603	6574	9037
u których zrefundowano leki z grupy limitowej 185.0 i/lub 185.1	Ogółem	23059	25438	28349	26465	28217	35778	47169

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Adderall XR początkowa dawka u pacjentów w wieku 6-12 lat wynosi 10 mg/dzień, z możliwością stopniowego zwiększania dawki o 5 lub 10 mg co tydzień. Maksymalna dawka to 30 mg/dzień. Dla pacjentów w wieku 13-17 lat dawka początkowa to 10 mg/dzień, która może być zwiększona do 20 mg/dzień. Dla dorosłych zalecana dawka to 20 mg/dzień.

Ze względu na stałą cenę produktu Adderall XR, niezależnie od stosowanej dawki (Adderall XR 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg – 2 924,23 zł za 100 kapsułek), roczny koszt na jednego pacjenta wyniesie 10 680,75 zł.

Tabela 7. Roczny koszt stosowania produktu leczniczego Adderall XR oraz komparatorów na 1 pacjenta ponoszony przez płatnika publicznego.

Technologia medyczna	Dawkowanie [mg/dzień]	Roczny koszt NFZ ² [zł]	
		Min.	Maks.
Adderall XR ¹	10-30 ¹	10 680,75	

¹ Cena leku Adderall XR jest stała za opakowanie 100 kapsułek, niezależnie od przyjmowanej dawki

² przyjęto, że rok = 365,25 dnia

W swoich opiniach zarówno dr Aleksandra Lewandowska, Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży jak i dr Lidia Popek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży, wskazały, że trudno oszacować liczbę pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją w ramach importu docelowego. Należy zaznaczyć, że zarówno dr Aleksandra Lewandowska jak i dr Lidia Popek odnosiły się jedynie do populacji pediatrycznej. Aktualnie leki na ADHD nie są refundowane w populacji dorosłych.

Liczebność populacji docelowej, która obejmuje zarówno dzieci i dorosłych z ADHD, jest trudna do oszacowania. Mimo, iż w wytycznych sole amfetaminy zalecane są w I lub II linii leczenia, a zatem refundacja mogłaby objąć

szeroką populację – rzędu kilkudziesięciu tysięcy, to w praktyce zgodnie z informacjami dołączonymi do zlecenia, tylko 3 osoby wniosowały o refundację leku w okresie od stycznia 2023 r. do kwietnia 2024 r. Liczba wniosków, która wpłynęła do MZ dla ocenianego produktu leczniczego oraz opinia dr Aleksandry Lewandowskiej wskazuje, że może to być od kilku do kilkunastu pacjentów. Warto zauważyć, że procedura importu docelowego ogranicza dostępność do leczenia oraz aktualnie w ocenianym wskazaniu w ramach importu docelowego jest refundowany produkt leczniczy Elvanse (dimezylan lisdeksamfetaminy), który zgodnie z wytycznymi klinicznymi RCPsych 2023 może prowadzić do mniejszej liczby nadużyć niż dekstroamfetamina.

W przypadku wydania zgody na refundację produktu leczniczego Adderall XR dla 3 pacjentów w ciągu roku (w okresie od stycznia 2023 r. do kwietnia 2024 r. złożono 3 wnioski – jeden wniosek pozostał bez rozpoznania natomiast 2 oczekują na rozpatrzenie) roczny koszt refundacji ww. technologii wyniesie 32 042,25 zł.

6. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.14.2020¹¹. Na podstawie ww. opracowania wydano negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2021¹² oraz negatywną Rekomendację Prezesa nr 9/2021¹³ w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Adderall XR (amphetaminum/dextroamphetaminum) we wskazaniu: zespół ADHD. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej, istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej oraz wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Wytyczne kliniczne

W ramach aktualizacji odnaleziono 2 wytyczne kliniczne opisujące leczenie farmakologiczne ADHD: AADPD 2022 (u dzieci, młodzieży i dorosłych) oraz RCPsych 2023 (tylko dorośli pacjenci). Wskazano dekstroamfetaminę jako leczenie farmakologiczne I (AADPD 2022) lub II linii (RCPsych 2023). Inne leki stosowane w I linii to metylofenidat oraz lisdeksamfetamina, natomiast w II linii atomoksetyna i guanfacyna. Przedstawione rekomendacje są spójne z wytycznymi zawartymi w poprzednim raporcie.

