



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.4211.27.2024

Data ukończenia: 14 października 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

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AAQoL-R	Adult ADHD QoL Rating Scale–Revised
ADHD	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. attention deficit hyperactivity disorder)
ADR	niepożądane działania leku (ang. adverse drug reaction)
AE	zdarzenia niepożądane
ATX	atomoksetyna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CVD	choroby układu krążenia (ang. cardiovascular disease)
ES	wielkość efektu (ang. size effect)
IC	komponent informacyjny (ang. information component)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IS	istotność statystyczna
LDX	lisdeksamfetamina
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686)
LSM	średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least square mean)
MCID	minimalna istotna klinicznie różnica (ang. minimal clinically important difference)
MPH	metylofenidat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
PTP	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne
r.ż.	roku życia
ROR	raportowany iloraz szans (ang. reporting odds ratio)
SE	standard error (ang. błąd standardowy)
SMD	standaryzowana różnica średnich (ang. standardized mean difference)
TEAE	zdarzenia 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
WFIRS	Weiss Functional Impairment Ratings Scale
WMD	średnia ważona różnic (ang. weighted mean difference)

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 i wytyczne kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	10
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	10
3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	10
3.2.1. Opis badań włączonych do analizy.....	10
3.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	11
3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	14
3.4. Podsumowanie analizy klinicznej.....	16
4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 17	
4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	17
4.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych .	19
5. Kluczowe informacje i wnioski	21
6. Źródła.....	24
7. Załączniki.....	25
7.1. Strategie wyszukiwania publikacji	25
7.2. Wykaz leków refundowanych zawierających substancje czynne metylofenidat i atomoksetynę	26

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.4211.6.2023³. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2023⁴ oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 69/2023⁵ w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Elvanse (lisdeksamfetaminy dimezylan) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi u pacjentów pediatrycznych i dorosłych (ADHD) (ICD-10: F90.1).

Zlecenie MZ jest uzasadnione zmianą wielkości populacji pacjentów, u których wnioski o oceniany produkt leczniczy zostały pozytywnie rozpatrzone względem danych uwzględnionych w ocenie w 2023 r.

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.45340.1600.2024.AD z dnia 01.08.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego Elvanse (lisdeksamfetaminy dimezylan), kapsułki twarde.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży analizowanego do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi:

- 30 mg/30 kapsułek: 489,29 zł,
- 50 mg/30 kapsułek: 591,50 zł,
- 70 mg/30 kapsułek: 683,68 zł.

W okresie od 1 sierpnia 2023 r. do 30 lipca 2024 r. wydano łącznie 162 zgód na refundację produktu leczniczego dla 111 pacjentów, z czego 105 pacjentów dorosłych. Łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 659, natomiast łączna kwota za refundację wynosiła ok. 344 tys. zł.

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

³https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/028/RPT/OT.4211.6.2023_Elvanse_BIP.pdf, data dostępu: 08.10.2024 r.

⁴https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/028/SRP/U_25_186_26062023_s_70_Elvanse_dimezylan%20lisdeksamfetamin_31h_zacz.pdf, data dostępu: 08.10.2024 r.

⁵https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/028/REK/69_2023%20Elvanse%20egz%20BIP.pdf, data dostępu: 08.10.2024 r.

Tabela 1. Refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Elvanse w okresie od 1 sierpnia 2023 r. do 30 lipca 2024 r.

Postać, dawka, opak.	Populacja	Liczba wniosków (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Liczba sprowadzonych oraz zrefundowanych opakowań	Cena za opakowanie jednostkowe netto z marżą hurtową [zł]	Łączna kwota zgód na refundację netto z marżą hurtową [zł]
Tabletki 30 mg, 30 kapsułek	Ogółem	119	81	523	489,29	255 898,67
	Pacjenci pediatryczni	8	5	-	-	-
	Pacjenci dorośli	111	76	-	-	-
Tabletki 50 mg, 30 kapsułek	Ogółem	19	15	51	591,50	30 166,50
	Pacjenci pediatryczni	1	1	-	-	-
	Pacjenci dorośli	18	14	-	-	-
Tabletki 70 mg, 30 kapsułek	Ogółem	24	15	85	683,68	58 112,80
	Pacjenci pediatryczni	0	0	-	-	-
	Pacjenci dorośli	24	15	-	-	-
Łącznie*	Ogółem	162	111	659	Nd.	344 177,97
	Pacjenci pediatryczni	9	6	-	Nd.	-
	Pacjenci dorośli	153	105	-	Nd.	-

* Oszacowania własne analityków

2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 08.10.2024 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.4211.6.2023 (data odjęcia 31.05.2023 r.) odnaleziono wytyczne polskie PTP 2024 oraz szkockie RCPsych 2023, dotyczące leczenia ADHD u dorosłych.

Wytyczne wskazują na terapie nefarmakologiczne (psychoedukacja, interwencje poznawczo-behawioralne) jako podstawę leczenia ADHD, a jedynie w przypadku braku poprawy lub silnych objawów zalecają włączenie leczenia farmakologicznego. Zgodnie z wytycznymi RCPsych 2023 w pierwszej linii stosowane są leki pobudzające: metylofenidat i lisdeksamfetamina, w drugiej linii zaleca się stosowanie leków niestymulujących takich jak atomoksetyna, guanfacyna, w II linii umiejscawiana jest również dekstroamfetamina. W przypadku braku odpowiedzi, u dorosłych z ADHD możliwe jest też stosowanie innych leków np. bupropion, klonidyna, modafinil, reboksetyna czy też wenlafaksyna.

Wytyczne PTP 2024 wśród leków zarejestrowanych na ADHD wymieniają metylofenidat, atomoksetynę oraz lisdeksamfetaminę i wskazują, że metylofenidat stanowi lek pierwszego rzutu w ADHD, zaś atomoksetyna jest lekiem preferowanym w sytuacjach, gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia psychostymulantami lub gdy pacjent ich nie toleruje lub gdy istnieje wysokie ryzyko ich nadużywania. Lisdeksamfetamina jest lekiem dalszego wyboru z uwagi na ograniczoną dostępność w Polsce.

