



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Attentin (dextroamphetamine)
we wskazaniu:
zespół nadpobudliwości psychoruchowej
z deficytem uwagi (ADHD)**
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.33.2024

Data ukończenia: 2 stycznia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902 z późn. zm.) 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 (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a 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.)

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

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 z późn. zm) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) 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 (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a 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.).

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

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

Wykaz skrótów

ADHD	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. attention deficit hyperactivity disorder)
ADE	Działania niepożądane leków (ang. adverse drug reactions)
PTP	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne
CBH	Community Behavioral Health
AOTMiT/Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CBT	Grupa Centrum CBT
RCPsych	Royal College of Psychiatrists
AADPA	Australian ADHD Professionals Association
CADDRA	Canadian ADHD Resource Alliance
EBR	zalecenie oparte na dowodach (ang. evidence-based recommendation)
CCR	zalecenie oparte na konsensusie klinicystów (ang. clinical consensus recommendation)
CPP	zalecenie oparte na praktyce klinicznej (ang. clinical practice point)
AAP	American Academy of Pediatrics
ATX	atomoksetyna
LDX	lisdeksamfetamina
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
r.ż.	roku życia
NHG	National Healthcare Group
DEX	Dekstroamfetamina (deksamfetamina)
MPH	metylofenidat
EMA	European Medicines Agency
FDA	Federalna Agencja Leków
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	International Classification of Diseases
IS	Istotność statystyczna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
XR	przedłużone uwalnianie (ang. Extended Release)
IR	natychmiastowe uwalnianie (ang. immediate release)
ER	przedłużone uwalnianie (ang. extended release)
SR	Wolne uwalnianiu (ang. slow release)
RCT	Badanie randomizowane
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.)
WHO	World Health Organization

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	9
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	11
4.1. Technologia oceniana – opis	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	13
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	26
8. Alternatywne technologie medyczne	28
9. Wskazanie dowodów naukowych	29
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	29
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego	30
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 35	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	35
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	35
11. Kluczowe informacje i wnioski	36
12. Źródła	41
13. Załączniki	42
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	42

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	26.09.2024
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.2033.2024.1.KB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

produkt leczniczy: Attenin, dextroamphetamine, tabletki 20 mg, we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), sprowadzane z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

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

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

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

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

Analizowane technologie medyczne:

- Attenin, dextroamphetamine, tabletki 20 mg,

Do finansowania we wskazaniu:

- zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.09.2024 r., znak PLD.45340.2033.2024.1.KB (data wpływu do AOTMiT: 26.09.2024 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Attenin, dextroamphetamine, tabletki 20 mg;

we wskazaniu:

- zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD),

sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

Należy zwrócić uwagę, iż wskazanie zarejestrowane przedstawione w dokumencie SmPC brzmi:

- „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”.

W związku z powyższym wnioskowane wskazanie dla części populacji stanowi wskazanie off-label.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

ADHD charakteryzuje się trwałymi (przynajmniej 6 mies.) wzorami zaburzeń uwagi bądź też nadruchliwości-impulsywności mającymi bezpośredni negatywny wpływ na funkcjonowanie edukacyjne, zawodowe lub społeczne. Znaczące objawy nieuwagi bądź też nadruchliwości-impulsywności są obecne przed 12 r.ż. typowo we wczesnym lub środkowym dzieciństwie, chociaż u niektórych pacjentów mogą później osiągnąć znaczenie kliniczne. Nasilenie nieuwagi i nadruchliwości-impulsywności przekracza granice normalnej zmienności typowej dla danego wieku i poziomu rozwoju. Nieuwaga odnosi się do: znaczących trudności w utrzymaniu uwagi na zadaniach, które nie dostarczają wysokiego poziomu stymulacji ani nie są związane z częstymi nagrodami, rozpraszalności i problemów z organizacją. Nadruchliwość odnosi się nadmiernej aktywności ruchowej oraz trudności w pozostawaniu w spokoju, najbardziej wyraźnych w ustrukturyzowanych sytuacjach wymagających samokontroli zachowania. Impulsywność to skłonność do działania bezpośrednio w odpowiedzi na bodziec bez odroczenia lub uwzględnienia zagrożeń i konsekwencji. Nasilenie i specyficzne objawy nieuwagi i nadruchliwości-impulsywności różnią się między poszczególnymi osobami i zmieniają się w czasie rozwoju. Aby postawić diagnozę objawy nieuwagi i nadruchliwości-impulsywności, muszą być obecne w różnych sytuacjach lub środowiskach (np. dom, szkoła, praca, kontakty towarzyskie), zmiennie w zależności od ustrukturyzowania i wymogów środowiska. Objawów nie da się lepiej wyjaśnić innym zaburzeniem psychicznym lub neurorozwojowym i nie są następstwem stosowania substancji lub leków.

Źródło: CBT 2023

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych:

- F90.0 – Zaburzenie aktywności i uwagi.

Źródło: <http://jgp.uhc.com.pl/doc/96.5/icd10/F90.0.html> [dostęp: 26.12.2024 r.]

Etiopatogeneza

ADHD jest zaburzeniem neurorozwojowym, co oznacza, że u jego podłoża leżą nieprawidłowości w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego. Stwierdzono, że u dzieci cierpiących na to zaburzenie poszczególne struktury mózgu rozwijają się w nierównomiernym tempie.

Istnieje wiele niedziedzicznych czynników, które same w sobie nie wywołują ADHD, ale mogą wpływać na nasilenie objawów. Zaliczamy do nich m.in.:

- obciążenie okołoporodowe;
- urazy głowy;
- zaniedbania środowiskowe (np. gdy opiekunowie nie pilnują, czy dziecko radzi sobie w szkole);
- nieprawidłową dietę (żywność wysokoprzetworzona, z dużą ilością węglowodanów prostych, konserwantów i barwników sztucznych);
- zatrucia metalami ciężkimi.

Epidemiologia

Zgodnie z danymi IHME, w Polsce w roku 2019, zaburzenia hiperaktywności (w tym także zaburzenia koncentracji uwagi) występowały z częstotliwością 787,55/100 tys. Należy także zauważyć, że zaburzenia te dużo częściej występują w przypadku mężczyzn (1169,78/100 tys.) niż wśród kobiet (428,78/100 tys.). W odniesieniu do chorobowości z kolei, wyniosła ona 31,79/100 tys. Pierwsze przypadki obserwowane są już wśród dzieci między 1 a 4 r.ż. (257,62/100 tys.). W kolejnych grupach wiekowych częstość występowania zaburzeń hiperaktywności gwałtownie wzrasta, aż do osiągnięcia maksymalnej wartości wśród dzieci w wieku 10-14 lat (2 868,18/100 tys.). Począwszy od tej grupy wiekowej, częstość występowania nadpobudliwości gwałtownie spada, co sugeruje, że problem ten jest charakterystyczny dla osób poniżej 18 r.ż. Zgodnie z danymi opublikowanymi w ramach bazy BASIW, w roku 2022 w systemie opieki z psychiatrycznej dla dzieci i młodzieży przebywało ok. 22,94 tys. pacjentów, poniżej 18 r.ż., z zaburzeniami hiperkinetycznymi.

Źródło: Raport AOTMiT nr 4211.6.2023

Obraz kliniczny

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

Liczne objawy nieuwagi są trwałe i wystarczająco poważne, by mieć negatywny wpływ na funkcjonowanie edukacyjne, zawodowe lub społeczne. Objawy należą typowo do następujących klasterów:

- Trudności w utrzymaniu uwagi na zadaniach, które nie dostarczają wysokiego poziomu stymulacji ani nagród lub wymagają stałego wysiłku umysłowego; brak przywiązywania uwagi do szczegółów, popełnianie błędów z nieuwagi podczas nauki lub pracy, niekończenie zadań.
- Łatwe rozpraszenie przez bodźce zewnętrzne lub myśli niezwiązane z aktualnym zadaniem; często niesłuchanie, gdy się zwraca bezpośrednio; częste sprawianie wrażenia zadumanego lub nieobecnego myślami.
- Gubienie rzeczy; zapominanie podczas codziennych aktywności; problemy z pamiętaniem o wypełnianiu codziennych zadań; problemy z planowaniem, organizowaniem i zarządzaniem odrabianiem lekcji, zadań i innych aktywności.

Nieuwaga może być niezauważalna, gdy osoba jest zaangażowana w aktywności dostarczające intensywnej stymulacji i częstych nagród.

Liczne objawy nadruchości–impulsywności nieuwagi są trwałe i wystarczająco poważne, by mieć negatywny wpływ na funkcjonowanie edukacyjne, zawodowe lub społeczne. Najbardziej są widoczne w ustrukturyzowanych sytuacjach wymagających samokontroli zachowania. Objawy należą typowo do następujących klasterów:

- Nadmierna aktywność ruchowa; opuszcza miejsce, gdy oczekuje się spokojnego siedzenia; biega w koło; ma trudność z siedzeniem spokojnie bez wiercenia się (młodsze dzieci); uczucie wewnętrznego niepokoju, dyskomfort, gdy trzeba być cicho lub siedzieć spokojnie (adolescenci i dorośli).
- Problemy w zrobieniu czegoś cicho; mówienie za dużo.
- Wyrwanie się z odpowiedzią w szkole, komentarzami w pracy, problemy w czekaniu na swoją kolej w rozmowie, grach, aktywnościach; przerywanie lub wtrącanie się rozmowy lub gry innych.
- Skłonności do działania natychmiast w odpowiedzi na bodziec bez odroczenia lub uwzględnienia zagrożeń i konsekwencji (np. angażowanie się w aktywności zagrażające urazem fizycznym, impulsywne podejmowanie decyzji, brawurowa jazda).

Objawy ADHD często znacznie ograniczają osiągnięcia edukacyjne. Schorzenie współwystępuje z innymi zaburzeniami neurorozwojowymi, w tym rozwojowymi zaburzeniami mowy lub języka oraz tikami. U ponad dwóch trzecich populacji dzieci z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej stwierdza się występowanie objawów innych zaburzeń. Od ok. 42% do nawet 90% osób spełnia kryteria opozycyjno-buntowniczych zaburzeń zachowania lub zaburzeń zachowania, a od 13% do 51% przejawia zaburzenia internalizacyjne. Innymi zaburzeniami, często współwystępującymi z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej, są specyficzne zaburzenia umiejętności szkolnych (dysleksja 25–40%; dyskalkulia 10–60%) oraz problemy ze snem (25–50%).

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

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

Źródło: CBT 2023; Raport AOTMiT nr 4211.6.2023

Leczenie

Proces leczenia ADHD jest zorientowany na realizacji działań psychoedukacyjnych, edukacji behawioralnej oraz leczeniu farmakologicznym. Niekiedy jednak działania edukacyjne i behawioralne mogą okazać się nieefektywne. W efekcie dopuszcza się także realizację interwencji uzupełniających:

- psychoterapii indywidualnej;
- terapii rodzinnej;
- treningów umiejętności społecznych, treningów radzenia sobie ze złością i agresją;
- ćwiczeń i treningów skierowanych na specyficzne trudności z opanowywaniem umiejętności szkolnych, zaburzenia koordynacji ruchowej, zaburzenia koncentracji (np. integracja sensoryczna).

W kontekście leczenia farmakologicznego, jest ono skoncentrowane na leczeniu objawowym. Lekiem pierwszego wyboru jest metylofenidat, należący do grupy tzw. leków psychostymulujących. Dodatkowo, na polskim rynku dostępna jest także atomoksetyna. Wyniki badań wykazują również pewną skuteczność niektórych leków przeciwdepresyjnych, choć nie zostały zarejestrowane w omawianym zakresie.

Źródło: Raport AOTMiT nr OT.422.1.16.2024

3.2. Liczebność populacji

Liczebność na podstawie danych epidemiologicznych

Na podstawie danych z bazy SWIAD z lat 2019-2023, oszacowano liczbę pacjentów z rozpoznaniem F90.0 – Zaburzenie aktywności i uwagi, w 2024 r. Populacja oszacowana na tej podstawie może wynosić 29 735 pacjentów rocznie.