Należy zauważyć, że wnioskowana technologia Adderall XR zawiera mieszane sole amfetaminy i dekstroamfetaminy, natomiast odnalezione wytyczne kliniczne nie odnoszą się do takiego skojarzenia.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Wyniki badań przedstawionych w opracowaniu OT.4311.14.2020 wskazują na IS przewagę produktu leczniczego Adderall XR (AdXR) w porównaniu do placebo u pacjentów ze zdiagnozowanym ADHD w ramach m.in.:

- poprawy objawów choroby ocenianych przez nauczyciela;
- poprawy objawów choroby ocenianych przez rodzica;
- zdolności skupienia uwagi (ocena wg SKAMP-A), poza oceną po 1,5 godz. od podania leku;
- zachowania (ocena wg SKAMP-D), poza oceną po 12 godz. od podania leku;
- liczbie rozpoczętych (PERMP-A) i liczbie rozwiązanych (PERMP-C) zadań matematycznych;
- spadku ogólnej punktacji w skali ADHD-RS.

U pacjentów stosujących Adderall XR istotnie statystycznie częściej w porównaniu do placebo występowały zdarzenia niepożądane takie anoreksja, bezsenność, ból brzucha i ból głowy. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania MAS XR lub LDX była zbliżona.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności na podstawie ulotki Adderall XR dotyczyły ryzyka nadużywania (w tym uzależnień), nagłych zgonów u pacjentów ze strukturalnymi nieprawidłowościami serca lub innymi poważnymi chorobami serca, którzy byli leczeni stymulantami OUN, występowania zaostrzeń objawów zaburzeń zachowania i myślenia, epizodów maniakalnych, występowania objawów psychotycznych, utratą masy ciała i spowolnieniem tempa wzrostu u dzieci, obniżania progu występowania napadów drgawkowych, występowania obwodowych waskulopatii oraz zespołu serotoninowego.

¹¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/163/RPT/163_OT.4311.14.2020_Adderall_XR.pdf, data dostępu: 29.08.2024 r.

¹² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/163/SRP/U_4_30_25012021_s_9_%20Adderall%20XR_amphetaminum_dextroamphetaminum_import_zacz_SAFE.pdf, data dostępu: 29.08.2024 r.

¹³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/163/REK/2021%2002%2023%20BP%20Rekomendacja%209-2021%20Adderall%20ADHD_BIP.pdf data dostępu: 29.08.2024 r.

Opinie ekspertów klinicznych

W raporcie wykorzystano opinię dwóch ekspertek klinicznych dr n. med. Aleksandry Lewandowskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży oraz dr n. med. Lidii Popek, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży.

Dr Lidia Popek nie była w stanie wskazać odsetka pacjentów, którzy skorzystają z Adderallu XR w ramach importu docelowego, natomiast dr Aleksandra Lewandowska zaznaczyła, że nie opiniowała do tej pory wniosku o import leku Adderall, w związku z czym oszacowanie odsetka osób u których oceniana technologia byłaby stosowana jest trudne. Jako problem związany ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia ekspertka wskazała, iż przy braku refundacji Adderallu XR dla pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie I, II i III linii, lekarze włączają preparaty o nieudowodnionej skuteczności w leczeniu ADHD (SSRI, neuroleptyki lub klonidynę off-label). W opinii dr Lidii Popek, w Polsce lekarze nie mają doświadczenia w stosowaniu ocenianej technologii, zatem niezbędne byłoby przeprowadzenie szkoleń. Ekspertki stwierdziły, że najbardziej skorzystają z wnioskowanej technologii pacjenci, którzy nie wykazali poprawy mimo stosowania poprzednich linii leczenia.

Należy mieć na uwadze, że ekspertki odnosiły się do populacji pediatrycznej z ADHD.

Wpływ na wydatki z budżetu płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia od stycznia 2023 r. do kwietnia 2024 r. w ramach importu docelowego złożono 3 wnioski o refundację produktu leczniczego Adderall XR, z czego 1 pozostał bez rozpoznania, a 2 oczekują na rozpatrzenie.

Ze względu na stałą cenę produktu Adderall XR, niezależnie od stosowanej dawki (Adderall XR 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg – 2 924,23 zł za 100 kapsułek), roczny koszt na jednego pacjenta wyniesie 10 680,75 zł.