Odnalezione wytyczne są w dużej mierze spójne z wytycznymi przedstawionymi w poprzednim raporcie nr OT.4211.6.2023, gdzie lisdeksamfetamina była wskazywana jako jedna z opcji leczenia I linii dla dzieci powyżej 6 r.ż., młodzieży i dorosłych. W większości wytycznych nie przedstawiono siły zaleceń, w wytycznych AADPA 2022 wskazano, iż metylofenidat, dekstroamfetamina lub lisdeksamfetamina powinny być proponowane jako leczenie I linii, gdy objawy ADHD powodują znaczne upośledzenie w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat i w populacji dorosłych (silna rekomendacja).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTP 2024</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Zgłoszono konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i postępowania w ADHD u dorosłych</p> <p><u>Postępowanie terapeutyczne</u></p> <p>Można wyróżnić trzy główne ścieżki oddziaływań rekomendowane u osób dorosłych z diagnozą ADHD: psychoedukacja, interwencje nefarmakologiczne (psychospołeczne) oraz interwencje farmakologiczne. Psychoedukacja powinna obejmować wszystkich pacjentów z diagnozą ADHD. Podjęcie oddziaływań farmakologicznych i nefarmakologicznych jest związane z zakresem głównych trudności i indywidualną analizą potrzeb danej osoby. Celem interwencji poza farmakologicznych (psychospołecznych) jest poprawa funkcjonowania pacjenta, natomiast celem oddziaływań farmakologicznych jest przede wszystkim redukcja nasilenia objawów ADHD, a w konsekwencji także redukcja niesprawności społecznej związanej z tymi objawami. Wsparcie pacjenta z ADHD powinno być działaniem multimodalnym, obejmującym różne rodzaje interwencji, specjalistów oraz modyfikacji z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb pacjenta.</p> <p><u>Farmakoterapia osób dorosłych z ADHD</u></p> <p><u>Podstawowe informacje na temat farmakoterapii</u></p> <p>Włączenie farmakoterapii powinno być rozważane, gdy objawy ADHD są na tyle poważne, że powodują u pacjenta istotne zaburzenie funkcjonowania, a interwencje nefarmakologiczne, takie jak terapia behawioralna czy modyfikacje środowiskowe, są niewystarczające.</p> <p>Decyzja o rozpoczęciu farmakoterapii powinna być podejmowana wspólnie z pacjentem, z uwzględnieniem jego preferencji, poziomu dysfunkcji, a także oczekiwań co do skutków leczenia.</p> <p>Leki obecnie stosowane w terapii ADHD można podzielić na dwie główne kategorie: psychostymulanty oraz leki niestymulujące. Psychostymulanty, takie jak metylofenidat oraz pochodne amfetaminy (w tym lisdeksamfetamina, dekstroamfetamina oraz sole amfetaminy), po raz pierwszy zostały zastosowane u dzieci w latach 30. XX wieku i nadal stanowią podstawową grupę leków w tej terapii. Do leków niestymulujących należą atomoksetyna, guanfacyna, klonidyna, bupropion, modafinil oraz memantyna. Jeśli monoterapia nie przynosi oczekiwanych rezultatów, możliwe jest rozważenie terapii skojarzonej, łączącej atomoksetynę z lekiem psychostymulującym, co może zwiększyć skuteczność leczenia.</p> <p>Ważnym aspektem terapii ADHD z wykorzystaniem psychostymulantów jest zrozumienie ich wpływu na funkcje poznawcze, w szczególności uwagę. Psychostymulanty mogą istotnie poprawiać koncentrację nawet u osób, które nie mają objawów ADHD, nie można zatem uznać odpowiedzi na lek za narzędzie diagnostyczne. Nadal brakuje badań nad skutecznością leczenia psychostymulantami w perspektywie wieloletniej. Badania pokazują jednak, że różnice między pacjentami stosującymi leki a tymi, którzy ich nie przyjmowali lub przegrali leczenie, z upływem czasu stają się coraz bardziej widoczne. Warto przy tym zaznaczyć, że u do 30% osób z ADHD efekt leczenia farmakologicznego okazuje się niesatysfakcjonujący. Należy również pamiętać, że psychostymulanty mają potencjał uzależniający. Ryzyko uzależnienia wzrasta przy stosowaniu silniejszych stymulantów, w wyższych dawkach oraz w formach o szybkim działaniu.</p> <p><u>Leki zarejestrowane do stosowania u osób z rozpoznaniem ADHD</u></p> <p>Metylofenidat</p> <p>Metylofenidat to lek należący do grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny (NDRI), stosowany głównie w leczeniu ADHD oraz narkolepsji. Ze względu na swoje właściwości farmakologiczne jest szeroko stosowany zarówno u dzieci powyżej 6. roku życia, jak i u dorosłych. Często stanowi lek pierwszego rzutu w tych stanach. (...)</p> <p>Atomoksetyna</p> <p>Atomoksetyna należy do grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NRI). Wpływa na poprawę uwagi, kontrolę impulsów oraz zmniejszenie nadpobudliwości poprzez zwiększenie stężenia noradrenaliny w przestrzeni międzysynaptycznej, głównie w korze przedczołowej. Jest lekiem preferowanym w sytuacjach, gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia psychostymulantami lub gdy pacjent nie reaguje na nie, źle je toleruje lub gdy istnieje wysokie ryzyko ich nadużywania. (...)</p> <p>Lisdeksamfetamina</p> <p>Lisdeksamfetamina należy do leków psychostymulujących o mechanizmie bezpośredniego blokowania neurotransmiterów dla dopaminy i noradrenaliny, co skutkuje hamowaniem wychwytu zwrotnego wymienionych monoamin i w konsekwencji zwiększeniem ich stężenia w przestrzeni synaptycznej (a biorąc pod uwagę lokalizację neurofunkcjonalną – zwiększenie stężenia dopaminy w brzuszynym prążkowiu koreluje ze stanami euforycznymi). Co więcej, lek w swoim mechanizmie wchodzi także w interakcję z pęcherzykowym transporterem monoamin (vesicular monoamine transporter – VMAT2), doprowadzając do uwolnienia dopaminy z pęcherzyków neuronalnych, co ma bezpośrednie działanie w zwiększaniu dostępności biologicznej dopaminy i noradrenaliny. Biorąc pod uwagę wymienione oddziaływanie, stosowanie lisdeksamfetaminy w leczeniu ADHD jest związane zarówno z poprawą w zakresie zaburzeń koncentracji uwagi, jak i nadpobudliwości ruchowej. Poza ADHD substancja znajduje zastosowanie w leczeniu objawów narkolepsji. (...)</p> <p>W Polsce lisdeksamfetamina pozostawała lekiem dalszego wyboru z uwagi na ograniczoną dostępność. Należy jednak mieć na uwadze, że w zagranicznych wytycznych, np. grupy specjalistów European Consensus Statement czy NICE, lisdeksamfetamina jest zaliczana do leków pierwszego wyboru. (...)</p> <p><u>Nie podano siły zaleceń i jakości dowodów.</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>RCPsych 2023 Konflikt interesów: Brak informacji Źródło finansowania: Brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy i postępowania w ADHD u dorosłych Należy najpierw rozważyć modyfikacje środowiskowe, zanim przejdzie się do interwencji farmakologicznych. Leczenie farmakologiczne należy rozważyć jedynie w przypadku niepowodzenia leczenia niefarmakologicznego i dalszego upośledzenia w jednej z domen codziennego funkcjonowania (rodzinne, edukacja itd.).</p> <p><u>Farmakologiczne leczenie ADHD</u> Leczenie farmakologiczne uważane jest za jedno 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. Leki pobudzające mają przeważnie wyższą skuteczność niż inne leki. Dostępne są w formie krótko- i długodziałającej. Pozostałe leki mają opóźnione działanie, podobne jak środki przeciwdepresyjne. Należy powoli dążyć do optymalnej dawki ze względu na skutki uboczne.</p> <p><u>Leki pobudzające</u> <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 lisdeksamfetaminę 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. • lisdeksamfetamina <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 lisdeksamfetaminy prowadzi do mniejszej liczby nadużyć niż dekstroamfetaminy⁷. <p>Dekstroamfetamina może być stosowana w drugiej linii leczenia.</p> <p><u>Leki niestymulujące</u> <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 lisdeksamfetaminę i metylofenidat, ○ niższy efekt (0,4) terapii zauważa się kilka tygodni później niż leków pobudzających, ○ dawkowanie raz dziennie, nie wymaga bardzo dokładnego ustalania dawki, ○ 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 wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny: wenlafaksyna, reboksetyna, duloksetyna, imipramina. <p><u>Czas trwania terapii</u> Po ustaleniu optymalnej dawki zaleca się kontynuację i monitorowanie co najmniej raz do roku. 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. U starszych dzieci i dorosłych częste jest stosowanie wyższych dawek leków w ciągu tygodnia i przerw w weekendy. Atomoksetyna nie może być w ten sposób stosowana ze względu na ponowne stopniowe zwiększanie dawki. Leki niestymulujące należy odstawiać wolniej niż pobudzające. <u>Nie podano siły zaleceń i jakości dowodów.</u></p>

Skróty: ADHD – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. attention deficit hyperactivity disorder)

⁶ Przepis 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 odwrotnie 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 lisdeksamfetaminy oraz dekstroamfetaminy vs placebo w populacji dorosłych pacjentów z historią nadużywania substancji pobudzających. Pacjenci włączeni do badania nie chorowali na ADHD.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniu 4 października 2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Elvanse (lisdeksamfetaminy dimezylan) we wskazaniu: zespół ADHD. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 31 maja 2023 r. (lub 1 stycznia 2023 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.4211.6.2023. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

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

Tabela 3. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań
Interwencja	Elvanse, lisdeksamfetaminy dimezylan	Terapia skojarzona LDX z innym lekiem stosowanym w leczeniu ADHD Ocena ogólna grupy leków stymulujących bez wyróżnienia LDX
Komparator	Nie ograniczono	Nie zdefiniowano
Punkty końcowe	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
Typ badań	Badania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: • przeglądy systematyczne/metaanalizy 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
Inne	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski

3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

3.2.1. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego przeglądu włączono 3 badania wtórne spełniające kryteria włączenia:

- Chaulagain 2023 – przegląd systematyczny literatury z metaanalizą do którego włączono 231 przeglądów systematycznych (z czego 4 dotyczyły leczenia pacjentów z ADHD przy pomocy LDX), mający na celu zebranie informacji dot. ADHD pod względem: wytycznych klinicznych, częstości występowania, czynników ryzyka, prognozy, chorób współwystępujących, leczenia farmakologicznego i nefarmakologicznego, doświadczenia pacjentów i opiekunów z innymi aspektami ADHD niż objawy. Publikacje, w których wymieniono LDX jako interwencję dotyczyły łącznie 5 715 pacjentów pediatrycznych i 11 290 dorosłych;
- Rutledge-Jukes 2024 – przegląd systematyczny literatury z metaanalizą do którego włączono 11 RCT, mający na celu zbadanie wpływu różnych dawek LDX na ogólny wynik ADHD-RS-IV u dzieci, młodzieży i dorosłych. Publikacje, w których wymieniono LDX jako interwencję dotyczyły łącznie 1 169 pacjentów pediatrycznych i 797 dorosłych, natomiast placebo 526 pacjentów pediatrycznych i 240 dorosłych;
- Rocha 2023 – przegląd systematyczny literatury do którego włączono 11 RCT (z czego 1 badanie dotyczyło LDX), mający na celu analizę wpływu terapii farmakologicznych na wzorce snu u dzieci z ADHD.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu.

