



Rekomendacja nr 5/2025

z dnia 31 stycznia 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację

produktu leczniczego **Attentin (dextroamphetamine)**

**we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej
z deficytem uwagi (ADHD)**

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Attentin (dextroamphetamine) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Attentin (dextroamphetamine) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego np. psychoterapię) leczenia u dzieci oraz młodzieży w wieku od 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy produktu zawierającego prawoskrętny enancjomer amfetaminy [DEX], wykazującym dwukrotnie silniejsze działanie względem substancji podstawowej. Agencja w analogicznym wskazaniu oceniała produkt leczniczy Adderall XR, zawierający mieszaninę amfetaminy oraz dekstroamfetaminy w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu – negatywne rekomendacje w latach 2019 oraz 2024. W ocenie był również prolek DEX, czyli dimezylan lisdeksamfetaminy, zarówno w trybie wniosku refundacyjnego (pozytywna rekomendacja z 2019 r.), a następnie w trybie importu docelowego (pozytywna rekomendacja w 2023 r. oraz 2024 r.).

Populacja pacjentów wskazana w zleceniu obejmuje ogólnie pacjentów z ADHD, tym samym jest szersza względem wskazań rejestracyjnych leku. Wytyczne kliniczne zgodnie wskazują, że podstawą terapii ADHD jest interwencja nefarmakologiczna, farmakoterapia jest zalecana w przypadku niepowodzenia. Należy również podkreślić, że wytyczne dotyczące leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych w niejednoznaczny sposób pozycjonują ocenianą technologię. Alternatywnie pacjenci z populacji ogólnej mogą korzystać z refundowanych leków łącznie stymulujących ośrodkowy układ nerwowy – metylofenidatu [MET], hamującego wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy oraz atomoksetyny, wysoce selektywnej względem noradrenaliny. Ponadto należy podkreślić, że podstawą leczenia ADHD jest kompleksowe postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne nefarmakologiczne, dostępne

w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień. U żadnego pacjenta z rozpoznaniem ICD-10 F90.1 nie odnotowano procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych [RDTL]. Biorąc pod uwagę powyższe Prezes Agencji nie dostrzega potrzeb zdrowotnych pacjentów, które wymagałyby szczególnego zaopatrzenia.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT Elliott 2020. W przeglądzie porównywano względne efekty terapii farmakologicznych (atomoksetyna, MET, pochodne amfetaminy, bupropion) dla dorosłych pacjentów z ADHD, przez co nie można wnioskować o populacji ogólnej, określonej jak w zleceniu. Wyniki dotyczyły wyłącznie punktu końcowego określonego jako częstość przerywania leczenia, w którym nie odnotowano istotności statystycznej dla różnicy DEX względem placebo. Inne doniesienia poddane analizie dotyczyły oceny skuteczności DEX bez grupy kontrolnej, m.in. badanie Sandersleben 2021, w którym odpowiedź kliniczną zaobserwowano u 78,1% pacjentów oraz badania Kämmerer 2024 w celu porównania skłonności do nadużywania prawo-, lewoskrętnej amfetaminy i dietylopropionu w populacji dorosłych z historią nadużywania stymulantów, gdzie wykazano porównywalne ryzyka dla analizowanych substancji czynnych.

Wśród psychostymulantów pochodne amfetaminy, w tym DEX, są wymieniane jako jedna z opcji, choć w zależności od dostępnych opcji alternatywnych stosowane są zapisy pozycjonujące zalecaną ścieżkę postępowania np. w pierwszej linii leczenia farmakologicznego względem po nieskuteczności metylofenidatu. Zgodnie ze standardem postępowania leczenie farmakologiczne może być zastosowane dopiero jako II poziom terapii, w przypadku gdy zarówno wsparcie informacyjne oraz 12 tyg. leczenie psychologiczne nie przynosi poprawy lub odnotowano ciężkie nasilenie choroby lub pacjent/opiekun prawny odmawia podjęcia takiego leczenia lub istnieje trudność w dostępie.