Liczebność populacji wskazana w zleceniu MZ

Dla produktu leczniczego Attentin w przedmiotowym wskazaniu nie wydano dotychczas zgody na refundację.

Opinie ekspertów klinicznych

W celu uzyskania m.in. informacji dotyczących liczebności populacji docelowej Agencja, w ramach niniejszego raportu, zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji w ocenianym wskazaniu. Otrzymano 2 opinie: dr n. med. Aleksandry Lewandowskiej - Konsultant Krajowej w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży; dr n. med. Lidii Popek - Konsultant Wojewódzkiej w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży.

Tabela 1. Liczebność populacji wg stanowisk eksperckich

Pytanie	dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowa w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży	dr n. med. Lidia Popek Konsultant Wojewódzka w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży
Proszę oszacować liczbę osób w Polsce ze wskazaniem podanym na początku formularza i liczbę nowych przypadków danego wskazania w ciągu roku. Następnie proszę określić przybliżoną liczbę lub odsetek osób z danym wskazaniem, u których technologie wskazane na początku formularza byłyby stosowane. Proszę podać źródła lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym.	<i>Nie opiniowałam do tej pory wniosków dot. produktu leczniczego Attentin, Dextroamphetamine, tabletki 20 mg w ramach importu docelowego. Trudno zatem oszacować odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją w ramach importu docelowego (szacunek własny)</i>	<i>Nie znalazłam informacji na temat liczby pacjentów, których należy leczyć dextroamfetaminą. Na podstawie badania EZOP II określono rozpowszechnienie w populacji polskich dzieci i młodzieży na poziomie 2%. Metaanaliza Guilherme'a Polańczyka wykazywała, że częstość występowania ADHD/HD na całym świecie wynosi 5,29%. Wiadomo, że około 20% dzieci otrzymuje pomoc, z tego ok 6% adekwatną specjalistyczną. Pozwoli to na przewidywanie populacji dzieci leczonych w tej grupie dextroamfetaminą.</i>
Proszę podać wszystkie wskazania, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanych technologii medycznych. Dla wskazania wymienionego na początku formularza proszę oszacować dla populacji w Polsce: chorobowość, zapadalność. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z braku	<i>W odniesieniu do Klasyfikacji ICD-10 mówiąc o ADHD powinniśmy brać pod uwagę grupę zaburzeń hiperkinetycznych F90, F90.0, F90.1, F90.8, F90.9</i> <i>Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) - 86,6tys w grupie wiekowej 7-17 lat</i> <i>Dane na podstawie: Raport z badań „Kompleksowe badanie zdrowia psychicznego</i>	<i>Wg badania EZOP II liczebność populacji z ADHD mierzona w ciągu ostatnich 6 miesięcy dotyczyła 40,0 tys. dzieci w wieku 7-11 lat, w tym sześciokrotnie częściej chłopcy niż dziewczynki. W przypadku młodzieży ADHD występowało u 46,6 tys. osób w wieku 12-17 lat, w tym prawie trzykrotnie częściej u chłopców. Źródło: Kondycja Psychiczna Mieszkańców Polski-EZOP II, red. Moskalewicz J., Wciórka J. IPIŃ – Warszawa 2021.</i>

Pytanie	dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowa w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży	dr n. med. Lidia Popek Konsultant Wojewódzka w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży
dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym.	<i>społeczeństwa i jego uwarunkowań – EZOP II IPiN 2021</i> <i>Obecnie to są najbardziej aktualne dane dotyczące naszego kraju.</i> <i>Mając na uwadze, że najbardziej aktualne dane (badania ERZOP II) wskazują na rozpowszechnienie ADHD u dzieci i młodzieży na 2%, to liczba nowych zachorowań w ciągu roku będzie wynosiła w tej grupie wiekowej 7-17 lat na poziomie ok 20 tys (szacunek własny)</i>	

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt leczniczy Attenin nie znajduje się w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Attenin

Nazwa leku	Attenin (dextroamphetamine)
Podmiot odpowiedzialny	MEDICE ARZNEIMITTEL PÜTTER GMBH & CO. KG
Postać i droga podania	Tabletka 20 mg, podanie doustne
Klasyfikacja	kod ATC: N06BA02; Leki psychoanaleptyczne; leki psychostymulujące, leki stosowane w ADHD i nootropowe; leki sympatykomimetyczne o działaniu ośrodkowym
Wskazanie	<i>Wnioskowane</i> Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) <i>Odnalezione w dokumencie SmPC*</i> „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”
Dawkowanie	Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 5 mg raz lub dwa razy na dobę (np. podczas śniadania i lunchu), zwiększana w razie potrzeby co tydzień o 5 mg w dawce dobowej w zależności od tolerancji i obserwowanego stopnia skuteczności. Maksymalna dawka dobową u dzieci i młodzieży wynosi zazwyczaj 20 mg,
Przeciwwskazania i środki ostrożności	<u>Przeciwwskazania:</u> <ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą Nadwrażliwość na aminy sympatykomimetyczne Jaskra Guz chromochłonny Objawowa choroba układu sercowo-naczyniowego, strukturalne nieprawidłowości serca i/lub umiarkowane/ciężkie nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, choroba okluzyjna tętnic, dławica piersiowa, istotne hemodynamicznie wrodzone choroby serca, kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, potencjalnie zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca i kanałopatie (zaburzenia spowodowane dysfunkcją kanałów jonowych). Zaawansowana miażdżycza tętnic Jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (MAOI) lub w ciągu 14 dni od zakończenia leczenia MAOI Nadczynność tarczycy lub tyreotoksykoza Ciężka depresja, jadłowstręt psychiczny/zaburzenia łaknienia, myśli samobójcze, nadpobudliwość psychoruchowa, objawy psychotyczne, ciężkie i epizodyczne (typu I) zaburzenia afektywne dwubiegunowe (które nie są dobrze kontrolowane), schizofrenia, psychopatyczne/zaburzenia osobowości typu borderline. Zespół Gilles'a de la Tourette'a lub podobne dystonie Zaburzenia naczyniowo-mózgowe (tętniak mózgu, nieprawidłowości naczyniowe, w tym zapalenie naczyń lub udar) Porfiria Nadużywanie narkotyków lub alkoholu w wywiadzie <p>Leczenie deksamfetaminą nie powinno i nie musi być bezterminowe. Leczenie deksamfetaminą jest zwykle przerywane w okresie dojrzewania lub po jego zakończeniu. Pacjenci leczeni długotrwale (tj. ponad 12 miesięcy) muszą być uważnie monitorowani pod kątem stanu układu sercowo-naczyniowego, wzrostu, apetytu i rozwoju (de novo) lub pogorszenia istniejących wcześniej zaburzeń psychicznych.</p>
Mechanizm działania	Deksamfetamina jest aminą sympatykomimetyczną o ośrodkowym działaniu pobudzającym i anorektycznym. Działania obwodowe obejmują podwyższenie skurczowego 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.
* https://docetp.mpa.se/LMF/Attenin%2010%20mg%2C%2020%20mg%20tablet%20ENG%20SmPC_09001bee807a3d22.pdf	

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Lek Attentin, zawierający substancję czynną dekstroamfetaminę, w postaci tabletek 20 mg, nie był oceniany przez Agencję.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano 2 opinie od ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Stanowiska ekspertów klinicznych

Pytanie	dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowa w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży	dr n. med. Lidia Popek Konsultant Wojewódzka w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży
<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p>Aktualnie ze względu na brak dostępności rekomendowanych opcji terapeutycznych w leczeniu ADHD, w tym dextroamphetamine w sytuacji, kiedy inne leki I linii a następnie II i III są nieskuteczne lub kiedy występują objawy niepożądane w wyniku w/w stosowanych technologii, specjaliści podejmują decyzję o włączeniu preparatów dostępnych na rynku o nieudowodnionej skuteczności w leczeniu ADHD, m.in. neuroleptyków czy leków z grupy SSRI a także preparatu klonidyny, która jest wymieniana w leczeniu ADHD, ale w Polsce nie jest zarejestrowana do leczenia ADHD. A należy pamiętać, że nielezione ADHD bądź leczone niezgodnie z obowiązującymi standardami/rekomendacjami niesie ze sobą duże ryzyko powikłań zdrowotnych, emocjonalnych i społecznych. Wśród nich należy m.in. wymienić: urazy (w wyniku nieprzemysłanych działań, bójek, wypadków), uzależnienia (papierosy, alkohol, narkotyki), skłonność do objadania się skutkująca otyłością, zaburzenia snu, zaburzenia depresyjne i lękowe, większe ryzyko podejmowania działań autoagresywnych i prób samobójczych.</p>	<p>Badania pokazują, że Attentin jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją długoterminowego leczenia dla pacjentów z ADHD u dzieci z klinicznie niewystarczającą odpowiedzią na leczenie metylofenidatem (MPH). Wyniki badań, wykazały, że niektóre osoby reagują preferencyjnie na MPH, podczas gdy inne reagują preferencyjnie na dextroamfetaminę (DEX). Dlatego u pacjentów z ADHD, którzy nie reagują lub nie tolerują MPH, należy spróbować leczenia DEX.</p> <p>Finansowanie ze środków publicznych umożliwi takie postępowanie</p>
<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p>-</p>	<p>Powinno być finansowane jak wyżej</p>
<p>Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych we wskazaniu podanym na początku formularza.</p>	<p>Analogicznie jak w pkt. 1a</p>	<p>Zalecane leczenie pierwszego rzutu u dzieci i młodzieży z ADHD obejmuje farmakoterapię stymulantami, takimi jak metylofenidat i amfetamina. Stymulanty są bardzo skuteczne w zmniejszaniu objawów ADHD u dzieci w wieku szkolnym i młodzieży. Jednak wskaźniki odpowiedzi na metylofenidat w porównaniu z amfetaminą są idiosynkratyczne, przy czym 40% pacjentów reaguje na którykolwiek z leków, a 40% reaguje tylko na jeden z nich. W związku z tym istnieje potrzeba zapewnienia pacjentom z ADHD dodatkowych opcji leczenia, w tym różnych postaci każdego z tych leków.</p> <p>Jest to bardziej ważne, że nie podjęcie działań terapeutycznych prowadzi do narastania objawów ADHD oraz dołączania się powikłań również wpływających na odległe rokowanie co do stanu zdrowia psychicznego (włącznie z zachowaniami samobójczymi), kariery edukacyjnej i zawodowej, ryzyka używania środków psychoaktywnych i zachowań nieakceptowanych społecznie.</p>