3.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 4. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p>Chaulagain 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Research Council of Norway <u>Konflikt interesów:</u> Nie zgłoszono konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: przegląd systematyczny literatury z metaanalizą Włączono 231 przeglądów systematycznych i przeglądów z metaanalizą, z czego 65 publikacji dotyczyło leczenia farmakologicznego Populacja: pacjenci z ADHD (w tym leczonych LDX: 5 715 pacjentów pediatrycznych i 11 290 dorosłych) Metoda: systematyczny przegląd wszystkich publikacji do grudnia 2021 roku w bazach danych MEDLINE, PubMed, PsycINFO, Cochrane Library oraz Web of Science, zawierający wyniki dla haseł powiązanych z ADHD, systematic review oraz meta-analysis Interwencja: nie wskazano Okres obserwacji: nie wskazano</p>	<p>Cel badania: Zebranie najnowszych informacji dot. ADHD pod względem: wytycznych klinicznych, częstości występowania, czynników ryzyka, prognozy, chorób współwystępujących, leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego, doświadczenia pacjentów i opiekunów z innymi aspektami ADHD niż objawy. Wybrane wyniki⁸: <u>Stuhec 2015 (metaanaliza efektów z użyciem modelu losowych, włączono 28 publikacji, N=4 699 dzieci i młodzieży)</u> LDX była skuteczniejsza od komparatorów w redukcji objawów ADHD vs placebo (standardized mean difference, SMD = -1,28; 95% CI: -1,84; -0,71), oraz pozostałych interwencji: MPH vs placebo (SMD = -0,75; 95% CI: -0,98; -0,52), ATX vs placebo (SMD = -0,68; 95% CI: -0,76; 0,59) i bupropion (SMD = 0,32; 95% CI: -0,69; -0,05). <u>Maneeton 2015 (metaanaliza z modelem efektów losowych, włączono 5 publikacji, N=1 016 dzieci i młodzieży)</u> LDX była skuteczniejsza od placebo w redukcji ciężkości objawów ADHD (weighted mean difference, WMD = -15,20; 95% CI: -19,95; -10,46). <u>Stuhec 2019 (metaanaliza z modelem efektów losowych, włączono 20 publikacji, N=5 528 dorosłych)</u> W stosunku do placebo obserwowano większą skuteczność LDX w zmniejszeniu objawów ADHD (SMD = -0,89; 95% CI: -1,09; -0,70), natomiast umiarkowaną dla soli amfetaminy (SMD = -0,64; 95% CI: -0,83; -0,45) i MPH (SMD = -0,50; 95% CI: -0,58; - 0,41). Wyniki nie były IS dla modafinilu. <u>Maneeton 2014 (metaanaliza z modelem efektów losowych, włączono 5 publikacji, N=822 dorosłych)</u> LDX była skuteczniejsza od placebo w redukcji ciężkości objawów ADHD (SMD = -0,97; 95% CI: -1,15; -0,78). Ogólna odpowiedź była znacząco większa dla LDX niż placebo (RR = 1,99; 95% CI: 1,50; 2,63).</p>	<p>Wybrane wyniki: <u>Maneeton 2015</u> Nie obserwowano IS różnic w zakresie częstości ogólnego przerwania leczenia oraz przerwania leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane pomiędzy LDX a placebo. <u>Maneeton 2014</u> Nie obserwowano IS różnic dla ogólnego przerwania leczenia oraz przerwania leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane pomiędzy LDX, a placebo.</p>

⁸ Przypis analityka: w badaniu uwzględniono również wyniki przeglądu Cerillo-Urbina 2018, w którym opisywane są wyniki dla LDX, jednakże w Chaulagain 2023 przedstawiono jedynie zbiorcze wyniki odnoszące się do leków pobudzających i leków niestymulujących.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<p><u>Lenzi 2018 metaanaliza z modelem efektów losowych, włączono 21 publikacji, N=4 940 dorosłych)</u></p> <p>LDX wykazuje umiarkowany efekt w leczeniu dysregulacji emocjonalnej u dorosłych z ADHD (SMD = -0,50; 95% CI: -0,80; -0,21). Zarówno MPH jak i ATX wykazały mniejszy efekt (odpowiednio SMD = 0,34; 95% CI: -0,45; - 0,23 i SMD = -0,24; 95% CI: -0,34; -0,15).</p> <p>Wnioski autorów:</p> <p>Autorzy odnoszą się ogólnie do terapii lekami pobudzającymi. Istnieją silne dowody przemawiające za skutecznością leków pobudzających w redukcji objawów ADHD, zarówno u dzieci, młodzieży i dorosłych. Część badań klinicznych jest ostrożna w ocenie skuteczności farmakoterapii. Autorzy zwracają uwagę na brak badań długoterminowych, w których oceniane punkty końcowe będą dotyczyły trajektorii życia pacjentów związanych z przestępczością, przerywaniem nauki, trudności w pracy, urazów, chorób współwystępujących i potrzeby opieki.</p>	
<p>Rutledge-Jukes 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie wskazano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie zgłoszono konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: przegląd systematyczny literatury z metaanalizą</p> <p>Włączono 11 RCT z placebo</p> <p>Populacja: pacjenci z ADHD pacjenci pediatrycznie</p> <p>Metoda: systematyczny przegląd wszystkich publikacji do kwietnia 2024 roku w bazach danych Medline Complete, PubMed, Embase, Cochrane Library oraz ClinicalTrials.gov zawierający wyniki dla hasła ADHD i isdexamfetamine</p> <p>Interwencja: LDX</p> <p>Okres obserwacji: nie wskazano</p>	<p>Cel badania:</p> <p>Zbadanie wpływu różnych dawek LDX na ogólny wynik ADHD- RS-IV u dzieci, młodzieży i dorosłych. Dodatkowo, zbadanie wpływu LDX na podskale zaburzenie uwagi i hiperaktywność/impulsywność w kwestionariuszu ADHD-RS-IV.</p> <p>Wybrane wyniki:</p> <p>Obserwowano znaczą poprawę dla ogólnego wyniku ADHD-RS-IV: wielkość efektu (ang. effect size, ES)⁹ wyniósł dla dorosłych -0,965 (95% CI = -1,170; - 0,759; I² = 59,6%). Dla populacji pediatrycznej ES wyniósł -0,911 (95% CI =-1,163; - 0,659; I² = 84,2%).</p> <p>Mimo występowania różnic w ES dla różnych dawek, te różnice nie były IS: w populacji dzieci dla dawki 70 mg ES wyniósł -1,102, a dla dawki 30 mg ES wyniósł - 0,722. Z kolei dla dorosłych dla dawki 70 mg ES wyniósł - 0,904, a dla dawki 30 mg ES wyniósł - 0,733.</p> <p>W ramach podskali nadpobudliwość oraz zaburzenie uwagi wykazano IS różnice na korzyść LDX vs placebo zarówno dla dzieci i dorosłych.</p> <p>Wnioski autorów:</p> <p>W porównaniu do placebo LDX łagodzi ogólne objawy mierzone przez kwestionariusz ADHD-RS-IV, jak w poszczególnych</p>	<p>Wybrane wyniki:</p> <p>W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano brak IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) pomiędzy populacją dorosłych ES =0,716; 95% CI 0,618; 0,80, p<0,001 (p dla heterogeniczności), I² = 84,127%) a populacją dzieci (ES =0,564; 95% CI 0,479; 0,648, p<0,001, I² = 91,46%)¹⁰. Dodatkowo, w grupie pediatrycznej stratyfikowano wyniki pod względem stosowania PLC i różnych dawek LDX:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dla placebo wartości te wyniosły: ES= 0,4266, 95% CI: 0,324; 0,530, p=0,000, I²=85.852%, - dla dawki LDX 30 mg: ES=0,671, 95% CI: 0,578; 0,758, p=0,030, I²= 62,552%, - dla 50 mg: ES=0,787, 95% CI: 0,656; 0,894, p=0,001, I²=81,434% oraz dla 70 mg:

⁹ Wielkość efektu jest miarą zależności pomiędzy dwoma zmiennymi, przy czym wyższe wartości wskazują na silniejszą zależność. Interpretacja wskaźnika jest zależna od miary efektu, w przypadku ADHD- RS-IV spadek wyniku oznacza poprawę, natomiast w przypadku TEAE ES oznacza odsetek pacjentów, u których zaistniało zdarzenie niepożądane.

¹⁰ W metaanalizie uwzględniono zarówno dane z ramienia LDX oraz PLC

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		podskalach. Nie wykazano stosowania LDX u dzieci i dorosłych pod względem bezpieczeństwa. Autorzy wskazują, że nie obserwowano znaczących różnic w występowaniu objawów ADHD w ogólnym wyniku ADHD-RS-IV, ani w podskalach zaburzenie uwagi i hiperaktywność/impulsywność po zastosowaniu różnych dawek LDX (20 mg i więcej), zarówno w populacji dzieci jak i dorosłych.	ES=0,728, 95% CI: 0,569; 0,862, p=0,000, I ² =91,965%. – Ogólne wartości wyniosły ES=0,750, 95% CI: 0,704; 0,793. W grupie LDX obserwowano więcej TEAE niż w grupie PLC
<p>Rocha 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badanie nie było finansowane</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: przegląd systematyczny literatury</p> <p>Włączono 11 RCT (1 badanie dotyczyło LDX)</p> <p>Populacja: pacjenci pediatryczni z ADHD N=2 010</p> <p>Metoda: systematyczny przegląd wszystkich publikacji opublikowanych do maja 2021 roku w bazach danych Cochrane Library, MEDLINE via PubMed, LILACS via Portal Regional da Saúde (BVS), Embase, Scopus, CINAHL i Web of Science zawierający wyniki dla hasła Attention Deficit Disorders with Hyperactivity oraz punkt końcowy odnoszący się do snu (ang. Sleep)</p> <p>Interwencja: MPH (N=1 394), LDX (N=24), ATX (N=358), guanfacyna (N=29), dazotralina (N=342), L- teanina (N=93)</p> <p>Okres obserwacji: 3 tygodnie (dla Giblin i Strobel 2011)</p>	<p>Cel badania: Przeanalizowanie wpływu terapii farmakologicznych na wzorce snu u dzieci z ADHD,</p> <p>Wybrane wyniki: <u>Giblin i Strobel 2011 (populacja pediatryczna N=24 (6-12 lat))</u> Brak opisanych szczegółowych wyników.</p> <p>Wnioski autorów: Autorzy wskazują, że podanie LDX miało niewielki wpływ sen oceniany przy pomocy polisomnografii i aktygrafii, a co za tym idzie nie przyczyniało się do powstania lub nasilenia zaburzeń snu. Próba badana była jednak niewielka, wnioski z badania powinny być interpretowane z ostrożnością. Potrzebne są dalsze badania oceniające wpływ LDX na sen na większej populacji dzieci z ADHD.</p> <p>Autorzy wskazują, że wyniki badani były zbieżne z wynikami prezentowanymi w publikacji Mattos 2014, gdzie udowodniono skuteczność LXD, a działania niepożądane uznano za łagodne do umiarkowanych.</p>	Brak opisanych wyników.