Średnioroczny koszt stosowania oszacowano na ok. 8 673,92 zł na pacjenta. Ogólna populacja pacjentów ze wskazaniem określonym jak we wniosku wynosi niemal 30 tys. pacjentów. Natomiast biorąc pod uwagę leki dotychczas oceniane w podobnych wskazaniach realna populacja może wynieść kilkuset pacjentów, wydatki dla 400 pacjentów wyniosłyby ok. 3,5 mln zł. W przeglądzie ocen zagranicznych instytucji HTA dotyczących DEX odnaleziono warunkowo pozytywną rekomendację ZIN 2016. Populację docelową określono jako pacjenci z ADHD, gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie MET okazała się klinicznie niewystarczająca.

Mając na uwadze powyższe informacje, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Atentin w określonej populacji pacjentów jak w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Atentin, dextroamphetamine, tabletki 20 mg we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930).

Produkt ten nie był dotychczas sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686).

Problem zdrowotny

Zaburzenie hiperkinetyczne z towarzyszącymi zaburzeniami zachowania (ADHD, ang. Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ICD-10 F90.1) to zespół, w którym objawami są wyraźnie nadmierna aktywność (niepokój ruchowy, wiercenie się, trudności z usiedzeniem na miejscu itd.), wyraźne zaburzenia uwagi oraz impulsywność (brak samokontroli, nieprzewidywalne zachowania, brak cierpliwości, ciągle przerywanie wypowiedzi innym osobom, trudności w strukturyzacji zabaw i zadań poznawczych). Zaburzenia hiperkinetyczne występują w ciągu pierwszych pięciu lat życia. Dzieci hiperkinetyczne często wykazują dodatkowe specyficzne opóźnienie rozwoju ruchowego i rozwoju mowy.

Główne objawy – deficyt uwagi, nadmierna aktywność i impulsywność – cechują się dużą trwałością i mogą utrzymać się do wieku dorosłego.

Rokowanie zależy w znacznej mierze od współpracy między terapeutą, dzieckiem, rodziną i szkołą. U 60% dzieci ze zdiagnozowanym zespołem hiperkinetycznym niektóre objawy utrzymują się po osiągnięciu wieku dorosłego, a ADHD stwierdza się u 4% populacji osób dorosłych. Nielezione ADHD niesie ze sobą ryzyko powikłań zdrowotnych, emocjonalnych i społecznych.

Według danych NFZ liczebność pacjentów z rozpoznaniem hiperkinetyczne zaburzenia zachowania (ICD-10: F90.1) w latach 2017-2023 wynosiła ok. 9 tys. – 12 tys., natomiast z rozpoznaniem zaburzenia hiperkinetyczne (ICD-10: F90) ok. 44 tys. – 72 tys. w skali roku z czego większość (87-97%) stanowiły dzieci, ich liczba wynosiła ok. 42 tys. – 63 tys.

Alternatywna technologia medyczna

Aktualnie refundowane są produkty lecznicze zawierające:

- metylofenidat (wskazanie refundacyjne: zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego, tj. zawierającego psychoterapię, leczenia u dzieci powyżej 6. roku życia);
- atomoksetynę (wskazanie refundacyjne: nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette'a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6. roku życia oraz u młodzieży).

Na podstawie wskazań refundacyjnych można przyjąć, że pierwszą linię refundowanego leczenia farmakologicznego stanowi metylofenidat, następnie w przypadku niepowodzenia terapii stosowana jest atomoksetyna.

Zgodnie z informacjami uprzednio przekazywanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w ramach importu docelowego we wskazaniu zespół ADHD sprowadzane są także inne leki:

- Adderall XR (mieszanina amfetaminy i dekstroamfetaminy),
- Elvanse (dimezylan lisdeksamfetaminy) – prolek dekstroamfetaminy,
- Intuniv (guanfacyna XR),
- Modafinil (modafinil),
- Strattera (atomoksetyna),
- Daytrana (metylofenidat).