Pytanie	dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowa w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży	dr n. med. Lidia Popek Konsultant Wojewódzka w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży
<p>Proszę wskazać na podstawie jakich czynników dobiera się jedną z wnioskowanych technologii medycznych u chorych pacjentów, która z technologii powinna być stosowana jako technologia pierwszego wyboru?</p>	<p><i>W wytycznych NICE 2018 aktualizacja 2019, 2020 (Wielka Brytania W terapii ADHD należy stosować złożone podejście łączące terapię nefarmakologiczną – wsparcie psychologiczne (terapia behawioralna, kognitywna, pomoc w szkole, wsparcie dla opiekunów), dietę, ćwiczenia fizyczne – z terapią farmakologiczną. Wszystkie propozycje należy konsultować z pacjentem oraz opiekunami (w przypadku nieletnich).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Dzieciom poniżej 5. roku życia (rż) nie należy przepisywać leków.</i> • <i>Dzieciom powyżej 5. rż należy przepisywać leki tylko jeśli leczenie nefarmakologiczne nie przynosi poprawy.</i> • <i>Dorostym należy przepisywać leki jeśli leczenie nefarmakologiczne nie przynosi poprawy.</i> • <i>Leki powinny być przepisywane jedynie przez lekarzy, po potwierdzeniu diagnozy i stwierdzeniu nieskuteczności terapii nefarmakologicznej, z uwzględnieniem dotychczasowej historii medycznej i bieżącego stanu zdrowia.</i> • <i>Dzieciom powyżej 5. rż należy zaproponować metylofenidat jako leczenie pierwszej linii, jeśli nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi można w zamian wprowadzić lisdeksamfetaminę lub dekstroamfetaminę.</i> • <i>Dzieciom powyżej 5. rż należy zaproponować atomoksetynę lub guanfacynę, jeśli nie tolerują lub nie odpowiadają na metylofenidat i lisdeksamfetaminę.</i> <p><i>Standardy i rekomendacje dotyczące leczenia ADHD w Polsce (Standardy i rekomendacje merytoryczne dla ośrodków II i III poziomu referencyjnego Centrum Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży/Poradnia Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży/Oddziały Dienne Psychiatryczne dla Dzieci i Młodzieży oraz Ośrodki Wysokospecjalistycznej Całodobowej Opieki Psychiatrycznej/Izby Przyjęć Redakcja: Anita Bryńska, Tomasz Wolańczyk, Agnieszka Słopeń Warszawa 2023)</i></p> <p><i>W przypadku dzieci w wieku od 3 do 6 lat najskuteczniejsze są oddziaływania o charakterze treningów rodzicielskich ukierunkowanych na objawy ADHD, indywidualne lub grupowe, których celem jest wprowadzenie modyfikacji środowiskowych i behawioralnych.</i></p> <p><i>U dzieci/młodszych adolescentów w wieku 6–12 lat zaleca się oddziaływania o charakterze treningów rodzicielskich w połączeniu z interwencjami na terenie szkoły (modyfikacje środowiskowe i behawioralne w klasie), treningiem umiejętności społecznych, treningiem rozwiązywania problemów. W przypadku nastolatków w wieku 12–18 lat wprowadza się modyfikacje środowiskowe i behawioralne w domu oraz szkole z czynnym zaangażowaniem samego nastolatka, jak również terapię indywidualną bądź grupową w zależności od problemów współwystępujących. Podstawowe zalecenia związane z prowadzeniem leczenia farmakologicznego dzieci/adolescentów z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej obejmują: (a) prowadzenie leczenia tak długo, jak jest ono potrzebne, (b) wprowadzenie wakacji lekowych w celu oceny wskazań do dalszego leczenia, (c) monitorowanie działań niepożądanych, zgodnie z zaleceniami dla danego leku. Zasady prowadzenia leczenia farmakologicznego (w tym możliwe skutki uboczne, konieczność przyjmowania</i></p>	<p><i>Leczenie farmakologiczne rozpoczyna się, gdy:</i></p> <p><i>Inne proponowane metody terapeutyczne są nieskuteczne lub niemożliwe do przeprowadzenia</i></p> <p><i>Utrzymują się nasilone objawy, wpływające na funkcjonowanie dziecka zarówno w środowisku domowym, szkolnym, rówieśniczym, co zaburza rozwój intelektualny, emocjonalny i społeczny dziecka, i jest przyczyną jego cierpienia</i></p> <p><i>Leczenie prowadzi się tak długo, jak to jest potrzebne.</i></p> <p><i>Leki pierwszego rzutu to leki psychostymulujące, do których należy metylofenidat i amfetamina (deksamfetamina i lysdeksamfetamina)</i></p> <p><i>Skuteczność sięga 70-80%</i></p> <p><i>Jak wyżej podałam ok 40% dzieci odpowiada na oba leki, a ok 40% tylko na jeden z nich</i></p>

Pytanie	dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowa w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży	dr n. med. Lidia Popek Konsultant Wojewódzka w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży
	<p>leku zgodnie z zaleceniami, opóźnienie wystąpienia odpowiedzi terapeutycznej, czas trwania leczenia) i jego monitorowania należy omówić z dzieckiem/adolescentem oraz jego rodzicami/opiekunami i odnotować w historii choroby.</p> <p>Zalecane jest rozpoczynanie leczenia farmakologicznego dzieci/adolescentów z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej od włączenia leku psychostymulującego lub atomoksetyny. W przypadku braku skuteczności najwyższej dopuszczalnej lub tolerowanej dawki przez co najmniej 6 tygodni należy dokonać zmiany na inny lek podstawowy (inny psychostymulujący lub atomoksetynę, jeśli nie była stosowana), w następnej kolejności na leki niestymulujące, inne niż atomoksetyna.</p>	
<p>Proszę wymienić technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza. Przy każdej podanej technologii proszę określić przybliżony odsetek pacjentów (leczonych we wskazaniu określonym na początku formularza), u których stosowana jest dana technologia. Jeżeli jedną z opcji postępowania w rozpatrywanym wskazaniu jest brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., również proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.</p>	<p>Metylofenidat -nie mam takich danych. W mojej opinii oszacować liczbę pacjentów stosujących metylofenidat można by było na podstawie danych z Centrali NFZ określających liczbę pacjentów z rozpoznaniem ADHD, którym wypisywany jest metylofenidat</p> <p>Atomoksetyna -nie mam takich danych. W mojej opinii oszacować liczbę pacjentów stosujących metylofenidat można by było na podstawie danych z Centrali NFZ określających liczbę pacjentów z rozpoznaniem ADHD, którym wypisywana jest atomoksetyna</p> <p>Guanfacyna - średnio w każdym roku liczba wniosków, które opiniowałam o refundację produktu leczniczego w ramach importu docelowego guanfacyny, we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) wynosiła 10</p> <p>Lisdexamfetamini dimesilas - średnio w roku liczba wniosków, które opiniowałam o refundację produktu leczniczego w ramach importu docelowego Elvanse, Lisdexamfetamini dimesilas, kapsułki twarde, 30 mg, we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) w ciągu roku 2024 wynosiła 8</p>	<p>Nie dysponuję informacjami na ten temat</p>
<p>Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wskazaniu</p>	<p>Metylofenidat, Lisdexamfetamini dimesilas</p>	<p>Refundacja leku Attentin, Dextroamphetamine, tabletki 20 mg, nie zastąpi innych metod leczenia, a jedynie umożliwi poszerzenie możliwości leczenia ADHD, co jak wynika z załączonego piśmiennictwa jest uzasadnione.</p>

Pytanie	dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowa w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży	dr n. med. Lidia Popek Konsultant Wojewódzka w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży
określonym na początku formularza (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja, itp., jeśli dotyczy).		
Proszę określić najtańszą technologię stosowaną w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza.	Metylofenidat	Nie potrafię oszacować jaki typ leczenia jest najtańszy
Proszę podać technologię uważaną za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza. Proszę podać krótkie uzasadnienie i odpowiednie referencje bibliograficzne	<p>Metylofenidat.</p> <p>Metaanaliza sieciowa, w której oceniono porównawczą skuteczność i tolerancję doustnych leków na ADHD, potwierdza MPH u dzieci i młodzieży oraz amfetaminę u dorosłych, jako leki pierwszego wyboru w krótkoterminowym leczeniu ADHD. Przegląd danych dotyczących odpowiedzi z badań bezpośrednio porównujących stymulanty na bazie MPH i AMP wykazał, że 71% pacjentów zareagowało na MPH, 68% odpowiedziało na AMP, a 91% odpowiedziało na którykolwiek rodzaj stymulantu. Dane te wskazują, że chociaż wskaźniki odpowiedzi na MPH i AMP są podobne w całej populacji, indywidualna odpowiedź na każdą klasę stymulantów może się różnić, tj. niektóre osoby reagują lepiej na MPH, a niektóre lepiej reagują na AMP. Tak więc, jeśli pacjent z ADHD nie reaguje lub nie toleruje jednego rodzaju stymulantu, należy wypróbować drugi rodzaj stymulantu.</p> <p>Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. . Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. <i>Lancet Psychiatry</i> 2018;5(9):727-38.</p> <p>Hodgkins P, Shaw M, Coghill D, Hechtman L. Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options. <i>Eur Child Adolesc Psychiatry</i> 2012;21(9):477-92.</p> <p>https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8077785/</p>	<p>Zalecane postępowanie powinno być multimodalne i zależy od wieku pacjentów. Dzieci w wieku przedszkolnym (4-6 lat) interwencje behawioralne i ułatwienia edukacyjne. Leczenie farmakologiczne w grupie, w której wcześniej wymienione metody nie przyniosły poprawy, a objawy zaburzenia zaburzają funkcjonowanie dziecka (metylofenidat)</p> <p>Dzieci w wieku szkolnym (6-12 lat) leki skuteczne w leczeniu ADHD (metylofenidat lub inne) oraz interwencje behawioralne, edukacyjne.</p> <p>Nastolatki w wieku (12-18 lat) jak u dzieci w wieku szkolnym, ale dodatkowo leczenie może wiązać się z już występującymi powikłaniami.</p> <p>Psychiatria dzieci i młodzieży red. Janas-Kozik m., Wolańczyk T.; PZWL, Warszawa 2021, Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytami uwagi (ADHD), Rycicka-Pawlukiewicz E., Wolańczyk T. str 305- 334</p>
Proszę określić technologię rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza. Proszę podać referencje bibliograficzne wytycznych.	<p>Standardy i rekomendacje dotyczące leczenia ADHD w Polsce (Standardy i rekomendacje merytoryczne dla ośrodków II i III poziomu referencyjnego Centrum Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży/Poradnia Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży/Oddziały Dienne Psychiatryczne dla Dzieci i Młodzieży oraz Ośrodki Wysokospecjalistycznej Całodobowej Opieki Psychiatrycznej/Izby Przyjęć Redakcja: Anita Bryńska, Tomasz Wolańczyk, Agnieszka Stopeń Warszawa 2023)</p> <p>W przypadku dzieci w wieku od 3 do 6 lat najskuteczniejsze są oddziaływania o charakterze treningów rodzicielskich ukierunkowanych na objawy ADHD, indywidualne lub grupowe, których celem jest wprowadzenie modyfikacji środowiskowych i behawioralnych.</p>	Jak w punkcie 9

Pytanie	dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowa w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży	dr n. med. Lidia Popek Konsultant Wojewódzka w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży
	<p><i>U dzieci/młodszych adolescentów w wieku 6–12 lat zaleca się oddziaływania o charakterze treningów rodzicielskich w połączeniu z interwencjami na terenie szkoły (modyfikacje środowiskowe i behawioralne w klasie), treningiem umiejętności społecznych, treningiem rozwiązywania problemów. W przypadku nastolatków w wieku 12–18 lat wprowadza się modyfikacje środowiskowe i behawioralne w domu oraz szkole z czynnym zaangażowaniem samego nastolatka, jak również terapię indywidualną bądź grupową w zależności od problemów współwystępujących. Podstawowe zalecenia związane z prowadzeniem leczenia farmakologicznego dzieci/adolescentów z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej obejmują: (a) prowadzenie leczenia tak długo, jak jest ono potrzebne, (b) wprowadzenie wakacji lekowych w celu oceny wskazań do dalszego leczenia, (c) monitorowanie działań niepożądanych, zgodnie z zaleceniami dla danego leku. Zasady prowadzenia leczenia farmakologicznego (w tym możliwe skutki uboczne, konieczność przyjmowania leku zgodnie z zaleceniami, opóźnienie wystąpienia odpowiedzi terapeutycznej, czas trwania leczenia) i jego monitorowania należy omówić z dzieckiem/adolescentem oraz jego rodzicami/opiekunami i odnotować w historii choroby.</i></p> <p><i>Zalecane jest rozpoczęcie leczenia farmakologicznego dzieci/adolescentów z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej od włączenia leku psychostymulującego lub atomoksetyny. W przypadku braku skuteczności najwyższej dopuszczalnej lub tolerowanej dawki przez co najmniej 6 tygodni należy dokonać zmiany na inny lek podstawowy (inny psychostymulujący lub atomoksetynę, jeśli nie była stosowana), w następnej kolejności na leki niestymulujące, inne niż atomoksetyna.</i></p>	
<p>Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego, określonego na początku formularza</p>	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon • niezdolność do samodzielnej egzystencji • niezdolność do pracy • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba • obniżenie jakości życia <p><i>Uzasadnienie:</i></p> <p><i>Nieleczone ADHD niesie ze sobą duże ryzyko powikłań zdrowotnych, emocjonalnych i społecznych. Wśród nich należy m.in. wymienić: urazy (w wyniku nieprzemysłanych działań, bójek, wypadków), uzależnienia (papierosy, alkohol, narkotyki), skłonność do objadania się skutkująca otyłością, zaburzenia snu, zaburzenia depresyjne i lękowe, zaburzenia zachowania, większe ryzyko podejmowania działań autoagresywnych i prób samobójczych,</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba • obniżenie jakości życia <p><i>Uzasadnienie:</i></p> <p><i>Aż jedna trzecia do dwóch trzecich dzieci z ADHD ma ≥1 współistniejące schorzenia, takie jak trudności w uczeniu się, zaburzenie opozycyjno-buntownicze, zaburzenia zachowania, zaburzenia lękowe, zaburzenia nastroju, tiki i zaburzenia snu. Objawy związane z ADHD mają znaczący negatywny wpływ na jakość życia i ogólne funkcjonowanie, wpływając na różne sfery psychospołeczne i osiągnięcia, w tym problemy z nauką, zmienność emocjonalną, niezadowolenie z życia rodzinnego oraz zwiększone ryzyko nadużywania narkotyków i alkoholu. Zaburzenie to wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności o 30%-140% i wzrostem śmiertelności o 85%-110%; dlatego tak ważne jest, aby leczyć pacjentów tak szybko, jak to możliwe po diagnozie, aby złagodzić negatywne wyniki.</i></p>