Skróty: ADHD – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. attention deficit hyperactivity disorder); ATX – atomoksetyna; ES – wielkość efektu (ang. size effect); LDX – lisdeksamfetamina; MPH – metylfenidat; SMD – standaryzowana różnica średnic (ang. standardized mean difference); TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; WMD – średnia ważona różnic (ang. weighted mean difference)

Definicje wybranych punktów końcowych

ADHD- RS-IV (ADHD Rating Scale-IV) – oparta na DSM-IV [(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) – klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego], skala składa się z 18 pozycji: 9 ocenia objawy zaburzeń uwagi i 9 pozycji objawy nadpobudliwości/impulsywności. Na ocenę objawów składa się 4-punktowa skala nasilenia (0 – nie występują, 3 – nasilone). Może być stosowana zarówno u dzieci jak i dorosłych. ADHD-RS-IV może być wypełniony przez rodzica, nauczyciela i klinicystę.

ADHD-RS-5 –zaktualizowana skala ADHD- RS-IV . Zawiera osobne skale dla dzieci i młodzieży do wypełnienia przez rodzica i nauczyciela.

WFIRS-P (ang. Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent) – skala składa się z 50 pozycji: ocenia funkcjonowanie w 6 domenach: funkcjonowanie w rodzinie i w szkole, aktywność społeczną, działania ryzykowne, umiejętności życiowe oraz samoświadomość dziecka. Na ocenę objawów składa się 5-punktowa skala nasilenia. Wyższy wynik oznacza gorsze funkcjonowanie.

WFIRS-S (Self) – skala zwalidowana w populacji z ADHD, składa się z 69 pozycji. Służy ona do samooceny zaburzeń funkcjonowania u starszych pacjentów.

AAQoL (ang. Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Quality of Life) – skala podaje całkowity wynik i wyniki w 4 podskalach: produktywności życiowej, zdrowia psychicznego, podejścia do życia i związków. Na ocenę objawów składa się w 5-punktowa skala nasilenia (w zakresie od wcale/nigdy do ekstremalnie/bardzo często). Służy do oceny zależnej od stanu zdrowia jakości życia w ciągu ostatnich 2 tygodni u dorosłych z ADHD. Skala zwalidowana w populacji z ADHD. Uznaje się, że 8 pkt. poprawa jest minimalnie odczuwaną istotną klinicznie różnicą (MCID).

3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Cho 2024

W ramach przeglądu odnaleziono badanie Cho 2024, w którym analizowano światowe dane dot. monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych (pharmacovigilance), mówiące o wpływie stosowania poszczególnych leków na ADHD na występowanie chorób układu krążenia (ang. cardiovascular disease, CVD). Przeszukano raporty WHO z lat 1967-2023 dotyczące przypadków, w których wskazano związek leków przeciw ADHD z CVD (N=13 344, brak wskazania wieku pacjentów), na podstawie których wyznaczono raportowany iloraz szans ¹¹(ang. reporting odds ratio, ROR) i komponent informacyjny ¹²(ang. information component, IC). Stosowanie leków przeciw ADHD wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia CVD (ROR [95% CI], 1,60 [1,58; 1,63]; IC [IC₀₂₅], 0,63 [0,60]), przy czym związek ten był bardziej wyraźny w przypadku kobiet. Wszystkie leki zwiększały ryzyko wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes/wydłużenie odstępu QT, kardiomiopatii i zawału serca. Natomiast wystąpienie niewydolności serca, udaru mózgu i nagłego zatrzymania krążenia/wstrząsu kardiogenego było związane wyłącznie ze stosowaniem amfetamin. Dla lisdeksamfetaminy związek ten był mniej istotny i wyniósł ROR=1,69 (95% CI: 1,62; 1,77); IC=0,70 (IC₀₂₅: 0,63), w porównaniu do amfetamin ROR=2,29 (95% CI: 2,21; 2,37) oraz IC=1,09 (IC₀₂₅: 1,03) lub bardziej istotny niż przypadku metylofenidatu ROR=1,37 (95% CI: 1,33; 1,41) oraz IC=0,42 (IC₀₂₅: 0, 38).

van Stralen 2023

W ramach przeglądu odnaleziono wieloośrodkowe badanie otwarte IV fazy van Stralen 2023. W badaniu wzięło udział 143 pacjentów pediatrycznych i 112 dorosłych z ADHD. Pacjentów przydzielono do dwóch grup: stosujących PRC-063 (MPH) oraz LDX. Wykazano, iż przy uwzględnieniu różnic pomiędzy grupami, dla całkowitej zmiany wyniku ADHD-5-RS, PRC-063 był nie gorszy (ang. non-inferior) od LDX w populacji pediatrycznej (różnica średnich wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference, LSMD) [błąd standardowy, SE]: 1,772 [2,314]; 95% CI: -2,818; 6,362), natomiast wyniki dla populacji dorosłych (LSMD [SE]: 4,569 [2,997]; 95% CI: -1,396; 10,533) były nierozstrzygujące (ang. non-conclusive). Nie obserwowano różnic po 4 miesiącach w punkcie końcowym ogólny wynik WFIRS-S dla dorosłych pacjentów (p = 0,2802) i WFIRS-P dla pediatrycznych (p = 0,1782). Po stratyfikacji pacjentów wg wyników WFIRS, zaobserwowano, że 60% pacjentów pediatrycznych stosujących PRC-063 uzyskało wynik świadczący o osiągnięciu co najmniej minimalnej istotnej klinicznie różnicy (ang. minimal clinically important difference, MCID) oraz 50% pacjentów z LDX. Dla populacji

¹¹ ROR jest wskaźnikiem mierzącym związek pomiędzy częstością pojawienia się zjawiska w populacji stosującej lek oraz niestosującej lek. Dolny przedział ROR 95% CI większy niż 1,00 uznawany jest za istotny statystycznie.

¹² IC jest wskaźnikiem, który porównuje częstość raportowanych niepożądanych działań leku (ang. adverse drug reaction, ADR) z oczekiwanymi ADR. IC₀₂₅ (dolny przedział 95% CI) większy niż 0,00 uznawany jest za istotny statystycznie. Zarówno ROR jak i IC są stosowane w analizie dysproporcjonalności pomiędzy przewidywanym i raportowanym ADR. Analiza ta ma za zadanie wskazanie potencjalnego związku pomiędzy stosowaniem konkretnego leku, a konkretnymi ADR.

dorosłych, wyniki te wynosiły 77,3% dla PRC-063 i 81,4% dla LDX. U pacjentów dorosłych obserwowano IS poprawę w zakresie AAQoL-Revised dla obu interwencji: średnia różnica w ogólnym wyniku po 4 miesiącach dla PRC-063 wyniosła 20,3 [13,7] ($p < 0,001$) oraz dla LDX 25,2 [15,6¹³]. Nie wystąpiły IS różnice między interwencjami. W grupie PRC-063 79,6% pacjentów uzyskało MCID vs 84% w grupie LDX. W ramach analizy bezpieczeństwa określono, że w populacji pediatrycznej 37,9% pacjentów w grupie PRC-063 doświadczyło TEAE w porównaniu do 60,3% w grupie LDX. Badanie przerwało 24,3% w grupie PRC-063 vs 20,3% LDX. W populacji dorosłych pacjentów 47,8% pacjentów w grupie PRC-063 zgłosiło TEAE w porównaniu do 54,3% w grupie LDX. Badanie przerwało 27,6% pacjentów w grupie PRC-063 vs 20,4% LDX. Autorzy nie przedstawili istotności statystycznej wyników analizy 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 5. Działania niepożądane po podaniu lisdeksamfetaminy dimezylanu wg ChPL Elvanse

Bardzo częste ($\geq 1/10$)	Częste ($\geq 1/100$ do $1 < 10$)
<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie łaknienia (dzieci 6-12 lat, młodzież 13-17 lat, dorośli) • Bezsenność (dzieci 6-12 lat, młodzież 13-17 lat, dorośli) • Ból głowy (dzieci 6-12 lat, młodzież 13-17 lat, dorośli) • Ból w nadbrzuszu (dzieci 6-12 lat) • Zmniejszenie masy ciała (dzieci 6-12 lat oraz młodzież 13-17 lat) • Suchość w jamie ustnej (osoby dorosłe) 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie popędu płciowego (osoby dorosłe) • 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 ruchowy (młodzież 13-17 lat i osoby dorosłe) • Drżenie (młodzież 13-17 lat i osoby dorosłe) • Nadmierna potliwość (osoby dorosłe) • Nadmierna senność (dzieci 6-12 lat i młodzież 13-17 lat) • Częstoskurcz • Kołotanie serca (młodzież 13-17 lat i osoby dorosłe) • Dusznosc (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” (młodzież 13-17 lat i osoby dorosłe) • Gorączka (dzieci 6-12 lat i młodzież 13-17 lat) • Zwiększenie ciśnienia tętniczego (osoby dorosłe) • Zmniejszenie masy ciała (osoby dorosłe)

¹³ Przypis analityka: autorzy nie podali wartości p.