Opis wnioskowanego świadczenia

Deksamfetamina jest aminą sympatykomimetyczną o ośrodkowym działaniu pobudzającym i anorektycznym. Działania obwodowe obejmują podwyższenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, oraz słabe działanie rozszerzające oskrzela i stymulujące układ oddechowy. Nie ma konkretnych

dowodów, które jasno określałyby mechanizm, w którym substancje z grupy amfetamin wywołują skutki psychiczne i behawioralne u dzieci, ani rozstrzygających dowodów dotyczących tego, w jaki sposób te skutki odnoszą się do stanu ośrodkowego układu nerwowego.

Wskazanie rejestracyjne dla produktów leczniczych zawierających prawoskrętną amfetaminę zostało określone dla produktów Dexamed, Attentin oraz Tentin o mocy 5 mg dopuszczonych do obrotu na terenie Danii, Finlandii, Irlandii, Luksemburga, Norwegii, Hiszpanii, Szwecji, Niderlandów, a także Wielkiej Brytanii w brzmieniu: część kompleksowego programu leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie metylofenidatem jest klinicznie niewystarczająca. Kompleksowy program leczenia zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne. Informacje o rejestracji produktów zawierających dekstroamfetaminę w tabletkach do podania doustnego w Stanach Zjednoczonych¹ wskazują na zbliżone brzmienie wskazań rejestracyjnych dla pacjentów z ADHD, określone jako integralna część całościowego programu leczenia, który zazwyczaj obejmuje interwencje psychologiczne, edukacyjne i społeczne w celu uzyskania efektu stabilizującego u pacjentów pediatrycznych (w wieku od 3 do 16 lat) z zespołem behawioralnym charakteryzującym się następującą grupą objawów nieodpowiednich rozwojowo: umiarkowane do ciężkiego rozproszenie uwagi, krótki czas koncentracji, nadpobudliwość, labilność emocjonalna i impulsywność. Diagnoza tego zespołu nie powinna być stawiana ostatecznie, gdy objawy te są stosunkowo świeżego pochodzenia. Nielokalizujące (miękkie) objawy neurologiczne, trudności w uczeniu się i nieprawidłowe EEG mogą, ale nie muszą występować, a rozpoznanie dysfunkcji ośrodkowego układu nerwowego może, ale nie musi być uzasadnione.

Wskazanie wnioskowane wykracza więc poza zakres wskazania rejestracyjnego ze względu na brak doprecyzowania definicji populacji docelowej.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono następujące doniesienia, raportujące wyniki z badań o różnych poziomach wiarygodności:

- przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT Elliott 2020, porównujący względne efekty różnych terapii farmakologicznych w populacji dorosłych pacjentów z ADHD;
- wieloośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne badanie Sandersleben 2021, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dekstroamfetaminy w terapii ADHD u dzieci i młodzieży;
- przegląd literaturowy Kämmerer 2024 porównujący skuteczność farmakologiczną i potencjał nadużywania podawanej doustnie deksamfetaminy i lisdeksamfetaminy (LDX).

¹ Dexedrine https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/017078s055lbl.pdf

Dexedrine Spansule https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/017078s055lbl.pdf

Dextroamphetamine Sulfate https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/040361Orig1s017lbl.pdf

Skuteczność i bezpieczeństwo

Eliott 2020

- Wyniki w odniesieniu do DEX przedstawiono jedynie dla częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych po co najmniej 12 tygodniach leczenia oraz niezależnie od czasu trwania leczenia. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy, choć wyniki wskazują na mniej korzystny profil względem placebo, wykazano RR 1,70 (90%CI: 0,31; 9,27) po 12 tyg. leczenia oraz RR 1,87 (0,42; 8,36) niezależnie od czasu trwania leczenia.
- Wyniki dla pozostałych analizowanych opcji terapeutycznych dla częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych po co najmniej 12 tygodniach leczenia:
 - Metylofenidat w doustnym systemie osmotycznym (RR 9,11; istotność statystyczna), atomoksetynę (RR 2,66; istotność statystyczna), metylofenidat o rozszerzonym uwalnianiu (RR 1,52; brak istotności) oraz przedłużonym uwalnianiu (RR 1,22; brak istotności) również charakteryzowały się wyższym ryzykiem dyskontynuacji w porównaniu do placebo.
 - Niższe ryzyko wykazano dla metylofenidatu w innych postaciach farmaceutycznych (RR 0,96; brak istotności) oraz bupropionu (RR 0,73, brak istotności).
- Należy jednoznacznie wskazać, że dyskontynuacja farmakoterapii nie jest związana z brakiem skuteczności lub skutecznością kliniczną leczenia.
- W zakresie wyników dla skuteczności klinicznej określonej na podstawie punktu końcowego raportowanego przez pacjentów wykazano istotność statystyczną dla atomoksetyny oraz metylofenidatu w doustnym systemie osmotycznym, a nie wykazano dla metylofenidatu w postaciach o przedłużonym uwalnianiu oraz bupropionu.