Pytanie	dr n. med. Aleksandra Lewandowska Konsultant Krajowa w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży	dr n. med. Lidia Popek Konsultant Wojewódzka w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży
	<p><i>ryzyko niedostosowania społecznego, wagarowanie, niska samoocena, gorsza jakość życia.</i></p> <p><i>Leffa DT, Caye A, Rohde LA. ADHD in Children and Adults: Diagnosis and Prognosis. Curr Top Behav Neurosci. 2022;57:1-18. doi: 10.1007/7854_2022_329. PMID: 35397064</i></p> <p><i>León-Barriera R, Ortegón RS, Chaplin MM, Modesto-Lowe V. Treating ADHD and Comorbid Anxiety in Children: A Guide for Clinical Practice. Clin Pediatr (Phila). 2023 Jan;62(1):39-46. doi: 10.1177/00099228221111246. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35854648</i></p> <p><i>Koyuncu A, Ayan T, Ince Guliyev E, Erbilgin S, Deveci E. ADHD and Anxiety Disorder Comorbidity in Children and Adults: Diagnostic and Therapeutic Challenges Curr Psychiatry Rep. 2022 Feb;24(2):129-140. doi: 10.1007/s11920-022-01324-5. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35076887</i></p> <p><i>Jespersen AE, Obel Z, Lumbye A, Kessing LV, Miskowiak KW. Bipolar-ADHD comorbidity: screening for differences in neurocognition and virtual reality-based cognitive performance Nord J Psychiatry. 2024 Apr;78(3):238-246. doi: 10.1080/08039488.2024.2309496. Epub 2024 Jan 31. PMID: 38294688</i></p>	

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 27.12.2024 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/>,
- wyszukiwarka <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 6 dokumentów opublikowanych od 2020 r., w których opisano możliwe do zastosowania sposoby leczenia ADHD (PTP 2024, CBH 2024, CBT 2023, RCPsych 2023, AADPA 2022 oraz CADDRA 2020). W wytycznych PTP 2024 opisano psychostymulanty - metylofenidat i pochodne amfetaminy, w tym dekstroamfetaminę, jako podstawową grupę leków w terapii ADHD u dorosłych. 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 amfetamin jako leków pierwszego rzutu w leczeniu ADHD w tej populacji. U pacjentów w wieku od 6 do 18 lat należy przepisywać zatwierdzone przez FDA leki na ADHD. W wytycznych CBT 2023 wskazano, że zalecane jest rozpoczynanie leczenia farmakologicznego dzieci/młodzieży z ADHD od włączenia leku psychostymulującego lub atomoksetyny. 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, ale nie tolerujących działań niepożądanych wynikających z jej stosowania (takich jak bezsenność). W wytycznych 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 wytycznych CADDRA 2020 nie przedstawiono bezpośrednich zaleceń do stosowania dekstroamfetaminy, natomiast wskazano długodziałające psychostymulanty, w tym substancje z grupy amfetamin, jako leczenie pierwszej linii. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTP 2024 (Polska)	<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.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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> <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 niefarmakologiczne, 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 przerwali 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 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 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 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 brzuszny prążkowie 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><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i> <i>Konflikt interesów: zgłoszono konflikt interesów.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>
<p>CBH 2024 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia ADHD u dzieci i młodzieży (na podstawie wytycznych AAP - American Academy of Pediatrics, z 2019 r.)</p> <p>W przypadku dzieci w wieku przedszkolnym (zdefiniowanych przez AAP jako dzieci w wieku 4-5 lat) AAP zaleca wdrożenie opartej na dowodach terapii behawioralnej prowadzonej przez rodziców i/lub nauczycieli (np. terapii interakcji rodzic-dziecko) jako pierwszej linii leczenia. AAP zaleca metylofenidat jako lek pierwszego rzutu, jeśli interwencje behawioralne nie przynoszą znaczącej poprawy, a zaburzenia funkcjonowania są umiarkowane lub poważne. AAP zaznacza, że metylofenidat nie jest zatwierdzony przez FDA do leczenia ADHD u dzieci w wieku przedszkolnym, ale ma najsilniejsze dowody na poparcie jego stosowania w tej populacji. Krótko działająca amfetamina/dekstroamfetamina i dekstroamfetamina są zatwierdzone przez FDA do leczenia ADHD u dzieci w wieku od trzech lat. AAP nie zaleca amfetamin jako leków pierwszego rzutu w leczeniu ADHD w tej populacji, ponieważ kryteria zatwierdzenia przez FDA w tamtym czasie nie spełniają obecnych standardów zatwierdzania. AAP nie zaleca diagnozowania lub leczenia dzieci w wieku poniżej czterech lat z ADHD w oparciu</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>o niewystarczające dane, z wyjątkiem szkolenia rodziców w zakresie zarządzania zachowaniem w przypadku objawów podobnych do ADHD ze znacznym upośledzeniem.</p> <p>W obszarach, w których oparte na dowodach terapie behawioralne nie są dostępne, klinicysta musi rozważyć ryzyko związane z rozpoczęciem przyjmowania leków w młodym wieku w porównaniu ze szkodami wynikającymi z opóźnienia diagnozy i leczenia.</p> <p>W przypadku dzieci w wieku szkolnym (6-11 lat) klinicysta powinien przepisać zatwierdzone przez FDA leki na ADHD i/lub opartą na dowodach terapię behawioralną prowadzoną przez rodzica i/lub nauczyciela jako leczenie ADHD, a najlepiej - obie te metody. Dowody są szczególnie mocne dla leków stymulujących i wystarczające, ale słabsze dla atomoksetyny, guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu i klonidyny o przedłużonym uwalnianiu (w tej kolejności). W przypadku nastolatków (w wieku 12-18 lat), lekarze powinni przepisywać zatwierdzone przez FDA leki na ADHD za zgodą nastolatka i mogą przepisać terapię behawioralną jako leczenie ADHD, najlepiej zastosować obie te metody. Leki pobudzające są wysoce skuteczne w zmniejszaniu podstawowych objawów ADHD u nastolatków.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>CBT 2023 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia m.in. zespołu nadpobudliwości psychoruchowej</p> <p>Standardy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli w ciągu 12 tygodni po zakończeniu wprowadzania interwencji psychologicznych /środowiskowych bądź od początku obserwuje się znaczne nasilenie objawów utrudniające funkcjonowanie dziecka/adolescenta, zaburzające życie rodzinne i utrudniające znacząco edukację, to należy skierować dziecko/adolescenta do ośrodka II poziomu w celu diagnozy psychiatrycznej i ewentualnego rozpoczęcia leczenia farmakologicznego. • Podstawowe zalecenia związane z prowadzeniem leczenia farmakologicznego dzieci/adolescentów z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej obejmują: <ul style="list-style-type: none"> o prowadzenie leczenia tak długo, jak jest ono potrzebne, o wprowadzenie wakacji lekowych w celu oceny wskazań do dalszego leczenia, o monitorowanie działań niepożądanych, zgodnie z zaleceniami dla danego leku. Zasady prowadzenia leczenia farmakologicznego (w tym możliwe skutki uboczne, konieczność przyjmowania leku zgodnie z zaleceniami, opóźnienie wystąpienia odpowiedzi terapeutycznej, czas trwania leczenia) i jego monitorowania należy omówić z dzieckiem/adolescentem oraz jego rodzicami/opiekunami i odnotować w historii choroby. <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przed włączeniem leczenia farmakologicznego należy wykonać badanie pediatryczne dziecka/adolescenta, łącznie z oceną masy ciała, wzrostu, ciśnienia krwi i tętna. W przypadku wskazań klinicznych wykonywana jest dodatkowa diagnostyka laboratoryjna, badanie EKG. Konieczne jest również zebranie wywiadu w kierunku zaburzeń kardiologicznych, zarówno w rodzinie pacjenta, jaki i występujących u samego pacjenta. W następujących przypadkach niezbędna jest konsultacja kardiologiczna przed włączeniem leku: <ul style="list-style-type: none"> o obecność wrodzonej wady serca lub stan po operacji kardiochirurgicznej, o nagły zgon sercowy poniżej 40 r.ż. u krewnego pierwszego stopnia, o kołatanie serca, o ból stenokardialny, o objawy niewydolności krążenia, o szmery patologiczne serca, o nadciśnienie tętnicze, o omdlenia, o duszność wysiłkowa. • Zalecane jest rozpoczynanie leczenia farmakologicznego dzieci/adolescentów z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej od włączenia leku psychostymulującego lub atomoksetyny. W przypadku braku skuteczności najwyższej dopuszczalnej lub tolerowanej dawki przez co najmniej 6 tygodni należy dokonać zmiany na inny lek podstawowy (inny psychostymulujący lub atomoksetynę, jeśli nie była stosowana), w następnej kolejności na leki niestymulujące, inne niż atomoksetyna. • Ze względu na ryzyko negatywnego wpływu leczenia farmakologicznego na masę ciała i wzrost, a także proces wzrastania konieczne jest monitorowanie łaknienia, masy ciała i wzrostu co 3 miesiące, nanoszenie danych na siatki centylowe i ocena procesu wzrastania. W przypadku zahamowania wzrastania zaleca się wdrożenie wakacji lekowych, zmianę preparatu leku psychostymulującego lub zmianę na lek z innej grupy.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>ADHD – upośledzenie funkcjonowania</p> <p>I Poziom</p> <ul style="list-style-type: none"> Łagodne → Wsparcie informacyjne dla dzieci i młodzieży oraz rodziców/opiekunów Umiarkowane lub brak skuteczności wsparcia informacyjnego → Modyfikacje behawioralne i środowiskowe szkole Modyfikacje behawioralne i środowiskowe szkole + Konceptualizacja problemu (czynniki nasilające zasoby i słabe strony pacjenta, rodziny, otoczenia społecznego) Modyfikacje behawioralne i środowiskowe szkole + Współistnienie innych zaburzeń psychicznych lub utrzymujące się psychosocjalne czynniki ryzyka (np. problemy dotyczące funkcjonowania rodziny, problemy ze zdrowiem psychicznym rodziców) Ciężkie nasilenie, brak poprawy po 12 tyg. lub brak dostępu do leczenia psychologicznego, lub dziecko/adolescent, rodzice/opiekunowie go odmawiają Rozważyć dodatkowe lub alternatywne interwencje (np. terapia indywidualna, rodzinna) <p>II Poziom</p> <ul style="list-style-type: none"> Diagnoza psychiatryczna ocena współchorobowości (ponowna konceptualizacja), przegląd zastosowanych metod leczenia i sposobów ich wdrażania Leczenie farmakologiczne lekiem psychostymulującym lub atomoksetyną (w określonych sytuacjach) Włączenie oddziaływań ukierunkowanych na zaburzenia współistniejące, psychologicznych, psychoterapeutycznych i farmakologicznych Brak skuteczności leczenia farmakologicznego w połączeniu z oddziaływaniami psychologicznymi lub leczenie farmakologiczne nie jest tolerowane → Zmiana na inny lek podstawowy, leki 2 rzutu (guanfacyna, klonidyna) Kontynuacja farmakoterapii jak długo jest potrzebna z okresami wakacji lekowych celem oceny wskazań do dalszej farmakoterapii <p>III Poziom</p> <ul style="list-style-type: none"> ADHD z ryzykiem samobójstwa, współwystępowaniem innych zaburzeń psychicznych, które komplikują lub uniemożliwiają prowadzenie leczenia ambulatoryjnego → Hospitalizacja w oddziale całodobowym z zastosowaniem intensywnego leczenia stacjonarnego
<p>RCPsych 2023 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i postępowania w ADHD u dorosłych</p> <p>Należy najpierw rozważyć modyfikacje środowiskowe, zanim przejdzie się do interwencji farmakologicznych. Leczenie farmakologiczne należy rozważyć jedynie w przypadku niepowodzenia leczenia nefarmakologicznego i dalszego upośledzenia w jednej z domen codziennego funkcjonowania (rodzinne, edukacja itd.).</p> <p><u>Farmakologiczne leczenie ADHD</u></p> <p>Leczenie farmakologiczne uważane jest za jedno z najbardziej skutecznych terapii u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, gdzie zakres wielkości efektu wynosi 0,6-0,9.</p> <p>Leki pobudzające mają natychmiastowe działanie, a zatem możliwe jest szybsze ustalenie pożądanej dawki. Leki pobudzające mają przeważnie wyższą skuteczność niż inne leki.</p> <p>Dostępne są w formie krótko- i długodziałającej.</p> <p>Pozostałe leki mają opóźnione działanie, podobne jak środki przeciwdepresyjne. Należy powoli dążyć do optymalnej dawki ze względu na skutki uboczne.</p> <p><u>Leki pobudzające</u></p> <p><u>Leczenie I linii</u></p>