Warto nadmienić, że dostępne są produkty generyczne, których cena wynosi od ok. 201,7 zł do ok. 202,7 zł za 100 kapsułek, co stanowi około 6,91% ceny leku Adderall XR.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność odnosząca się do liczby pacjentów, dla których lek Adderall XR będzie refundowany w ramach importu docelowego. Mimo, iż w wytycznych sole amfetaminy zalecane są w I lub II linii leczenia, a zatem refundacja mogłaby objąć szeroką populację – rzędu kilkudziesięciu tysięcy, to w praktyce zgodnie z informacjami dołączonymi do zlecenia, tylko 3 osoby wniosowały o refundację leku w okresie od stycznia 2023 r. do kwietnia 2024 r. Liczba wniosków, która wpłynęła do MZ dla ocenianego produktu leczniczego oraz opinii dr Aleksandry Lewandowskiej wskazuje, że może to być od kilku do kilkunastu pacjentów. Warto zauważyć, że procedura importu docelowego ogranicza dostępność do leczenia oraz aktualnie w ocenianym wskazaniu w ramach importu docelowego jest refundowany produkt leczniczy Elvanse (dimezylan lisdeksamfetaminy), który zgodnie z wytycznymi klinicznymi RCPsych 2023 może prowadzić do mniejszej liczby nadużyć niż dekstroamfetamina.

W przypadku wydania zgody na refundację produktu leczniczego Adderall XR dla 3 pacjentów w ciągu roku roczny koszt refundacji ocenianej interwencji wyniesie 32 042,25 zł.

7. Źródła

Rekomendacje kliniczne

- AADPA 2022** ADHD Guideline Development Group. Australian evidence-based clinical practice guideline for Attention Deficit Hyperactivity. Melbourne: Australasian ADHD Professionals Association; 2022, <https://adhdguideline.aadpa.com.au/> (dostęp: 5.09.2024 r.)
- RCPsych 2023** Royal College of Psychiatrists (2023) College Report CR235 ADHD in adults: Good practice guidance, <https://www.rcpsych.ac.uk/improving-care/campaigning-for-better-mental-health-policy/college-reports/2023-college-reports/cr235> (dostęp: 5.09.2024 r.)

Pozostałe publikacje

- CHPL Adderall XR** https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021303s034lbl.pdf (dostęp: 05.07.2024 r.)
- DGL NFZ Raport refundacyjny** <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centralni/raport-refundacyjny.8668.html> (dostęp: 3.09.2024 r.)
- Biederman 2002** Biederman, Joseph, et al. "A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of SLI381 (Adderall XR) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Pediatrics* 110.2 (2002): 258-266. <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/110/2/258/64390/A-Randomized-Double-Blind-Placebo-Controlled?redirectedFrom=fulltext> (dostęp 5.09.2024 r.)
- Jasinski 2008** Jasinski, D., & Krishnan, S. (2008). Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers. *Journal of Psychopharmacology*, 23(4), 410–418. doi:10.1177/0269881108093841 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18635707/> (dostęp: 9.09.2024 r.)
- Lasser 2010** Lasser, Robert, et al. "Comparative Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate and Mixed Amphetamine Salts Extended Release in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Primary Psychiatry* 17.9 (2010). <https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Aqcd%3A16%3A21634208/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Aqcd%3A72391868&crl=f> (dostęp: 5.09.2024 r.)
- McCracken 2003** McCracken, James T., et al. "Analog classroom assessment of a once-daily mixed amphetamine formulation, SLI381 (Adderall XR), in children with ADHD." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 42.6 (2003): 673-683. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0890856709611564?via%3Dihub> (dostęp : 5.09.2024 r.)
- Punja 2016** Punja, Salima, et al. "Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (2016). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10329868/> (dostęp: 5.09.2024 r.)
- Sullivan 2012** Sullivan, Gail M, and Richard Feinn. "Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough." *Journal of graduate medical education* vol. 4,3 (2012): 279-82. doi:10.4300/JGME-D-12-00156.1 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444174/> (dostęp : 10.09.2024 r.)
- Weisler 2006** Weisler, Richard H., et al. "Mixed amphetamine salts extended-release in the treatment of adult ADHD: a randomized, controlled trial." *Cns Spectrums* 11.8 (2006): 625-639. <https://www.cambridge.org/core/journals/cns-spectrums/article/abs/mixed-amphetamine-salts-extended-release-in-the-treatment-of-adult-adhd-a-randomized-controlled-trial/16E16E144FBCA1A21459F3EEFAE6D085> (dostęp: 5.09.2024 r.)