Sandersleben 2021

- Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie całkowitej liczby punktów w skali ADHD-RS-IV² zaobserwowano w fazie miareczkowania i utrzymywało się ono do drugiej wizyty kontrolnej. Średnia zmiana całkowitego wyniku ADHD-RS-IV od wartości wyjściowej do pierwszej wizyty kontrolnej wyniosła -11,9 (27,1 vs. 13,4, $p < 0,001$).
- Odpowiedź kliniczną, zdefiniowaną jako zmniejszenie całkowitego wyniku ADHD-RS-IV o co najmniej 30% podczas pierwszej wizyty kontrolnej, zaobserwowano u 78,1% pacjentów stosujących dekstroamfetaminę.
- Pacjenci zgłaszali średni czas początku działania wynoszący 36,2 minuty i średni czas działania wynoszący 6,5 godziny po przyjęciu pierwszej dawki rano.
- Dekstroamfetamina była dobrze tolerowana. Zaobserwowano wzrost średniego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do wartości wyjściowych.

Kämmerer 2024

- Dekstroamfetamina w dawce 40 mg i dietylopropion w dawce 200 mg wykazały istotne statystycznie zwiększone wyniki w skali LSDRQS³ w porównaniu z placebo.
- Według autorów publikacji dostępne dowody z badań farmakologicznych, farmakokinetycznych i analizy skłonności do nadużywania nie sugerują zmniejszonego potencjału doustnego nadużywania lewoskrętnej amfetaminy w porównaniu z prawoskrętną.

² Zwalidowany instrument do oceny nasilenia objawów ADHD u dzieci i młodzieży, 18-punktowa skala oparta na objawach ADHD opisanych w DSM-IV. Każdy element jest oceniany w 4-punktowej skali Likerta w zakresie od 0 (brak) do 3 (ciężki).

³ Kwestionariusz, miara skłonności do nadużywania leków.

Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioski naukowe i podstawy do wydania pozytywnej opinii przedstawione przez EMA⁴:

- Obecny [dokumentacja z 2014 r.] wniosek dotyczący produktu Dexamed (dekstroamfetamina) jako leku drugiego rzutu do stosowania w leczeniu ADHD ma charakter bibliograficzny (ugruntowane stosowanie). Nie wymaga się przedkładania przez wnioskodawców wyników badań przedklinicznych ani klinicznych.
- Istnieją pacjenci z ADHD, u których występuje odpowiedź na leczenie metylofenidatem, a brak jest odpowiedzi na leczenie dekstroamfetaminą i odwrotnie. Około 30% uczestników badań nie odpowiedziało na leczenie z zastosowaniem jednego z leków, natomiast u jedynie 4% pacjentów nie nastąpiła odpowiedź na leczenie z zastosowaniem obu leków.
- Analiza sześciu różnych badań wskazuje na średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynoszący 66% w przypadku siarczanu dekstroamfetaminy, 56% w przypadku metylofenidatu oraz 85% w przypadku stosowania obu środków pobudzających. Brak odpowiedzi na leczenie lub wystąpienie niedopuszczalnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem jednego ze środków pobudzających nie wykluczają uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie drugim środkiem.
- Stosowanie środków pobudzających, w tym dekstroamfetaminy, wiąże się z możliwością niewłaściwego lub nielegalnego stosowania leku, jak również uzależnienia.
- Brak jest dowodów klinicznych potwierdzających, że długotrwałe leczenie wiąże się z jakimkolwiek niekorzystnym wpływem na rozwój neuropoznawczy. Należy jednak zauważyć, że uzyskane w praktyce klinicznej dane uzasadniające to stwierdzenie są skąpe. Zidentyfikowane ryzyko wystąpienia kardiomiopatii wiąże się głównie z przewlekłym stosowaniem leku, zwłaszcza w przypadku przyjmowania wysokich dawek. Grupa ekspertów stwierdziła, że takie ryzyko istnieje, jednak uznała je za rzadko występujące.
- Komitet stwierdził, że mechanizm działania deksamfetaminy różni się od mechanizmu działania metylofenidatu oraz że dostępne dane potwierdzają skuteczność deksamfetaminy w leczeniu ADHD.