3.4. Podsumowanie analizy klinicznej

Odnaleziono łącznie 3 publikacje spełniające kryteria włączenia. W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Chaulagain 2023 wskazano 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą, w których pacjenci stosowali LDX. Wskazano w nich, że LDX była IS skuteczniejsza od placebo w redukcji objawów ADHD zarówno w populacji pacjentów pediatrycznych jak i dorosłych. LDX wykazuje również umiarkowany efekt w leczeniu dysregulacji emocjonalnej u dorosłych z ADHD. W ramach analizy bezpieczeństwa, nie obserwowano różnic pomiędzy LDX a placebo w zakresie ogólnego przerywania leczenia jak i ze względu na AE.

Przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą Rutledge-Jukes 2024 wykazał, iż LDX IS wpływa na poprawę ogólnego wyniku ADHD-RS-IV oraz w jego podskalach. Autorzy wskazują na brak istotnych statystycznie i klinicznie różnic pomiędzy różnymi dawkami LDX (30, 50 i 70 mg na dzień). Wykazano brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu częstości TEAE pomiędzy populacją dorosłych i dzieci.

Przegląd systematyczny Rocha 2023 dot. oceny wpływu farmakoterapii na wzorce snu u dzieci. W podsumowaniu autorzy sugerują, że LDX miała niewielki wpływ na sen i nie przyczyniała się do powstawania lub nasilenia zaburzeń snu.

Dodatkowo uwzględnione badanie RWD van Stralen 2023 wskazuje, że dla większości punktów końcowych terapii z udziałem PCR-063 (MPH) jest nie gorsza od LDX w redukcji objawów ADHD i poprawie jakości życia w populacji pediatrycznej i pacjentów dorosłych.

Z przeglądu Cho 2024 dot. monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych u osób z ADHD wynika, iż wszystkie leki przyczyniały się do wystąpienia CVD, przy czym stosowanie LDX miało mniej istotny związek niż amfetaminy.

Głównym ograniczeniem jest brak badań długoterminowych, mogących określić wpływ farmakoterapii na trajektorie życiowe osób z ADHD, takie jak np. odsetek osób, które ukończyły edukację, nadużywanie substancji czy styczność z przestępczością.

W poprzednim raporcie OT.4211.6.2023 opisano 3 badania pierwotne z randomizacją i 1 wielośrodkowe otwarte badanie dotyczące stosowania LDX. Wyniki tych RCT zostały uwzględnione w przeglądzie Rutledge-Jukes 2024. Uwzględniono również 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą, które zostały włączone do przeglądu publikacji Chaulagain 2023. Przedstawione wyniki są spójne z wynikami poprzednio odnalezionymi.

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

4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ produkt leczniczy Elvanse był refundowany w ramach importu docelowego. W okresie od maja 2021 r. do marca 2023 r. 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.). Zaś w okresie od 1 sierpnia 2023 r. do 30 lipca 2024 r. wydano łącznie 162 zgód na refundację produktu leczniczego dla 111 pacjentów, z czego 105 pacjentów dorosłych, a łączna kwota za refundację wyniosła ok. 344 tys. zł (sprowadzono 659 opak.). Uwzględniając powyższe nastąpił 10-krotny wzrost populacji względem okresu poprzedniego.

Otrzymane dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 6. Refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Elvanse o mocy 30 mg, 50 mg oraz 70 mg

Okres	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]
Maj 2021 r. – marzec 2023 r.*	11	30	114	56 891,58
1 sierpnia 2023 r. – 30 lipca 2024 r.	111	162	659	344 177,97

* Dane przekazane ze zleceniem MZ znak PLD.45340.555.2023.3.KSz z dnia 19.05.2023 r., przedstawione w raporcie nr OT.4211.6.2023.

Tabela 7. 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.*	1 sierpnia 2023 r. – 30 lipca 2024 r.
30 mg, 30 kapsulek	1 173,69	533,01	489,29
50 mg, 30 kapsulek	-	606,40	591,50
70 mg, 30 kapsulek	-	631,43 – 839,96	683,68

*Dane przekazane ze zleceniem MZ znak PLD.45340.555.2023.3.KSz z dnia 19.05.2023 r., przedstawione w raporcie nr OT.4211.6.2023.

Obecnie¹⁴ 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 2017-2023 liczba pacjentów, u których zrefundowano leki psychoanaleptyczne tj. metylofenidat i/lub atomoksetynę wyniosła ok. 23-47 tys. osób. Liczba pacjentów, u których zrefundowano leki w ocenianym wskazaniu w latach 2021-2023 wzrosła o 67%. Natomiast, z danych z Raportu Refundacyjnego DGL NFZ 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.

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.

¹⁴ Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r> (data dostępu: 08.10.2024 r.)

Warto zauważyć, iż w latach 2021-2023 liczebność pacjentów ogółem wzrosła o 49%. Liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem hiperkinetyczne zaburzenia zachowania¹⁵ (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 opinia eksperta klinicznego dr Aleksandry Lewandowskiej przedstawiona w raporcie nr OT.4211.11.2024 oraz polskie wytyczne PTP 2024.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej oraz w rozdz. 7.2

Tabela 8. 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): F90 wraz z podkodami	Ogółem	40754	40593	40542	34942	36464	40518	47974
	< 18 lat	39568	39473	39300	33758	34932	37850	42644
	≥ 18 lat	1261	1196	1326	1258	1631	2800	5507*
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 – metylfenidat	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

*Zgodnie z danymi przedstawionymi na stronie: Mapy potrzeb zdrowotnych: Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień osób dorosłych w Polsce liczba dorosłych pacjentów ze wskazaniem zaburzenia hiperkinetyczne (zespoły nadpobudliwości ruchowej) w 2023 r. wynosiła 3 579. Opis na stronie wskazuje, że uwzględniano pacjentów, u których sprawozdano kod główny F90 wraz z rozszerzeniami oraz u których sprawozdano świadczenia z zakresu opieki psychiatrycznej (poradnie psychiatryczne/psychologiczne, oddziały dzienne, zespoły leczenia środowiskowego, oddziały szpitalne).

**Dane z bazy LEK wskazują, że leki z grupy limitowej 185.0 oraz 185.1 zrefundowano u pacjentów w wieku ≥ 18 lat (typ osoby, dla której na receptę podano numer potwierdzający jej identyfikację, P – Pacjent), w 2023 r. ich liczba wyniosła 3 514 (7%). Z uwagi na fakt, iż zgodnie z Obwieszczeniem MZ, ww. substancje nie są refundowane w populacji dorosłych powyższe dane należy traktować z ostrożnością – niewykluczone, że na receptach pojawiły się błędne informacje i zamiast P powinien widnieć kod O – przedstawiciel ustawowy lub opiekun faktyczny.

¹⁵ Wskazanie obejmuje ADHD [zaburzenie hiperkinetyczne z towarzyszącymi zaburzeniami zachowania]

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

W oszacowaniach wpływu na wydatki przyjęto następujące założenia:

- Liczebność populacji pediatrycznej pozostanie bez zmian i wyniesie 6 osób w skali roku, natomiast liczebność populacji dorosłych wzrośnie, co wynika z danych udostępnionych przez MZ za okres 1 sierpnia 2023 r. – 30 lipca 2024 r.
- Liczebność dorosłych pacjentów określono w oparciu o dane NFZ – wartość wejściową do oszacowań populacji wyznaczono na podstawie liczby pacjentów, u których sprawozdano kod główny F90 (wraz z podkodami) w latach 2017-2023. Należy przy tym zauważyć, że powyższe założenie jest konserwatywne – nie jest jasne ilu dorosłych pacjentów, u których zrealizowano świadczenie wymaga farmakoterapii. Prognozy na rok 2025 dokonano przy użyciu krzywej wykładniczej z uwagi na znaczący wzrost liczebności populacji w latach 2022-2023.
- W zakresie stosowanych dawek produktu leczniczego Elvanse wykorzystano dane MZ za okres 1 sierpnia 2023 r. – 30 lipca 2024 r. i przyjęto, że 73% populacji stosuje dawkę 30 mg, 12% dawkę 50 mg oraz 15% dawkę 70 mg.
- W zakresie liczby dawek uwzględniono dwa warianty:
 - w pierwszym założono, iż wszyscy pacjenci będą stosować produkt leczniczy Elvanse przez cały rok. Przyjęto, że rok ma 365,25 dni,
 - w wariantcie drugim przyjęto średnią liczbę opakowań przypadającą na pacjenta w oparciu o dane za okres 1 sierpnia 2023 r. – 30 lipca 2024 r. tj. 4,4 opak./rok dla prezentacji 30 mg, 2,7 opak./rok dla prezentacji 50 mg oraz 3,5 opak./rok dla prezentacji 70 mg.
- Koszt produktu leczniczego Elvanse nie ulegnie zmianie. Należy zaznaczyć, że dane z raportów ZSMOPL wskazują na fluktuację ceny (od -8% do 58% względem cen aktualnych w zależności od prezentacji) produktu leczniczego Elvanse sprowadzanego w ramach importu docelowego.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Elvanse

Wariant	Prezentacja leku	Dawkowanie [mg/dzień]	Liczebność populacji	Roczny koszt netto z marżą hurtową [mln zł]	Wydatki płatnika publicznego* [mln zł]
Pełen rok terapii	30 mg, 30 kapsułek	30	4715	28,09	29,32
	50 mg, 30 kapsułek	50	753	5,42	5,64
	70 mg, 30 kapsułek	70	951	7,92	8,22
	Łącznie		6419	41,43	43,19
Zapotrzebowanie na podstawie danych MZ**	30 mg, 30 kapsułek	30	4715	10,14	10,59
	50 mg, 30 kapsułek	50	753	1,20	1,24
	70 mg, 30 kapsułek	70	951	2,30	2,39
	Łącznie		6419	13,64	14,22

* Wraz z uwzględnioną marżą detaliczną, koszt po odjęciu opłaty pacjenta za opakowanie: 3,2 zł

** Uwzględniono dane MZ za okres sierpnia 2023 r. – 30 lipca 2024 r. dot. liczby opak. przypadających na pacjenta.

Oszacowany koszt płatnika publicznego w skali roku ponoszony na refundację produktu leczniczego Elvanse, dla 6 419 pacjentów, wynosi:

- 43,19 mln zł w wariantcie uwzględniającym pełen rok terapii,
- 14,22 mln zł w wariantcie uwzględniającym zapotrzebowanie w oparciu o dane MZ.