8. Załączniki

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Adderall w ocenianych wcześniej wskazaniach w bazie Medline (data wyszukiwania: 28.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	ADHD[Title/Abstract]	34,906
2	ADHD[MeSH Terms]	36,375
3	Attention Deficit Hyperactivity Disorde*[Title/Abstract]	33,988
4	Attention Deficit Disorde* with Hyperactivity[Title/Abstract]	595
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	51,031
6	"SLI381" [Supplementary Concept]	32
7	Adderall-XR[Title/Abstract]	52
8	"Amphetamines"[Mesh]	40,983
9	Amphetamin*[Title/Abstract]	27,884
10	mixed amphetamine sal*[Title/Abstract]	168
11	MAS[Title/Abstract]	21,243
12	dextroamphetami*[Title/Abstract]	816
13	"Dextroamphetamine"[Mesh]	7,217
14	dextro Amphetamin*[Title/Abstract]	206
15	d-Amphetamine[Title/Abstract]	4,841
16	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 OR #13 OR #14 OR #15	72,672
17	SR[Title/Abstract]	61,354
18	XR[Title/Abstract]	3,628
19	ER[Title/Abstract]	120,168
20	PR[Title/Abstract]	74,023
21	long acting[Title/Abstract]	31,422
22	extended-release[Title/Abstract]	7,93
23	sustained-release[Title/Abstract]	23,586
24	prolonged-release[Title/Abstract]	2,761
25	#17 or #18 or #19 or #20 or #21 OR #22 OR #23 OR #24	305,72
26	#16 AND #25	1,208
27	#5 AND #26	304
28	filters from 2020 – 2024	53

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Adderall XR w ocenianych wcześniej wskazaniach w bazie Embase (data wyszukiwania: 28.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp attention deficit hyperactivity disorder/	15,487
2	ADHD.ab,kf,ti.	50,172
3	"Attention Deficit Hyperactivity Disorde* ".ab,kf,ti.	43,273
4	"Attention Deficit Disorde* with Hyperactivity ".ab,kf,ti.	806
5	1 or 2 or 3 or 4	66,004
6	SLI381.ab,kf,ti.	6
7	Adderall-XR.ab,kf,ti.	72