Ograniczenia

- Uwzględniając dane przedstawione w raporcie analitycznym oraz dane dostępne w domenie publicznej Europejskiej Agencji Leków należy wskazać, że skuteczność leczenia pacjentów z ADHD została potwierdzona w oparciu o badania z niższego poziomu wiarygodności.
- Brak bezpośrednich badań porównawczych dla różnych strategii terapeutycznych (porównanie stosowania dekstroamfetaminy względem refundowanej również jako leczenie drugiego/kolejnego wyboru atomoksetyny).
- Dostępne dane dla populacji pacjentów dorosłych (Eliott 2020) nie pozwalają na wnioskowanie względem skuteczności dekstroamfetaminy, ponieważ metaanaliza dotyczyła wyłącznie punktu związanego z kwestią bezpieczeństwa.
- 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.

⁴ https://www.ema.europa.eu/pl/documents/referral/dexamed-and-associated-names-article-294-referral-annex-ii_pl.pdf

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł/QALY (3 x 72 547 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Roczne koszty stosowania dekstroamfetaminy w produkcie Atenttin 20 mg sprowadzanego z zagranicy wyniosłyby około 9 tys. zł u jednego pacjenta.

Roczne koszty ewentualnej refundacji mieszanki amfetaminy i dekstroamfetaminy w produkcie Adderal XR wynoszą około 11 tys. zł⁵.

Roczne koszty refundacji finansowanej atomoksetyny wynoszą ok. 400 zł, a metylofenidatu ok. 250 zł.

Dodatkowo w ramach uzupełnienia informacji o ocenie ekonomicznej technologii przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie analiz ekonomicznych. W rezultacie nie odnaleziono wyników modelowania ekonomicznego właściwego dla ocenianego problemu decyzyjnego. W niektórych doniesieniach wskazywano na podjęcie próby modelowania, jednak ze względu na brak właściwych danych wejściowych ostatecznie odstępowano od podjęcia analizy. Wyniki analizy najbardziej zbliżonej względem ocenianego problemu jest praca Australijska Donnelly 2004⁶. Wówczas analiza obejmowała australijski sektor ochrony zdrowia w 2000 r., dla możliwych interwencji wśród dzieci między 4. a 17. rokiem życia, którzy szukali pomocy w związku z problemami emocjonalnymi lub behawioralnymi, ale nie otrzymywali uprzednio leków pobudzających. Wzięto pod uwagę dekstroamfetaminę i metylofenidat. Z oszacowań wynika, że dekstroamfetamina jest droższa z perspektywy płatnika publicznego, tańsza z perspektywy pacjenta.

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/079/REK/2024%2009%2019%20BP.410.97.2024.MZ_Adderall%20XR_BIP.pdf

⁶ Donnelly M, Haby MM, Carter R, Andrews G, Vos T. Cost-effectiveness of dexamphetamine and methylphenidate for the treatment of childhood attention deficit hyperactivity disorder. Aust N Z J Psychiatry. 2004 Aug;38(8):592-601. doi: 10.1080/j.1440-1614.2004.01422.x. PMID: 15298581.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Biorąc pod uwagę wskazanie zgodnie z treścią zlecenia przedstawiono wyniki dla wariantu uwzględniającego liczebność populacji obliczonej na podstawie danych epidemiologicznych.