Ograniczenia

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać:

- niepewność związaną z liczebnością populacji – w oszacowaniach liczebność dorosłych pacjentów określono w oparciu o dane NFZ – wartość wejściową do oszacowań populacji wyznaczono na podstawie liczby pacjentów, u których sprawozdano kod główny F90 (wraz z podkodami) podczas realizacji świadczeń. Należy przy tym zauważyć, że powyższe założenie jest konserwatywne – nie jest jasne ilu dorosłych pacjentów, u których zrealizowano świadczenie wymaga farmakoterapii. Wytyczne kliniczne wskazują, iż włączenie farmakoterapii powinno być rozważane, gdy objawy ADHD są na tyle poważne, że powodują u pacjenta istotne zaburzenie funkcjonowania, a interwencje nefarmakologiczne, takie jak terapia behawioralna czy modyfikacje środowiskowe, są niewystarczające. Ponadto, procedura importu docelowego ogranicza dostępność do leczenia¹⁶.
- niepewność związaną z zapotrzebowaniem na produkt leczniczy w populacji docelowej – w oszacowaniach uwzględniono dwa warianty, w pierwszym przyjęto konserwatywnie, że pacjenci będą stosować lisdeksamfetaminę przez cały rok. Warto zauważyć, że zgodnie z badaniem RWE van Stralen 2023 po 4 miesięcznym okresie obserwacji 20,3% dzieci i 20,4% dorosłych przerwało leczenie LDX. W wariantcie drugim założono zapotrzebowanie na podstawie danych MZ, które może ulegać zmianie w czasie.
- przedstawiona analiza uwzględnia wyłącznie koszty ponoszone przez płatnika publicznego, natomiast nie uwzględnia m.in. wpływu zwiększenia dostępu do leczenia na efekty zdrowotne.

Powyższe ograniczenia wpływają na niepewność przeprowadzonych oszacowań i prowadzą do zawyżenia wydatków płatnika publicznego w ocenianym horyzoncie czasowym analizy.

Należy przy tym zaznaczyć, że chorobowość rejestrowana jest zdecydowanie niższa niż rzeczywista chorobowość ADHD – szacuje się, że w Polsce ADHD może występować u ok. 1 mln osób. Ze względu na duże rozpowszechnienie współchorobowości zaburzeń psychicznych towarzyszących ADHD osoby z tej populacji często zgłaszają się na konsultacje psychiatryczne z różnymi objawami, w wielu przypadkach nie mając postawionej adekwatnej diagnozy (źródło: PTP 2024). Biorąc pod uwagę duże rozpowszechnienie ADHD istnieje potencjalnie wysokie zapotrzebowanie na produkt leczniczy Elvanse. Warto zauważyć, że do obrotu w ramach importu docelowego nie dopuszcza się produktów leczniczych, które z uwagi na bezpieczeństwo ich stosowania oraz wielkość importu powinny być dopuszczone do obrotu zgodnie z art. 3 ust. 1 ustawy o prawie farmaceutycznym.¹⁷

¹⁶ Podstawą sprowadzenia produktu leczniczego, o którym mowa w ust. 1, jest recepta oraz zapotrzebowanie wystawione przez lekarza w podmiocie wykonującym działalność leczniczą na produkt leczniczy stosowany w podmiocie wykonującym działalność leczniczą lub na produkt leczniczy stosowany poza podmiotem wykonującym działalność leczniczą, którego zasadność wystawienia została potwierdzona przez konsultanta z danej dziedziny medycyny (źródło: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686)).

¹⁷ Art. 4. 1. Do obrotu są dopuszczone bez konieczności uzyskania pozwolenia produkty lecznicze, sprowadzane z zagranicy, jeżeli ich zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, pod warunkiem że dany produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w kraju, z którego jest sprowadzany, i posiada aktualne pozwolenie dopuszczenia do obrotu, z zastrzeżeniem ust. 3 i 4 (import docelowy).

4. Do obrotu nie dopuszcza się również produktów leczniczych, określonych w ust. 1, które z uwagi na bezpieczeństwo ich stosowania oraz wielkość importu powinny być dopuszczone do obrotu zgodnie z art. 3 ust. 1. (źródło: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686)).

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

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.4211.6.2023. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2023 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 69/2023 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Elvanse (lisdeksamfetaminy dimezylan) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi u pacjentów pediatrycznych i dorosłych (ADHD) (ICD-10: F90.1).

Aktualne zlecenie MZ jest uzasadnione zmianą wielkości populacji pacjentów, u których wnioski o oceniany produkt leczniczy zostały pozytywnie rozpatrzone względem danych uwzględnionych w ocenie w 2023 r.

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.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono wytyczne polskie PTP 2024 oraz szkockie RCPsych 2023, dotyczące leczenia ADHD u dorosłych.

Wytyczne wskazują na terapie nefarmakologiczne (psychoedukacja, interwencje poznawczo-behawioralne) jako podstawę leczenia ADHD, a jedynie w przypadku braku poprawy lub silnych objawów zalecają włączenie leczenia farmakologicznego. Zgodnie z wytycznymi RCPsych 2023 w pierwszej linii stosowane są leki pobudzające: metylofenidat i lisdeksamfetamina, w drugiej linii zaleca się stosowanie leków niestymulujących takich jak atomoksetyna, guanfacyna, w II linii umiejscawiana jest również dekstroamfetamina. W przypadku braku odpowiedzi, u dorosłych z ADHD możliwe jest też stosowanie innych leków np. bupropion, klonidyna, modafinil, reboksetyna czy też wenlafaksyna.

Wytyczne PTP 2024 wśród leków zarejestrowanych na ADHD wymieniają metylofenidat, atomoksetynę oraz lisdeksamfetaminę i wskazują, że metylofenidat stanowi lek pierwszego rzutu w ADHD, zaś atomoksetyna jest lekiem preferowanym w sytuacjach, gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia psychostymulantami lub gdy pacjent ich nie toleruje lub gdy istnieje wysokie ryzyko ich nadużywania. Lisdeksamfetamina jest lekiem dalszego wyboru z uwagi na ograniczoną dostępność w Polsce.

Odnalezione wytyczne są w dużej mierze spójne z wytycznymi przedstawionymi w poprzednim raporcie nr OT.4211.6.2023, gdzie lisdeksamfetamina była wskazywana jako jedna z opcji leczenia I linii dla dzieci powyżej 6 r.ż., młodzieży i dorosłych.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego do przeglądu systematycznego włączono 3 badania wtórne – przeglądy systematyczne, w tym jeden z metaanalizą. Nie odnaleziono badań RCT. Dodatkowo, odnaleziono też dwa badania typu RWD dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LDX.

Analiza skuteczności

W badaniu Chaulagain 2023 przeprowadzono przegląd systematyczny uwzględniający przeglądy systematyczne oraz metaanalizy dot. ADHD. Łącznie, wskazano 5 badań, w których pacjenci stosowali LDX (łącznie N=5 715 pacjentów pediatrycznych i N=11 290 dorosłych). Włączone badanie Maneeton 2015 wykazało wyższą skuteczność LDX niż placebo w redukcji objawów ADHD u dzieci i młodzieży (WMD =-15,20, 95% CI: - 19,95; - 10,46). Podobne wnioski wypływają z analizy Stuhec 2015 dla LDX vs placebo (SMD=-1,28, 95% CI: -1,84; - 0,71). Pozostałe oceniane interwencje tj. MTX, ATX oraz bupropion skutkowały mniejszą redukcją objawów w porównaniu do placebo (MPH SMD=-0,75, 95% CI: -0,98; -0,52; ATX SMD=- 0,68, 95% CI: -0,76; 0,59; bupropion SMD=0,32, 95% CI: -0,69; - 0,05). W badaniu Stuhec 2019 wyniki dla pacjentów dorosłych były zbliżone do tych w populacji dziecięcej dla LDX vs placebo (SMD = -0,89, 95% CI: -1,09; -0,70) oraz w Maneeton 2014 (SMD=- 0,97, 95%, CI: -1,15; - 0,78). Ogólna odpowiedź na leczenie w populacji dorosłych była znacząco większa dla LDX niż placebo (RR=1,99, 95% CI: 1,50; 2,63). Wszystkie przedstawione wyniki dla LDX były statystycznie istotne. Dodatkowo, przedstawiona analiza Lenzi 2018 wskazuje na umiarkowany efekt stosowania LDX w leczeniu dysregulacji emocjonalnej u dorosłych z ADHD SMD=-0,50 (95% CI: -0,80; - 0,21) – wynik IS.