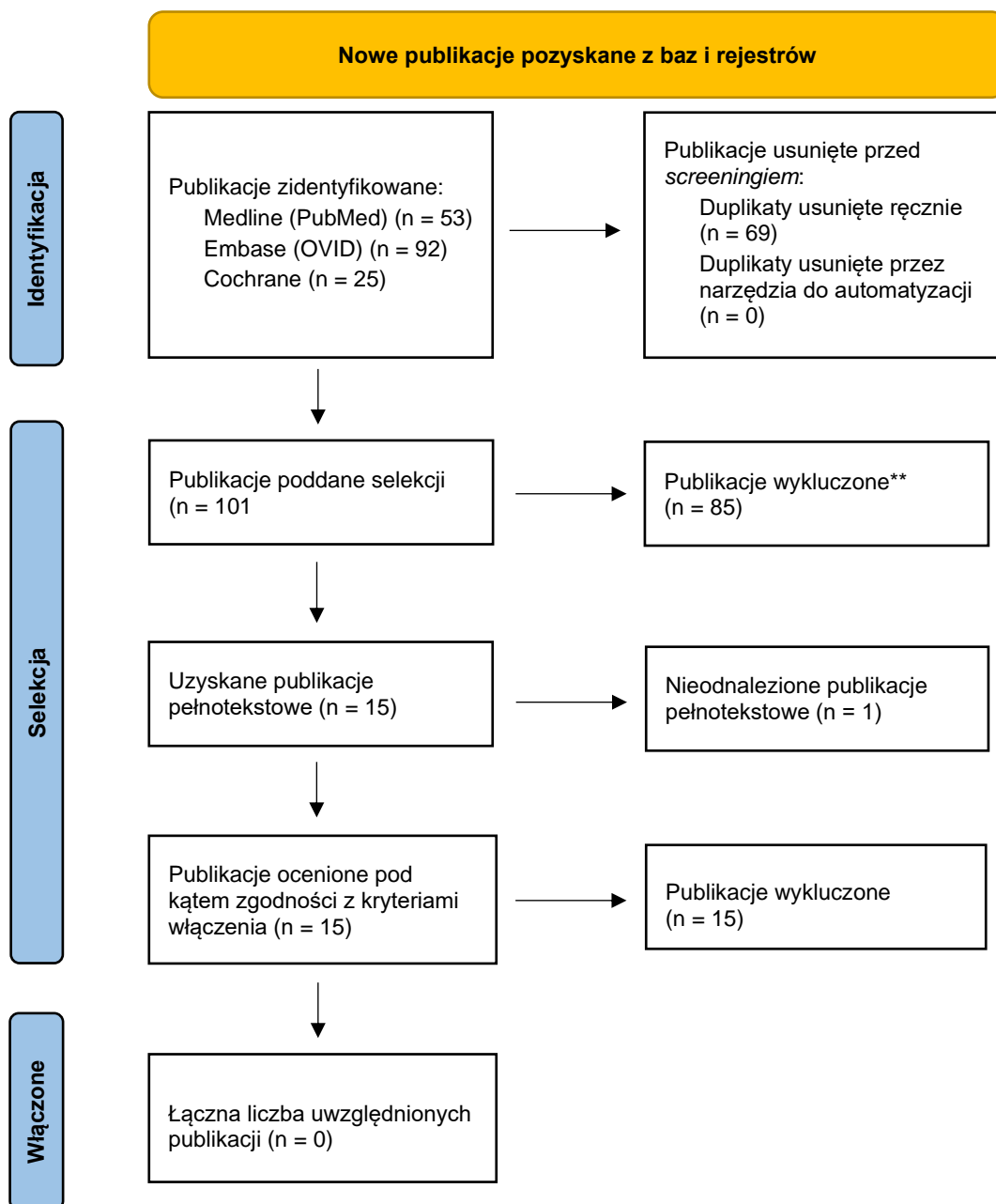
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
8	amphetamine plus dexamphetamine/	675
9	dexamphetamine/	8,230
10	amphetamine/	25,733
11	"Amphetamin*".ab,kf,ti.	26,468
12	"mixed amphetamine sal*".ab,kf,ti.	244
13	MAS.ab,kf,ti.	30,267
14	"dextroamphetami*".ab,kf,ti.	791
15	"dextro Amphetamin*".ab,kf,ti.	27
16	d-Amphetamine.ab,kf,ti.	3,333
17	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	71,642
18	SR.ab,kf,ti.	73,319
19	XR.ab,kf,ti.	5,780
20	ER.ab,kf,ti.	175,192
21	PR.ab,kf,ti.	126,933
22	long acting.ab,kf,ti.	44,661
23	extended-release.ab,kf,ti.	13,250
24	sustained-release.ab,kf,ti.	31,159
25	prolonged-release.ab,kf,ti.	4,171
26	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	439,808
27	17 and 26	1,612
28	5 and 27	541
29	limit 28 to yr="2020 -Current"	92

Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Adderall w ocenianych wcześniej wskazaniach w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 28.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explode all trees	3846
#2	("ADHD"):ti,ab,kw	6156
#3	(Attention Deficit Hyperactivity Disorde*):ti,ab,kw	6902
#4	(Attention Deficit Disorde* with Hyperactivity):ti,ab,kw	6627
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	7688
#6	MeSH descriptor: [Amphetamines] explode all trees	2402
#7	MeSH descriptor: [Dextroamphetamine] explode all trees	876
#8	MeSH descriptor: [Amphetamines] explode all trees	2402
#9	(SLI381):ti,ab,kw	6
#10	(Adderall-XR):ti,ab,kw	44
#11	(Amphetamin*):ti,ab,kw	2128
#12	(dextroamphetami*):ti,ab,kw	839
#13	(dextro Amphetamin*):ti,ab,kw	25
#14	(d-Amphetamine):ti,ab,kw	472
#15	(mixed amphetamine):ti,ab,kw	176
#16	(MAS):ti,ab,kw	2683
#17	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	6045
#18	(SR):ti,ab,kw	5557
#19	(XR):ti,ab,kw	1676