Schemat 1. Schemat postępowania w leczeniu ADHD.

Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.

Konflikt interesów: brak informacji.

Źródło finansowania: brak informacji.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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 razy/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 dekstroamfetaminy. <p>Dekstroamfetamina może być stosowana w drugiej linii leczenia u pacjentów z dobrą odpowiedzią na lisdeksamfetaminę, ale nie tolerujących działań niepożądanych wynikających z jej stosowania (takich jak bezsenność).</p> <p><u>Leki niestymulujące</u></p> <p><u>Leczenie II linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • atomoksetyna <ul style="list-style-type: none"> ○ należy rozważyć u dorosłych nieodpowiadających lub nietolerujących 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 wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny: wenlafaksyna, reboksetyna, duloksetyna, imipramina. <p><u>Czas trwania terapii</u></p> <p>Po ustaleniu optymalnej dawki zaleca się kontynuację i monitorowanie co najmniej raz do roku.</p> <p>W przypadku leków pobudzających możliwa jest ewaluacja konieczności kontynuacji dalszego leczenia poprzez monitorowanie symptomów podczas tzw. „wakacji lekowych” (ang. drug holidays). Takie odstawienie często występuje w przypadku, gdy pacjent pominie dawkę leku.</p> <p>U starszych dzieci i dorosłych częste jest stosowanie wyższych dawek leków w ciągu tygodnia i przerw w weekendy.</p> <p>Atomoksetyna nie może być w ten sposób stosowana ze względu na ponowne stopniowe zwiększanie dawki.</p> <p>Leki niestymulujące należy odstawiać wolniej niż pobudzające.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>AADPA 2022 (Australia)</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i postępowania w ADHD</p> <p><u>Wybór leków – małe dzieci w wieku poniżej 5 lat</u></p> <p>Jeśli objawy ADHD powodują znaczne upośledzenie w więcej niż jednej sferze funkcjonowania, specjalista posiadający doświadczenie w rozwoju dziecka i leczeniu ADHD u małych dzieci (pediatra lub psychiatra dziecięcy) powinien ocenić zachowanie dziecka, aby określić odpowiednie opcje leczenia. W tej grupie wiekowej leki należy stosować ostrożnie i ściśle monitorować ich wpływ na pacjenta.</p> <p><u>Wybór leków – dzieci i młodzież (w wieku od 5 do 17 lat)</u></p> <p>Metylofenidat lub deksamfetamina lub lisdeksamfetamina powinny być proponowane jako leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu dla osób z ADHD, gdy objawy ADHD powodują znaczne upośledzenie****. Decyzja o rozpoczęciu stosowania krótko lub długo działającego preparatu pobudzającego^a powinna opierać się na decyzji lekarza biorąc pod uwagę preferencje osoby z ADHD lub jej rodzica/opiekuna/rodziny, mając na uwadze wady i zalety stosowania każdego leku. Na przykład:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • preparat o krótkim czasie działania może być preferowany, kiedy niezbędne jest ściśle monitorowanie stanu zdrowia, • preparat o przedłużonym działaniu może być preferowany ze względu na wygodę stosowania lub kiedy istnieją przeciwwskazania medyczne^b, • wskazane jest rozważenie wszelkich potencjalnych implikacji kosztowych. <p>^aOceniono dowody naukowe dotyczące następujących stymulantów dostępnych w Australii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krótko działające: metylofenidat o natychmiastowym uwalnianiu lub deksamfetamina, • Długo działające: metylofenidat o zmodyfikowanym uwalnianiu lub lisdeksamfetamina. <p>^bNa przykład niektóre krótko działające stymulanty zawierają gluten i/lub laktozę; u osób z nietolerancją glutenu lub laktozy należy stosować preparaty długo działające wolne od tych substancji.</p> <p>Jeśli jeden rodzaj leku lub czas działania leku stymulującego nie jest skuteczny lub jest źle tolerowany, należy wypróbować inny lek.</p> <p>Atomoksetyna, guanfacyna lub klonidyna powinny być oferowane dzieciom i młodzieży, jeśli zachodzi którakolwiek z poniższych sytuacji****:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki pobudzające są przeciwwskazane, • występuje nietolerancja metylofenidatu, deksamfetaminy lub lisdeksamfetaminy, • nie zauważono wpływu na objawy po podaniu oddzielnie deksamfetaminy lub lisdeksamfetaminy oraz metylofenidatu w odpowiednich dawkach, • lekarz uważa, że lek może być korzystny jako uzupełnienie obecnego schematu leczenia. <p>Wymagane jest rozważenie ryzyka i bezpieczeństwa, zwłaszcza jeśli leki mają być stosowane razem.</p> <p><u>Wybór leków – dorośli (w wieku od 18 lat i powyżej)</u></p> <p>Metylofenidat lub deksamfetamina lub lisdeksamfetamina powinny być oferowane jako leczenie farmakologiczne pierwszego rzutu dla osób z ADHD, gdy objawy ADHD powodują znaczne upośledzenie****.</p> <p>Jeśli jeden rodzaj leku lub czas działania leku stymulującego nie jest skuteczny lub jest źle tolerowany, należy wypróbować inny lek.</p> <p>Atomoksetyna, guanfacyna lub klonidyna powinny być oferowane dorosłym, jeśli zachodzi którakolwiek z poniższych sytuacji****:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki pobudzające są przeciwwskazane, • występuje nietolerancja metylofenidatu, deksamfetaminy lub lisdeksamfetaminy, • nie zauważono wpływu na objawy po podaniu oddzielnie deksamfetaminy lub lisdeksamfetaminy oraz metylofenidatu w odpowiednich dawkach, • lekarz uważa, że leki mogą być korzystne jako uzupełnienie obecnego schematu leczenia. <p>Wymagane jest należyte rozważenie ryzyka i bezpieczeństwa, zwłaszcza jeśli leki mają być stosowane razem.</p> <p>Dorosłym z ADHD można zaproponować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bupropion, klonidyna, modafinil, reboksetyna, wenlafaksyna***. • lamotrygina, aripiprazol, agomelatyna, armodafinil, deswenlafaksyna (nie wskazano siły ani jakości dowodów naukowych). <p>Wymagane jest uważne monitorowanie działań niepożądanych.</p> <p>Lekarze powinni stosować te same zalecenia i zasady przepisywania leków dla dorosłych w wieku powyżej 65 lat jak dla dorosłych poniżej 65 lat, z uważnym monitorowaniem działań niepożądanych.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> **** silna rekomendacja dla opcji; *** warunkowe zalecenie dla opcji; ** zalecenie warunkowe dla opcji lub komparatora; * warunkowe odrzucenie wariantu.</p> <p><u>Pewność dowodów:</u> **** autorzy są bardzo pewni, co do oszacowania rzeczywistego efektu; +++ autorzy są umiarkowanie pewni, co do rzeczywistego efektu, który to może być zbliżony do oszacowanego, ale może się znacznie różnić; ++ autorzy mają ograniczoną pewność co do rzeczywistego efektu, który to może się znacząco różnić od oszacowań; + autorzy są niepewni rzeczywistego efektu, który to prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowań.</p> <p><u>Typ dowodów:</u> EBR – evidence-based recommendation – zalecenie oparte na dowodach. Przeprowadzono systematyczny/ustrukturyzowany przegląd dowodów w celu odpowiedzi na pytania niezbędne do postawienia rekomendacji; CCR – clinical consensus recommendation – zalecenie oparte na konsensusie klinicystów. 1) Dla kluczowych zagadnień nie odnaleziono dowodów, aby osiągnąć EBR, zatem przeprowadzono przegląd narracyjny przez podgrupę ekspertów. 2) Dla zagadnień o niższej wadze lub gdy były niewiele lub nie istniały dowody wysokiej jakości, przeprowadzono przegląd narracyjny; CPP – clinical practice point – zalecenie oparte na praktyce klinicznej.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie występuje.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Australian Government’s Department of Health</p>
<p>CADDRA 2020 (Kanada)</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i postępowania w ADHD</p> <p>Złożone podejście (obejmujące interwencje psychospołeczne w połączeniu z lekami) do leczenia ADHD nie tylko łagodzi objawy, ale też poprawia ogólną jakość życia. Leki są istotną częścią leczenia, pomagają skupienie, samokontrolę, zmniejszają impulsywność/nadpobudliwość, umożliwiając tym samym skuteczniejsze stosowanie strategii psychospołecznych. Terapia psychospołeczna jest podejściem preferowanym (przed zastosowaniem leków) oraz jako pierwsza linia leczenia dla dzieci w wieku przedszkolnym. Interwencje psychospołeczne odgrywają szczególnie istotną rolę podczas kluczowych przemian życiowych, np. podczas przechodzenia z okresu dojrzewania do dorosłości. Ważne jest, aby do leczenia ADHD zastosować podejście skoncentrowane na pacjencie/rodzinie, biorąc pod uwagę indywidualne/rodzinne preferencje terapeutyczne. Interwencje psychologiczne w przypadku ADHD obejmują szereg podejść poznawczych i behawioralnych, w tym terapię</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>poznawczo-behawioralną ADHD, interwencje behawioralne, szkolenie rodziców, trening poznawczy i trening umiejętności społecznych.</p> <p>W przypadku wszystkich farmakologicznych metod leczenia, przed jego rozpoczęciem należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka. ADHD wiąże się z obniżonym funkcjonowaniem społecznym, edukacyjnym, zawodowym i samoopieki, a także wyższym odsetkiem przypadkowych obrażeń. Ciężar nieleczzonego ADHD obejmuje również czas i energię chorych i osób, które je wspierają, aby poradzić sobie z wyzwaniami związanymi z ADHD. Ważne jest, aby na początku leczenia jasno zidentyfikować wszystkie obszary upośledzenia z powodu ADHD i regularnie dokonywać ponownej oceny wpływu choroby. Ważne jest również systematyczne identyfikowanie innych potencjalnych przyczyn upośledzenia funkcjonowania pacjenta. Brak snu, złe odżywianie, brak rutyny, problemy psychospołeczne i współistniejące zaburzenia mogą wpływać na wynik i zawsze należy je brać pod uwagę podczas oceny stanu pacjenta i odpowiedzi klinicznej. Leczenie farmakologiczne powinno być ukierunkowane na objawy powodujące upośledzenie. Ocena kliniczna jest ważna, aby ustalić, czy objawy są spowodowane lub modulowane przez inne zaburzenie, zarówno przed rozpoczęciem, jak i podczas leczenia. Podobnie jak w przypadku każdego przewlekłego schorzenia, ważne jest, aby leczenie było kontynuowane. Dawki leku można zmniejszyć, czasowo odstawić lub całkowicie odstawić w następujących przypadkach: złagodzenie objawów ADHD, brak konieczności dalszego stosowania leku, występowanie nieakceptowalnych skutków ubocznych, brak odpowiedzi na leczenie. Jednak w niektórych przypadkach przyjmowanie leków jest ograniczane z powodów nieklinicznych, takich jak stygmatyzacja, brak możliwości finansowych lub brak dostępu do opieki medycznej.</p> <p>Leczenie pierwszej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • długodziałające (XR, ER, SR) psychostymulanty (metylofenidat, amfetaminy); <p>Leczenie drugiej linii – stosowane u pacjentów, którzy źle tolerują leczenie I linii, występują u nich znaczne skutki uboczne lub występują przeciwwskazania do stosowania psychostymulantów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atomoksetyna, guanfacyna XR, krótko-/średnio działające (IR) psychostymulanty; <p>Leczenie trzeciej linii – zwykle dotyczy przypadków opornych na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bupropion, klonidyna, imipramina i modafinil. <p><i><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</u></i> <i><u>Konflikt interesów: brak informacji</u></i> <i><u>Źródło finansowania: CADDRA</u></i></p>
<p>Skróty: ADHD – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. attention deficit hyperactivity disorder); EBR – zalecenie oparte na dowodach (ang. evidence-based recommendation); CBT - Grupa Centrum CBT; CBH - Community Behavioral Health; CCR – zalecenie oparte na konsensusie klinicystów (ang. clinical consensus recommendation); CPP – zalecenie oparte na praktyce klinicznej (ang. clinical practice point); AADPA – Australian ADHD Professionals Association; AAP – American Academy of Pediatrics; ATX – atomoksetyna; CADDRA – Canadian ADHD Resource Alliance; FDA – Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration); LDX – lisdeksamfetamina; PTP – Polskie Towarzystwo Psychiatryczne; r.ż. – roku życia.</p>	