Populację oszacowano na podstawie liczby pacjentów z rozpoznaniem F90.0 – Zaburzenie aktywności i uwagi. W oparciu o bazę danych SWIAD z lat 2019-2023 określono prognozowaną wielkość populacji w 2024 r. oraz wpływ finansowania leku we wnioskowanym trybie na budżet płatnika publicznego.

Koszt refundacji przy populacji obejmującej wszystkich pacjentów z rozpoznaniem F90.0 (29 735 pacjentów) wynosi prawie 258 mln zł na rok.

Realna populacja może wynieść kilkaset pacjentów⁷, pogładowe wydatki dla 400 pacjentów wyniosłyby ok. 3,5 mln zł.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do liczby pacjentów, dla których lek Atenttin będzie refundowany w ramach importu docelowego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

⁷ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/039/REK/rp_34_2019_elvanse.pdf

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 dokumentów, w których opisano możliwe do zastosowania sposoby leczenia ADHD (PTP 2024, CBT 2023, CBH 2024, RCPsych 2023, AADPA 2022 oraz CADDRA 2020).

Według polskich wytycznych PTP 2024 oraz CBT 2023 leczenie farmakologiczne może być zastosowane dopiero jako II poziom terapii, w przypadku gdy zarówno wsparcie informacyjne oraz 12 tyg. leczenie psychologiczne nie przynosi poprawy lub odnotowano ciężkie nasilenie choroby lub pacjent/opiekun prawny odmawia podjęcia takiego leczenia lub istnieje trudność w dostępie. Wskazuje się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego dzieci/młodzieży z ADHD od włączenia leku psychostymulującego lub atomoksetyny. Wśród psychostymulantów wymieniono metylofenidat i pochodne amfetaminy, w tym dekstroamfetaminę.

W wytycznych CBH 2024 wskazano, że krótko działająca amfetamina/dekstroamfetamina i dekstroamfetamina są zatwierdzone przez FDA do leczenia ADHD u dzieci w wieku od trzech lat, natomiast AAP nie zaleca amfetaminy i pochodnych jako leczenia pierwszego wyboru.

W wytycznych RCPsych 2023 wskazano, że dekstroamfetaminę można stosować jako alternatywę dla lisdeksamfetaminy w leczeniu dorosłych pacjentów z ADHD. Wskazano, że dekstroamfetamina może być stosowana w drugiej linii leczenia u pacjentów z dobrą odpowiedzią na lisdeksamfetaminę, którzy nie tolerują działań niepożądanych wynikających z jej stosowania (takich jak bezsenność).

W AADPA 2022 wskazano dekstroamfetaminę jako jedną z substancji, które powinny być proponowane jako leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu, gdy objawy ADHD powodują znaczne upośledzenie, u dzieci i młodzieży (w wieku od 5 do 17 lat) a także u osób dorosłych (w wieku od 18 lat i powyżej).

W dokumencie CADDRA 2020 nie przedstawiono bezpośrednich zaleceń do stosowania dekstroamfetaminy, natomiast wskazano długodziałające psychostymulanty, w tym substancje z grupy amfetamin, jako leczenie pierwszej linii.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono dokumentów dla produktu leczniczego Attentin.

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkową (ZIN 2016) dla produktu leczniczego Amfexa zawierającego siarczan dekstroamfetaminy w tabletkach o mocy 5 mg. W dokumencie wskazuje się stosowanie dekstroamfetaminy w drugiej linii leczenia ADHD. Jako warunki wprowadzenia technologii

do refundacji zawarto ograniczenie populacji docelowej do pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie metylofenidatem okazała się klinicznie niewystarczająca.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 26 września 2024 r. (PLD.45340.2033.2024.1.KB) w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację:

- *Attentin*, dextroamphetamine, tabletki 20 mg,

we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), na podstawie art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 5/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego *Attentin* (dextroamphetamine) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego *Attentin* (dextroamphetamine) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).
2. Raport nr OT.4211.33.2024, *Attentin* (dextroamphetamine) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 2 stycznia 2025 r.