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#20	(PR):ti,ab,kw	18366
#21	(ER):ti,ab,kw	9982
#22	(long acting):ti,ab,kw	12193
#23	(extended-release):ti,ab,kw	5623
#24	(sustained-release):ti,ab,kw	4682
#25	(prolonged-release):ti,ab,kw	1142
#26	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	52542
#27	#17 AND #26	356
#28	#5 AND #27	168
#28	#5 AND #27 with Cochrane Library publication date from Dec 2020to Aug 2024	25

8.2 Diagram metodologii włączania do przeglądu systematycznego



8.3 Wykaz leków refundowanych zawierających substancje czynne metylofenidat i atomoksetyna

Tabela 11. Liczba zrefundowanych opakowań oraz wartość refundacji produktów leczniczych zawierających metylofenidat i atomoksetynę w okresie styczeń-czerwiec 2023 r. (źródło: DGL NFZ Raport refundacyjny)

Nazwa, postać, dawka	Opak.	CD [zł]*	WLF [zł]*	PO*	WDS [zł]*	Liczba zref. opakowań	Wartość refundacji [zł]
185.0, Leki psychoanaleptyczne – metylofenidat							
<u>Wskazanie refundacyjne:</u> Zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6. roku życia							
Concerta, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 18 mg	30 szt.	47,99	47,99	ryczałt	3,20	9 507	436 637
Concerta, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 36 mg	30 szt.	86,24	86,24	ryczałt	3,84	9 517	796 926
Medikinet 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	14,88	13,86	ryczałt	4,22	12 118	149 07
Medikinet 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	27,71	27,71	ryczałt	3,20	18 326	471 285
Medikinet 20 mg, tabl., 20 mg	30 szt.	38,78	38,78	ryczałt	3,20	11 175	408 704
Medikinet CR 10 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 10 mg	30 szt.	40,30	27,71	ryczałt	15,79	42 439	1 279 467
Medikinet CR 20 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 20 mg	30 szt.	77,71	55,42	ryczałt	25,49	33 021	2 076 449
Medikinet CR 30 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 30 mg	30 szt.	94,13	83,13	ryczałt	14,20	13 931	1 195 664
Medikinet CR 40 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 40 mg	30 szt.	121,77	110,84	ryczałt	15,20	5 630	635 146
185.1, Leki psychoanaleptyczne – atomoksetyna							
<u>Wskazanie refundacyjne:</u> Nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette'a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6. roku życia oraz u młodzieży.							
Atofab, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	67,12	67,12	ryczałt	3,20	124	7 998
Atofab, kaps. twarde, 40 mg	28 szt.	103,20	103,20	ryczałt	3,20	769	77 031
Atomoksetyna Medice, tabl. powl., 25 mg	28 szt.	67,13	67,13	ryczałt	3,20	1 820	118 058
Atomoksetyna Medice, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	103,15	103,15	ryczałt	3,20	2 226	224 220
Auroxetyn, kaps. twarde, 10 mg	28 szt.	31,69	28,63	ryczałt	6,26	2 062	56 379
Auroxetyn, kaps. twarde, 18 mg	28 szt.	54,23	51,54	ryczałt	5,89	3 876	191 583
Auroxetyn, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	74,71	71,58	ryczałt	6,33	10 382	728 225
Auroxetyn, kaps. twarde, 25 mg	30 szt.	71,54	71,54	ryczałt	3,20	ND	ND
Auroxetyn, kaps. twarde, 40 mg	28 szt.	115,65	114,53	ryczałt	4,32	8 406	931 592
Auroxetyn, kaps. twarde, 40 mg	30 szt.	106,30	106,30	ryczałt	3,20	1	103
Konaten, kaps. twarde, 10 mg	28 szt.	32,16	28,63	ryczałt	6,73	6 349	174 385
Konaten, kaps. twarde, 18 mg	28 szt.	54,94	51,54	ryczałt	6,60	4 582	229 413

Nazwa, postać, dawka	Opak.	CD [zł]*	WLF [zł]*	PO*	WDŚ [zł]*	Liczba zref. opakowań	Wartość refundacji [zł]
Konaten, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	74,22	71,58	ryczałt	5,84	173	12 383
Konaten, kaps. twarde, 40 mg	28 szt.	114,53	114,53	ryczałt	3,20	4 155	458 954

*Dane pochodzące z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.