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Attentin we wskazaniu bezsenność nieorganiczna, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

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

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie w stronie Google z wykorzystaniem słów Attentin, dextroamphetamine, dexamphetamine, dexamphetamine. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 29.12.2024 r. nie odnaleziono rekomendacji dla produktu leczniczego Attentin. Odnaleziono natomiast 1 rekomendację pozytywną-warunkową (Zorginstituut 2016) dla produktu leczniczego zawierającego tę samą substancję czynną (w postaci tabletek 5 mg). W dokumencie jako argumenty za refundacją wskazuje się stosowanie dekstroamfetaminy w drugiej linii leczenia ADHD od dłuższego czasu, wytyczne wskazujące deksamfetaminę jako lek drugiego wyboru w leczeniu dzieci z ADHD, dodatkową opcję leczenia dla pacjentów, u których standardowe leczenie metylofenidatem zawodzi oraz stanowisko EMA, iż skuteczność deksamfetaminy nie jest gorsza niż metylofenidatu. W dokumentach wskazano dodatkowe warunki wprowadzenia technologii do refundacji (warunek: gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie metylofenidatem okazała się klinicznie niewystarczająca). Dodatkowo odnaleziono informację AWMSG 2014, w której wskazano, iż deksamfetamina w postaci roztworu doustnego nie została zatwierdzona ze względu na niedostarczenie wniosku przez firmę.

Tabela 5. Rekomendacje refundacyjne dla dekstroamfetaminy

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Zorginstituut Nederland 2016	Jako część kompleksowego programu leczenia (obejmującego działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne) ADHD (zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie metylofenidatem była klinicznie niewystarczająca.	<p>Rekomendacja pozytywna – warunkowa (deksamfetamina w postaci tabletek 5 mg)</p> <p>Wyłącznie dla ubezpieczonego z ADHD (zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi), gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie metylofenidatem okazała się klinicznie niewystarczająca.</p> <p>Podczas opracowywania warunków nie ograniczono refundacji do grupy wiekowej, dla której przyznano rejestrację (od 6 do 17 lat), ponieważ preparat farmaceutyczny deksamfetaminy jest również stosowany u dorosłych od wielu lat.</p> <p>Główne argumenty decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • deksamfetamina jest refundowana przez ubezpieczycieli zdrowotnych od dłuższego czasu, a różne strony (ubezpieczyciele, specjaliści, pacjenci) wspierają istniejącą praktykę stosowania deksamfetaminy w drugiej linii (zarejestrowana w tym wskazaniu), • standard NHG, multidyscyplinarne wytyczne, Children's Formulary i Centrum Wiedzy KJP wskazują deksamfetaminę jako lek drugiego wyboru w leczeniu dzieci z ADHD, • EMA wskazuje, że skuteczność deksamfetaminy nie jest gorsza niż metylofenidatu. EMA stwierdziła również, że osoby niereagujące na metylofenidat mogą odnieść korzyści ze stosowania deksamfetaminy. [komentarz analityka Agencji: Informacji tej nie odnaleziono na stronie EMA],

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> • dzięki udostępnieniu tego leku, lekarze przepisujący lek mają/utrzymują dodatkową opcję leczenia dla pacjentów, u których standardowe leczenie metylofenidatem zawodzi.
<p>AWMSG 2014</p>	<p>Leczenie narkolepsji i dzieci z opornymi na leczenie zaburzeniami hiperkinetycznymi.</p>	<p><u>Dot. postaci roztworu doustnego</u> Nie zatwierdzono ze względu na niedostarczenie wniosku przez firmę.</p>

8. Alternatywne technologie medyczne

W zleceniu otrzymanym od MZ nie przekazano informacji, na temat wydania w ocenianym wskazaniu zgód na sprowadzanie w ramach importu docelowego innych produktów leczniczych, we wnioskowanym wskazaniu.

Komparator	Uzasadnienie
<p>Leczenie ADHD dzieci, młodzieży i dorosłych:</p> <p><u>I linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • metylofenidat: finansowany we wskazaniu: „Zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia”; poziom refundacji: ryczałt; <p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • atomoksetyna: finansowana 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”; poziom refundacji: ryczałt; • guanfacyna XR; • guanfacyna; • krótko/średnio działające leki psychostymulujące. <p><u>III linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • modafinil. 	<p>Zgodnie z pismem zlecającym MZ z raportu OT.4211.6.2023 Elvanse (dimezylan lisdeksamfetaminy), przekazano informacje, że w ramach importu docelowego sprowadzono także inne produkty w analizowanych wskazaniu, tj. Adderall XR (mieszane sole amfetaminy i dekstroamfetaminy), Intuniv (guanfacyna XR), Modafinil (modafinil), Strattera (atomoksetyna), Daytrana (metylofenidat). Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...) w leczeniu dzieci powyżej 6 roku życia i młodzieży refundowany jest metylofenidat oraz atomoksetyna.</p>

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii medycznych przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 30.11.2024 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

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

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

Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z ADHD	-
Interwencja	dekstroamfetamina (deksamfetamina)	-
Komparator	Dowolny komparator	-
Punkty końcowe	Nie określano	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne, meta-analizy, rekomendacje, badania RCT, badania nRCT, badania obserwacyjne, opisy przypadków	-
Inne	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski

W przypadku braku odnalezienia dowodów naukowych metodą systematyczną przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie niesystematyczne przy pomocy wyszukiwarek internetowych <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>.

W ramach przeglądu systematycznego do raportu włączono: badanie Sandersleben 2021, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dekstroamfetaminy w terapii ADHD u dzieci i młodzieży, przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT, porównujący względne efekty poszczególnych terapii farmakologicznych dla dorosłych pacjentów z ADHD przegląd literaturowy Kämmerer porównujący skuteczność farmakologiczną i potencjał nadużywania podawanej doustnie deksamfetaminy i lisdeksamfetaminy (LDX).

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego

Sandersleben 2021

Cel i metodyka badania:

Celem badania było zbadanie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dekstroamfetaminy (DEX) u dzieci i młodzieży z ADHD w warunkach praktyki klinicznej.

Do badania włączono dzieci/młodzież w wieku od 6 do 17 lat z potwierdzoną diagnozą ADHD (zgodnie z DSM-IV/5 lub ICD-10), u których stwierdzono klinicznie niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie metylofenidatem (MPH). Włączenie do leczenia DEX pozostawało w gestii lekarza prowadzącego. Pacjenci z przeciwwskazaniami do Attentin zostali wykluczeni. Wszyscy pacjenci/opiekunowie wyrazili pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu.

Było to badanie: wieloośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne, nieinterwencyjne. Badanie zostało przeprowadzone w okresie od czerwca 2016 r. do kwietnia 2019 r. Ogółem w badaniu wzięło udział 40 ośrodków badawczych (37 w Niemczech i po jednym w Danii, Norwegii i Szwecji). Wszystkie uczestniczące ośrodki specjalizowały się w terapii zaburzeń zachowania u dzieci i/lub młodzieży. Badanie składało się z wizyty początkowej (badania podstawowe i retrospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa wcześniejszych leków na ADHD; V1), fazy miareczkowania w celu określenia optymalnej dawki DEX oraz fazy podtrzymującej, która obejmowała dwie wizyty kontrolne po około 6 miesiącach (V2) i 12 miesiącach (V3) leczenia DEX. Wszystkie decyzje dotyczące leczenia pacjentów (np. dawka początkowa, schemat miareczkowania, wizyty kontrolne) pozostawały w wyłącznej gestii lekarza prowadzącego. Protokół badania zalecał podawanie leku Attentin zgodnie z zatwierdzoną ulotką dla każdego kraju.

Podstawową metodą oceny skuteczności była skala oceny ADHD IV (ADHD-RS-IV), zwalidowany instrument do oceny nasilenia objawów ADHD u dzieci i młodzieży. ADHD-RS-IV to 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). Pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany jako oceniona przez badacza całkowita zmiana wyniku ADHD-RS-IV w okresie od V1 do V2.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmiany całkowitego wyniku ADHD-RS-IV okresie od miareczkowania do V1 i od V1 do V3, a także zmiany w podskalach ADHD-RS-IV od V1. Dalsze drugorzędowe punkty końcowe obejmowały analizy podgrup pierwszorzędowego punktu końcowego stratyfikowane według: płci, całkowitej dziennej dawki DEX i wyjściowego całkowitego wyniku ADHD-RS-IV. Dodatkowo, pierwszorzędowy i wszystkie drugorzędowe punkty końcowe były stratyfikowane według grupy wiekowej (dzieci i młodzież). Oceniano również dawkę DEX, a także początek działania i czas działania DEX. Ogólne obciążenie rodziców lub rodziny upośledzeniem codziennego funkcjonowania oceniano za pomocą 4-punktowego pytania Likerta w zakresie od 0 (wcale) do 3 (bardzo dużo). Zgodność z leczeniem oceniano za pomocą 5-punktowego pytania Likerta (1 = 100% zgodności, 2 = $\geq 90\%$, 3 = $\geq 75\%$ i $< 90\%$, 4 = $\geq 50\%$ i $< 75\%$, 5 = $< 50\%$).

Działania niepożądane leków (ADE) były rejestrowane przez lekarza podczas każdej wizyty w trakcie badania. Bezpieczeństwo stosowania ostatniego leku na ADHD oceniano retrospektywnie podczas wizyty początkowej (ADR w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania DEX). Wagę, wzrost, ciśnienie krwi i tętno oceniano podczas każdej wizyty badawczej. Wszelkie oznaki nadużywania leków, uzależnienia od leków, niewłaściwego stosowania lub stosowania poza wskazaniami miały zostać udokumentowane.