Z kolei w przeglądzie systematycznym RCT Rutledge-Jukes 2023 autorzy badali wpływ różnych dawek LDX na ogólny wynik ADHD-RS-IV. W badaniach RCT w których wymieniono LDX uczestniczyło łącznie 1 169 pacjentów pediatrycznych i 797 dorosłych w grupie LDX i 526 pacjentów pediatrycznych i 240 dorosłych w grupie placebo. Wykazano znaczącą poprawę w zakresie ogólnego wyniku ADHD-RS-IV przy stosowaniu LDX zarówno w populacji dorosłych ($ES=-0,965$, 95% CI= $-1,170$; $-0,759$; $I^2=59,6\%$), jak i dzieci ($ES=-0,911$, 95% CI= $-1,163$; $-0,659$; $I^2=84,2\%$). Wyniki w grupach stosujących różne dawki (30, 50 i 70 mg na dzień) nie różniły się od siebie istotnie statystycznie zarówno w populacji dorosłych jak i dzieci.

Przeгляд systematyczny Rocha 2023 miał na celu analizę wpływu terapii farmakologicznych na wzorce snu u pacjentów pediatrycznych z ADHD. Nie podano konkretnych wyników analizy, jednakże w podsumowaniu autorzy stwierdzili brak wpływu LDX na powstawanie lub nasilenie zaburzeń snu.

Dodatkowo opisano badanie IV fazy van Stralen 2023 dotyczące oceny PRC-063 (MPH) vs LDX u dzieci (N=143) i dorosłych (N=112) z ADHD. Wyniki wskazują, że dla całkowitej zmiany wyniku ADHD-5-RS, PRC-063 był nie gorszy (ang. non-inferior) od LDX w populacji pediatrycznej (różnica liczona za pomocą średniej najmniejszych kwadratów, LSMD [błąd standardowy, SE]: 1,772 [2,314] (95% CI: $-2,818$; 6,362), natomiast wyniki dla populacji dorosłych LSMD [SE]= 4,569 [2,997] (95% CI: $-1,396$; 10,533) były nierozstrzygające (ang. non-conclusive). W zakresie punktu końcowego WFIRS, nie obserwowano różnic po 4 miesiącach dla dorosłych pacjentów ($p=0,2802$) i pediatrycznych ($p=0,1782$) pomiędzy interwencjami. W zakresie AAQoL-Revised dla obu interwencji: średnia różnica w ogólnym wyniku po 4 miesiącach dla PRC-063 wyniosła 20,3 [13,7] ($p<0,001$) oraz dla LDX 25,2 [15,6¹⁸] i nie odnotowano IS różnicy pomiędzy interwencjami. U 60% pacjentów pediatrycznych stosujących PRC-063 obserwowano wynik świadczący o osiągnięciu co najmniej minimalnej istotnej klinicznie różnicy (ang. minimal clinically important difference, MCID) oraz u 50% pacjentów z LDX. Dla populacji dorosłych, wyniki te przedstawiają się 77,3% dla PRC-063 i 81,4% dla LDX.

Analiza bezpieczeństwa

W ramach przeglądu Chaulagain 2023 wykazano, że nie obserwuje się IS różnic w częstości ogólnego przerwania leczenia lub przerwania leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane pomiędzy pacjentami stosującymi LDX, a placebo w populacji dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

Wyniki przedstawione w Rutledge-Jukes 2023 wskazują, że nie ma IS różnicy w częstości występowania TEAE pomiędzy populacją dorosłą a dziećmi (w metaanalizie uwzględniono dane z ramienia LDX oraz PLC). W populacji pediatrycznej grupie stosującej LDX wystąpiło więcej TEAE niż w grupie PLC ($ES=0,750$, 95% CI: 0,704; 0,793 vs $ES=0,427$, 95% CI: 0,324; 0,530).

W ramach przeglądu bezpieczeństwa odnaleziono badanie Cho 2024, w którym wykorzystano światowe dane dotyczące monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych przeciw ADHD na występowanie chorób układu krążenia (ang. cardiovascular disease, CVD). Stwierdzono, że stosowanie LDX wiązało się z IS podwyższonym ryzykiem wystąpienia CVD (ROR=1,60, 95% CI: 1,58; 1,63; IC=0,63, IC₀₂₅: 0,60), które jednak było niższe niż odnotowane dla amfetamin (ROR=2,29, 95% CI: 2,21; 2,37; IC=1,09, IC₀₂₅: 1,03) oraz większe niż w przypadku metylofenidatu (ROR=1,37, 95% CI: 1,33; 1,41; IC=0,42, IC₀₂₅: 0,38). Nie wskazano czy wyniki były istotne statystycznie pomiędzy interwencjami.

W badaniu RWD van Stralen 2023 wykazano, iż TEAE wystąpiły w grupie pediatrycznej u 60,3% pacjentów w stosujących LDX w porównaniu do 37,9% pacjentów stosujących PRC-063, zaś badanie przerwało 20,3% w grupie LDX vs 24,3% w grupie PRC-063. W populacji dorosłych pacjentów TEAE odnotowano u 54,3% pacjentów w grupie LDX w porównaniu do 47,8% pacjentów w grupie PRC-063. Badanie przerwało 20,4% pacjentów w grupie LDX vs 27,6% pacjentów w grupie PRC-063. Nie wskazano czy odnotowane różnice były istotne statystycznie.

Podsumowanie i ograniczenia

Włączone do przeglądu systematycznego publikacje wskazują na korzyści ze stosowania LDX pod względem łagodzenia objawów ADHD zarówno u dzieci, młodzieży jak i dorosłych. Uwzględnione badania sugerują również zbliżony profil bezpieczeństwa we wszystkich grupach wiekowych.

Głównym ograniczeniem jest brak badań długoterminowych, mogących określić wpływ farmakoterapii na trajektorie życiowe osób z ADHD, takie jak np. odsetek osób, które ukończyły edukację, nadużywanie substancji czy styżność z przestępczością.

W poprzednim raporcie OT.4211.6.2023 uwzględniono 3 dokumenty opisujące 3 badania RCT i 1 otwarte dotyczące stosowania LDX. Wyniki tych RCT zostały uwzględnione w przeglądzie Rutledge-Jukes 2024. Uwzględniono również 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą, które zostały włączone do przeglądu publikacji Chaulagain 2023. Przedstawione wyniki są spójne z wynikami poprzednio odnalezionymi.

¹⁸ Przepis analityka: autorzy nie podali wartości p

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ w okresie od maja 2021 r. do marca 2023 r. 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.). Zaś w okresie od 1 sierpnia 2023 r. do 30 lipca 2024 r. wydano łącznie 162 zgód na refundację produktu leczniczego dla 111 pacjentów, z czego 105 pacjentów dorosłych, a łączna kwota za refundację wynosiła ok. 344 tys. zł (sprowadzono 659 opak.). Uwzględniając powyższe nastąpił 10-krotny wzrost populacji względem okresu poprzedniego.

Z uwagi na odnotowany wzrost populacji pacjentów dorosłych w oszacowaniach przyjęto wariant konserwatywny zakładający, że wszyscy pacjenci dorośli, u których sprawozdano kod główny F90 (wraz z podkodami) w ramach realizacji świadczenia, mogą wystąpić o refundację produktu leczniczego Elvanse w ramach importu docelowego. W obliczeniach wykorzystano bazę NFZ dot. zrealizowanych świadczeń, z uwagi na brak refundacji leków na ADHD w populacji dorosłych. Oszacowany koszt płatnika publicznego w skali roku ponoszony na refundację produktu leczniczego Elvanse, dla 6 419 pacjentów, wynosi 43,19 mln zł w wariantcie uwzględniającym pełen rok terapii oraz 14,22 mln zł w wariantcie uwzględniającym zapotrzebowanie w oparciu o dane MZ.

Ograniczenia

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać:

- niepewność związaną z liczebnością populacji – w oszacowaniach liczebność dorosłych pacjentów określono w oparciu o dane NFZ – wartość wejściową do oszacowań populacji wyznaczono na podstawie liczby pacjentów, u których sprawozdano kod główny F90 (wraz z podkodami) podczas realizacji świadczeń. Należy przy tym zauważyć, że powyższe założenie jest konserwatywne – nie jest jasne ilu dorosłych pacjentów, u których zrealizowano świadczenie wymaga farmakoterapii. Wytyczne kliniczne wskazują, iż włączenie farmakoterapii powinno być rozważane, gdy objawy ADHD są na tyle poważne, że powodują u pacjenta istotne zaburzenie funkcjonowania, a interwencje niefarmakologiczne, takie jak terapia behawioralna czy modyfikacje środowiskowe, są niewystarczające. Ponadto, procedura importu docelowego ogranicza dostępność do leczenia¹⁹.
- niepewność związaną z zapotrzebowaniem na produkt leczniczy w populacji docelowej – w oszacowaniach uwzględniono dwa warianty, w pierwszym przyjęto konserwatywnie, że pacjenci będą stosować lisdeksamfetaminę przez cały rok. Warto zauważyć, że zgodnie z badaniem RWE van Stralen 2023 po 4 miesięcznym okresie obserwacji 20,3% dzieci i 20,4% dorosłych przerwało leczenie LDX. W wariantcie drugim założono zapotrzebowanie na podstawie danych MZ, które może ulegać zmianie w czasie.
- przedstawiona analiza uwzględnia wyłącznie koszty ponoszone przez płatnika publicznego, natomiast nie uwzględnia m.in. wpływu zwiększenia dostępu do leczenia na efekty zdrowotne.