Wyniki:

Do badania zostało włączonych i uwzględnionych w analizach statystycznych łącznie 140 pacjentów. Większość pacjentów włączono do badania w Niemczech (N=133, 95,0%); czterech (2,9%) pacjentów włączono do badania w Danii, dwóch (1,4%) w Norwegii i jednego (0,7%) w Szwecji.

Wszyscy włączeni pacjenci wzięli udział w wizycie V1, 138 (98,6%) pacjentów wzięło udział w wizytach miareczkowania, 98 (70%) pacjentów wzięło udział w wizycie V2, a 89 (63,6%) pacjentów wzięło udział w wizycie V3. Najczęstsze powody przerwania leczenia DEX obejmowały nieprzestrzeganie zaleceń przez pacjentów (n=12, 8,6%), niewystarczającą skuteczność i ADR (n=10; 7,1% każdy).

IS zmniejszenie całkowitej liczby punktów w skali ADHD-RS-IV 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, $p < 0,001$). Korzystny wpływ DEX zaobserwowano w obu podskalach ADHD-RS-IV („nadpobudliwość/impulsywność” i „nieuwaga”), zarówno u dzieci, jak i młodzieży. Odpowiedź kliniczną, zdefiniowaną jako zmniejszenie całkowitego wyniku ADHD-RS-IV o co najmniej 30% podczas pierwszej wizyty kontrolnej, zaobserwowano u 78,1% pacjentów. Pacjenci zgłaszali średni czas początku działania wynoszący 36,2 minuty i średni czas działania wynoszący 6,5 godziny po przyjęciu pierwszej dawki DEX rano. DEX był dobrze tolerowany. Zaobserwowano niewielki znaczący wzrost średniego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do wartości wyjściowych.

Eliott 2020

Cel i metodyka badania:

Celem była ocena względnych efektów poszczególnych terapii farmakologicznych u dorosłych z ADHD.

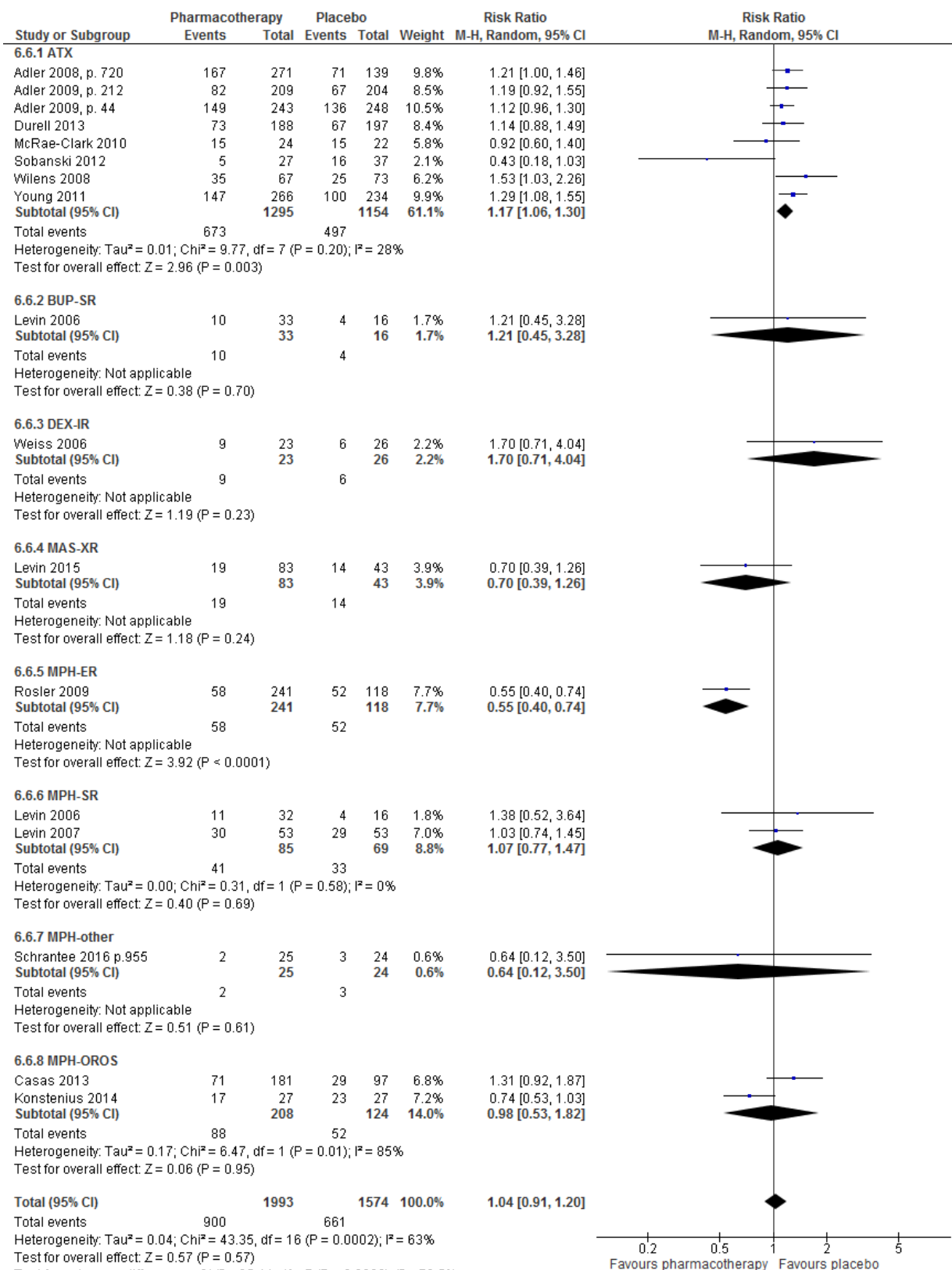
Korzystając z platformy Ovid, przeszukano Ovid MEDLINE, EMBASE i PsycINFO. Przeszukano również Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), korzystając z wersji Wiley Cochrane Library. Szarą literaturę wyszukiwano za pomocą Grey Matters Light, która obejmuje bazę danych TRIP, ClinicalTrials.gov i portal wyszukiwania ICTRP. Wyszukiwanie przeprowadzono pod kątem randomizowanych badań klinicznych (RCT) obejmujących farmakologiczne leczenie ADHD u dorosłych (≥ 18 lat). Dopuszczalne komparatory obejmowały placebo (lub brak leczenia), inną farmakoterapię lub tę samą farmakoterapię w innej dawce. Pierwszorzędowym PK była odpowiedź kliniczna (zgłaszana przez pacjenta lub klinicystę); drugorzędowymi PK były jakość życia, funkcje wykonawcze, zachowanie podczas prowadzenia pojazdu, wycofanie z powodu zdarzeń niepożądanych, przerwanie leczenia, poważne zdarzenia niepożądane, hospitalizacja, zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego i wizyty na oddziale ratunkowym.

Wyniki:

Łącznie 12 423 pacjentów (od 16 do 725 pacjentów poddanych randomizacji w każdym badaniu) zostało włączonych do 81 badań RCT, w których odnotowano wyniki stanowiące przedmiot badań. Uczestnikami byli zarówno nieleczeni wcześniej pacjenci, jak i pacjenci wcześniej otrzymujący leczenie; większość badań wymagała okresu wypłukania, jeśli farmakoterapia ADHD była stosowana przed włączeniem do badania, chociaż czas trwania okresu wypłukania różnił się w zależności od drogi podania. Średni wiek uczestników badań RCT wynosił na ogół od 30 do 40 lat, chociaż sześć badań RCT obejmowało uczestników w średnim wieku poniżej 30 lat, a sześć obejmowało uczestników w średnim wieku 41 lat i starszych. Interwencje i komparatory były zróżnicowane wśród włączonych badań RCT, przy czym 98% obejmowało kontrolę placebo. Rozważane interwencje obejmowały metylofenidat (36 RCT), atomoksetynę (20 RCT), mieszane sole amfetaminy (9 RCT), bupropion (6 RCT), deksamfetaminę (6 RCT), lisdeksamfetaminę (6 RCT), guanfacynę (2 RCT) i modafinil (2 RCT). Okres leczenia we wszystkich uwzględnionych badaniach wynosił od jednego dnia do 52 tygodni; jednak około 75% badań obejmowało leczenie przez okres krótszy niż 12 tygodni.

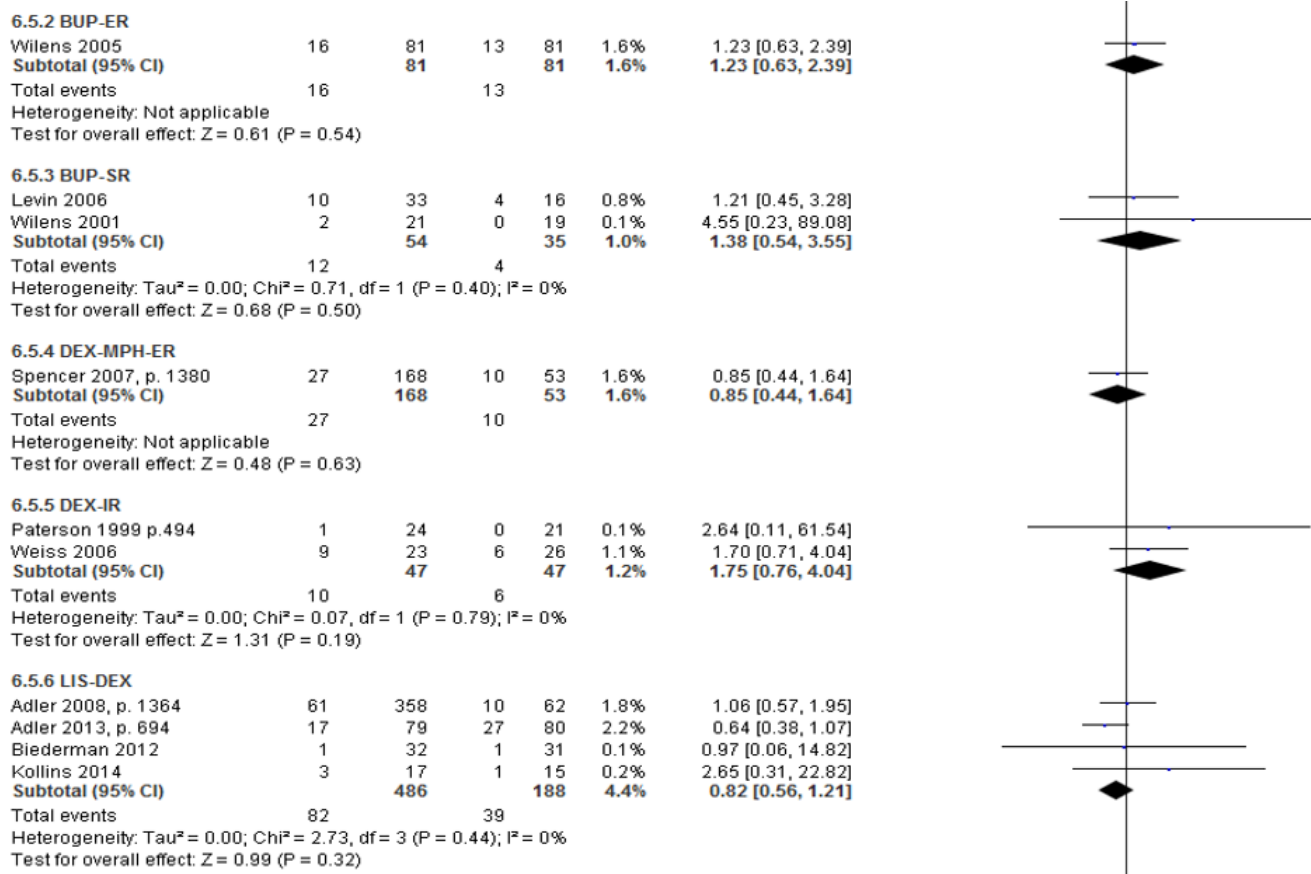
W publikacji głównej nie przedstawiono wyników dla ocenianej interwencji. Poniżej przedstawiono wyniki z załącznika do publikacji.