Powyższe ograniczenia wpływają na niepewność przeprowadzonych oszacowań i prowadzą do zawyżenia wydatków płatnika publicznego w ocenianym horyzoncie czasowym analizy.

Należy przy tym zaznaczyć, że chorobowość rejestrowana jest zdecydowanie niższa niż rzeczywista chorobowość ADHD – szacuje się, że w Polsce ADHD może występować u ok. 1 mln osób. Ze względu na duże rozpowszechnienie współchorobowości zaburzeń psychicznych towarzyszących ADHD osoby z tej populacji często zgłaszają się na konsultacje psychiatryczne z różnymi objawami, w wielu przypadkach nie mając postawionej adekwatnej diagnozy (źródło: PTP 2024). Biorąc pod uwagę duże rozpowszechnienie ADHD istnieje potencjalnie wysokie zapotrzebowanie na produkt leczniczy Elvanse. Warto zauważyć, że do obrotu w ramach importu docelowego nie dopuszcza się produktów leczniczych, które z uwagi na bezpieczeństwo ich stosowania oraz wielkość importu powinny być dopuszczone do obrotu zgodnie z art. 3 ust. 1 ustawy o prawie farmaceutycznym.²⁰

¹⁹ Podstawą sprowadzenia produktu leczniczego, o którym mowa w ust. 1, jest recepta oraz zapotrzebowanie wystawione przez lekarza w podmiocie wykonującym działalność leczniczą na produkt leczniczy stosowany w podmiocie wykonującym działalność leczniczą lub na produkt leczniczy stosowany poza podmiotem wykonującym działalność leczniczą, którego zasadność wystawienia została potwierdzona przez konsultanta z danej dziedziny medycyny (źródło: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686)).

²⁰ Art. 4. 1. Do obrotu są dopuszczone bez konieczności uzyskania pozwolenia produkty lecznicze, sprowadzane z zagranicy, jeżeli ich zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, pod warunkiem że dany produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w kraju, z którego jest sprowadzany, i posiada aktualne pozwolenie dopuszczenia do obrotu, z zastrzeżeniem ust. 3 i 4 (import docelowy).

4. Do obrotu nie dopuszcza się również produktów leczniczych, określonych w ust. 1, które z uwagi na bezpieczeństwo ich stosowania oraz wielkość importu powinny być dopuszczone do obrotu zgodnie z art. 3 ust. 1. (źródło: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686)).

6. Źródła

Badania pierwotne	
Chaulagain 2023	Chaulagain, Ashmita et al. "A systematic meta-review of systematic reviews on attention deficit hyperactivity disorder." <i>European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists</i> vol. 66,1 e90. 17 Nov. 2023, doi:10.1192/j.eurpsy.2023.2451. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10755583/ (data dostępu: 10.10.2024 r.)
Cho 2024	Cho, Hanseul et al. "Global burden of ADHD medication-associated cardiovascular disease, 1967-2023: A comparative analysis using the WHO pharmacovigilance database." <i>Asian journal of psychiatry</i> , vol. 101 104209. 30 Aug. 2024, doi:10.1016/j.ajp.2024.104209 https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876-2018(24)00302-2 (data dostępu: 10.10.2024 r.)
Rocha 2023	Rocha, Nathalia Sena et al. "Association between sleep pattern and pharmacological treatment in children with attention deficit disorder with hyperactivity: a systematic review." <i>Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo</i> vol. 41 e2022065. 29 May. 2023, doi:10.1590/1984-0462/2023/41/2022065. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10231418/ (data dostępu: 10.10.2024 r.)
Rutledge-Jukes 2024	Rutledge-Jukes, Heath et al. "Lisdexamfetamine's Efficacy in Treating Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Meta-Analysis and Review." <i>Cureus</i> vol. 16,8 e68324. 31 Aug. 2024, doi:10.7759/cureus.68324 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11441986/ (data dostępu: 10.10.2024 r.)
van Stralen 2023	van Stralen, Judy et al. "Real-World Efficacy and Safety of Extended-Release Methylphenidate (PRC-063) in the Treatment of ADHD in Pediatric and Adult Subjects: Results of a Phase IV Multicenter Comparison With Lisdexamfetamine Dimesylate." <i>Journal of attention disorders</i> vol. 27,7 (2023): 743-756. doi:10.1177/10870547231172767 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11020119/ (data dostępu: 10.10.2024 r.)
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
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 (data dostępu: 08.10.2024 r.)
PTP 2024	Gondek, Tomasz, et al. "Diagnostyka i postępowanie terapeutyczne u dorosłych z ADHD. Rekomendacje Sekcji Kształcenia Specjalizacyjnego Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i koalicji organizacji na rzecz osób z ADHD–2024 r." <i>Psychiatria Spersonalizowana</i> 3.1 (2024). https://www.termedia.pl/Diagnostyka-i-postepowanie-terapeutyczne-u-doroslych-z-ADHD-Rekomendacje-Sekcji-Kształcenia-Specjalizacyjnego-Polskiego-Towarzystwa-Psychiatrycznego-i-koalicji-organizacji-na-rzecz-osob-z-ADHD-2024-r-.169.54745.1.0.html?fbclid=PAZ (data dostępu 08.10.2024 r.)
Pozostałe publikacje	
ChPL Elvanse	Charakterystyka Produktu Leczniczego Elvanse https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (data dostępu: 08.10.2024 r.)
Mapy potrzeb zdrowotnych	Mapy potrzeb zdrowotnych: Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień osób dorosłych w Polsce. https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/opieka-psychiatryczna-i-leczenie-uzaleznien/opieka-psychiatryczna-i-leczenie-uzaleznien-dorosli/ (data dostępu: 09.10.2024 r.)
Raport refundacyjny DGL NFZ	https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centralni/raport-refundacyjny.8668.html (data dostępu: 08.10.2024 r.)

7. Załączniki

7.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data wyszukiwania: 4.10.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	ADHD[Title/Abstract]	35,141
2	ADHD[MeSH Terms]	36,535
3	Attention Deficit Hyperactivity Disorde*[Title/Abstract]	34,192
4	Attention Deficit Disorde* with Hyperactivity[Title/Abstract]	598
5	#1 or #2 or # or #4	51,311
6	LDX[Title/Abstract]	312
7	lisdexamfetamine dimesylate[Title/Abstract]	259
8	lisdexamfetamine dimesylate[MeSH Terms]	350
9	lisdexamfetamine[MeSH Terms]	350
10	elvance	419
11	lisdexamphetamine dimesylate[Title/Abstract]	5
12	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	517
13	#5 and #12	313
14	#13 from 2023/6/1 - 2024/10/4	30

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 4.10.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	attention deficit disorder/ or exp attention deficit hyperactivity disorder/	83829
2	ADHD.mp. or exp attention deficit hyperactivity disorder/	57980
3	attention deficit hyperactivity disorder.ab,kw,ti.	42991
4	ADHD.ab,kw,ti.	50563
5	1 or 2 or 3 or 4	90864
6	LDX.ab,kw,ti.	534
7	lisdexamfetamine dimesylate.ab,kw,ti.	411
8	exp lisdexamfetamine/	2056
9	elvance.mp. or exp lisdexamfetamine/	2057
10	exp lisdexamphetamine/	2056
11	lisdexamphetamine dimesylate.ab,kw,ti.	5
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	2205
13	5 and 12	1384
14	limit 13 to (human and (english or polish) and yr="2023 -Current")	201

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 4.10.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	attention deficit hyperactivity disorder	7121
2	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explode all trees	3866
3	adhd	6356

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
4	#1 or #2 or #3	7919
5	MeSH descriptor: [Lisdexamfetamine Dimesylate] explode all trees	211
6	Lisdexamfetamine Dimesylate	322
7	Idx	238
8	lisdexamfetamine	373
9	lisdexamphetamine	18
10	Lisdexamphetamine Dimesylate	9
11	elvanse	5
12	MeSH descriptor: [Lisdexamfetamine Dimesylate] explode all trees	211
13	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	408
14	#13 and #4 with Cochrane Library publication date Between Jun 2023 and Oct 2024	9

7.2. Wykaz leków refundowanych zawierających substancje czynne metylofenidat i atomoksetynę

Tabela 13. Liczba zrefundowanych opakowań oraz wartość refundacji produktów leczniczych zawierających metylofenidat i atomoksetynę w okresie styczeń-czerwiec 2024 r. (źródło Raport refundacyjny DGL NFZ)

Nazwa, postać, dawka	Opak.	CD [zł]*	WLF [zł]*	PO*	WDŚ [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

Nazwa, postać, dawka	Opak.	CD [zł]*	WLF [zł]*	PO*	WDŚ [zł]*	Liczba zref. opakowań	Wartość refundacji [zł]
Atomoksetyna Medice, tabl. powł., 25 mg	28 szt.	67,13	67,13	ryczałt	3,20	1 820	118 058
Atomoksetyna Medice, tabl. powł., 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
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