Wyniki dotyczące ocenianej interwencji przedstawiono jedynie dla jednego PK – częstość przerywania leczenia – po co najmniej 12 tygodniach leczenia (publikacja Weiss 2006) oraz niezależnie od czasu trwania leczenia (publikacje Paterson 1999, Weiss 2006).



Rysunek 1. Przerwanie leczenia (czas trwania leczenia co najmniej 12 tygodni) [Elliott 2020 Supp].

W publikacji Weiss 2006 nie wykazano IS różnicy w częstości przerywania leczenia w grupie DEX vs. placebo [RR=1,70 (90%CI: 0,71; 4,04), p=0,23].



Rysunek 2. Przerwanie leczenia (niezależnie od czasu trwania leczenia) [Eliott 2020 Supp].

Metaanaliza badań Paterson 1999 i Weiss 2006 nie wykazała IS różnic w częstości przerywania leczenia w grupie DEX vs. placebo [RR=1,75 (90%CI: 0,76; 4,04), p=0,19].

Kämmerer 2024

Cel i metodyka badania:

Celem badania było porównanie farmakologii i potencjału nadużywania doustnej deksamfetaminy i lisdexamfetaminy (LDX).

Przeszukano Medline i Embase do sierpnia 2023 roku. Wyszukiwane hasła: deksamfetamina, d-amfetamina, dekstroamfetamina, lisdeksamfetamina, sposób działania, mechanizm działania, farmakologia, farmakodynamika, wchłanianie, dystrybucja, wydalanie, biodostępność, metabolizm, eliminacja, interakcje, farmakokinetyka (PK), nadużywanie i niewłaściwe stosowanie. Ponadto przeanalizowano listy referencyjne z odpowiednich artykułów w celu zidentyfikowania dodatkowych publikacji. Uwzględniono tylko artykuły pełnotekstowe opublikowane w języku angielskim. Uwzględniono również informacje z etykiet produktów amfetaminowych.

Wyniki:

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu crossover porównano ryzyko skłonności do nadużywania pojedynczych doustnych dawek LDX (50, 100 i 150 mg), deksamfetaminy 40 mg i 200 mg dietylopropionu u 36 osób dorosłych z historią nadużywania stymulantów.

Podstawową miarą skłonności do nadużywania była maksymalna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w Skali Preferencji Kwestionariusza Oceny Leków – wypełnianego przez uczestników badania (ang. Liking Scale of the Drug Rating Questionnaire-Subject, LSDRQS).

- Deksamfetamina w dawce 40 mg i dietylopropion w dawce 200 mg wykazały IS zwiększone wyniki w skali LSDRQS w porównaniu z placebo.

- W przypadku LDX w dawce 150 mg odnotowano IS wzrost wyników w skali LSDRQS w porównaniu z placebo, podczas gdy wyniki w przypadku niższych dawek (50 i 100 mg) były porównywalne z wynikami placebo.
- Wynik oceny dla deksamfetaminy w dawce 40 mg był IS wyższy niż dla LDX w dawce 100 mg.
- Wyniki dla LDX 150 mg i deksamfetaminy 40 mg były porównywalne.
- Średnie maksymalne wyniki obserwowano 3-4 godziny po podaniu LDX i 1,5-2 godziny po podaniu deksamfetaminy.
- Nie stwierdzono IS różnic między LDX 100 mg a deksamfetaminą 40 mg w skali morfina-benzedryna [ang. „morphine-benzedrine group (“euphoria”) scale”], skali amfetaminowej (ang. „amphetamine scale”) i skali benzedrynowej [ang. „benzedrine group (“stimulant”) scale”) w Inwentarzu Centrum Badań Uzależnień (ang. scale of the Addiction Research Center Inventory, ARCI).
- Uczestnicy badania przypisali wyższą wartość potencjału rozrywkowego do LDX 100 mg i LDX 150 mg w porównaniu z placebo, ale wartości były porównywalne z DEX 40 mg (ang. „Participants assigned significantly higher street values to LDX 100 mg and LDX 150 mg compared to placebo, but values were comparable to that of DEX 40 mg”).

Wnioski:

Według autorów publikacji dostępne dowody z badań farmakologicznych, PK i odpowiedzialności za nadużywanie nie sugerują zmniejszonego potencjału doustnego nadużywania LDX w porównaniu z deksamfetaminą IR. (Autorzy odnieśli się również do badania przeprowadzonego na zdrowych uczestnikach, w którym wykazano, że profile PK i farmakodynamiczne LDX 100 mg były zasadniczo identyczne z profilami deksamfetaminy 40 mg podanej 1 godzinę później.)

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

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W ramach zlecenia MZ nie przekazano danych umożliwiających przedstawienie aktualnych wydatków na ocenianą technologię lekową.

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

W zleceniu nie wskazano wielkości opakowania, jakiego dotyczy wniosek.

Na stronie internetowej apteki odnaleziono cenę dla opakowania 30 tabletek: $166,73 * 4,273 = 712,44$ PLN (zgodnie z kursem NBP aktualnym na dzień 01.01.2025 r., Tabela nr 252/A/NBP/2024 z dnia 2024-12-31).

W leczeniu ADHD na jednego pacjenta przypada 12,175 opakowania leku Attentin na rok terapii.

Koszt refundacji na jednego pacjenta wyniesie 8673,92 PLN. Poniżej przedstawiono wyliczenia potencjalnego wpływu na budżet refundacji wnioskowanej technologii.

Tabela 7. Obliczenia kosztów refundacji.

Wskazanie: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)		
Czas trwania leczenia	Koszt refundacji na 1 pacjenta. [PLN]	Koszt refundacji na 100 pacjentów [PLN]
rok	8673,92	867392

W związku nie wskazaniem w zleceniu MZ żadnych ograniczeń liczebności wnioskowanej populacji, poniżej 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 wykorzystano dane z lat 2019-2023, a następnie wykorzystano funkcję wypełnienia serią danych w programie Excel i określono 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 PLN na rok.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 8. Obliczenia kosztów refundacji.

Wskazanie: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	
Czas trwania leczenia	Koszt refundacji (potencjalna populacja) [PLN]
rok	257 919 011,2

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 26.09.2024 r., znak PLD.45340.2033.2024.1.KB (data wpływu do AOTMiT: 26.09.2024 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Attentin, dextroamphetamine, tabletki 20 mg;

we wskazaniu:

- zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD),

srowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

Należy zwrócić uwagę, iż wskazanie zarejestrowane przedstawione w dokumencie SmPC brzmi:

- „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”.

W związku z powyższym wnioskowane wskazanie dla części populacji stanowi wskazanie off-label.

Problem zdrowotny

ADHD charakteryzuje się trwałymi (przynajmniej 6 mies.) wzorami zaburzeń uwagi bądź też nadruchliwości–impulsywności mającymi bezpośredni negatywny wpływ na funkcjonowanie edukacyjne, zawodowe lub społeczne. Znaczące objawy nieuwagi bądź też nadruchliwości–impulsywności są obecne przed 12 r.ż. typowo we wczesnym lub środkowym dzieciństwie, chociaż u niektórych pacjentów mogą później osiągnąć znaczenie kliniczne. Nasilenie nieuwagi i nadruchliwości–impulsywności przekracza granice normalnej zmienności typowej dla danego wieku i poziomu rozwoju. Nieuwaga odnosi się do: znaczących trudności w utrzymaniu uwagi na zadaniach, które nie dostarczają wysokiego poziomu stymulacji ani nie są związane z częstymi nagrodami, rozpraszalności i problemów z organizacją. Nadruchliwość odnosi się nadmiernej aktywności ruchowej oraz trudności w pozostawaniu w spokoju, najbardziej wyraźnych w ustrukturyzowanych sytuacjach wymagających samokontroli zachowania. Impulsywność to skłonność do działania bezpośrednio w odpowiedzi na bodziec bez odroczenia lub uwzględnienia zagrożeń i konsekwencji. Nasilenie i specyficzne objawy nieuwagi i nadruchliwości–impulsywności różnią się między poszczególnymi osobami i zmieniają się w czasie rozwoju. Aby postawić diagnozę objawy nieuwagi i nadruchliwości–impulsywności, muszą być obecne w różnych sytuacjach lub środowiskach (np. dom, szkoła, praca, kontakty towarzyskie), zmiennie w zależności od ustrukturyzowania i wymogów środowiska. Objawów nie da się lepiej wyjaśnić innym zaburzeniem psychicznym lub neurorozwojowym i nie są następstwem stosowania substancji lub leków.

Źródło: CBT 2023

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych:

- F90.0 – Zaburzenie aktywności i uwagi.

ADHD jest zaburzeniem neurorozwojowym, co oznacza, że u jego podłoża leżą nieprawidłowości w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego. Stwierdzono, że u dzieci cierpiących na to zaburzenie poszczególne struktury mózgu rozwijają się w nierównomiernym tempie.

Istnieje wiele niediedzicznych czynników, które same w sobie nie wywołują ADHD, ale mogą wpływać na nasilenie objawów. Zaliczamy do nich m.in.:

- obciążenie okołoporodowe;
- urazy głowy;
- zaniedbania środowiskowe (np. gdy opiekunowie nie pilnują, czy dziecko radzi sobie w szkole);
- nieprawidłową dietę (żywność wysokoprzetworzona, z dużą ilością węglowodanów prostych, konserwantów i barwników sztucznych);

- zatrucia metalami ciężkimi.

Zgodnie z danymi IHME, w Polsce w roku 2019, zaburzenia hiperaktywności (w tym także zaburzenia koncentracji uwagi) występowały z częstotliwością 787,55/100 tys. Należy także zauważyć, że zaburzenia te dużo częściej występują w przypadku mężczyzn (1169,78/100 tys.) niż wśród kobiet (428,78/100 tys.). W odniesieniu do chorobowości z kolei, wyniosła ona 31,79/100 tys. Pierwsze przypadki obserwowane są już wśród dzieci między 1 a 4 r.ż. (257,62/100 tys.). W kolejnych grupach wiekowych częstość występowania zaburzeń hiperaktywności gwałtownie wzrasta, aż do osiągnięcia maksymalnej wartości wśród dzieci w wieku 10-14 lat (2 868,18/100 tys.). Począwszy od tej grupy wiekowej, częstość występowania nadpobudliwości gwałtownie spada, co sugeruje, że problem ten jest charakterystyczny dla osób poniżej 18 r.ż. Zgodnie z danymi opublikowanymi w ramach bazy BASIW, w roku 2022 w systemie opieki z psychiatrycznej dla dzieci i młodzieży przebywało ok. 22,94 tys. pacjentów, poniżej 18 r.ż., z zaburzeniami hiperkinetycznymi.

Źródło: Raport AOTMiT nr 4211.6.2023

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

Liczne objawy nieuwagi są trwałe i wystarczająco poważne, by mieć negatywny wpływ na funkcjonowanie edukacyjne, zawodowe lub społeczne. Objawy należą typowo do następujących klasterów:

- Trudności w utrzymaniu uwagi na zadaniach, które nie dostarczają wysokiego poziomu stymulacji ani nagród lub wymagają stałego wysiłku umysłowego; brak przywiązywania uwagi do szczegółów, popełnianie błędów z nieuwagi podczas nauki lub pracy, niekończenie zadań.
- Łatwe rozpraszenie przez bodźce zewnętrzne lub myśli niezwiązane z aktualnym zadaniem; często niesłuchanie, gdy się zwraca bezpośrednio; częste sprawianie wrażenia zadumanego lub nieobecnego myślami.
- Gubienie rzeczy; zapominanie podczas codziennych aktywności; problemy z pamiętaniem o wypełnianiu codziennych zadań; problemy z planowaniem, organizowaniem i zarządzaniem odrabianiem lekcji, zadań i innych aktywności.

Nieuwaga może być niezauważalna, gdy osoba jest zaangażowana w aktywności dostarczające intensywnej stymulacji i częstych nagród.

Liczne objawy nadruchości–impulsywności nieuwagi są trwałe i wystarczająco poważne, by mieć negatywny wpływ na funkcjonowanie edukacyjne, zawodowe lub społeczne. Najbardziej są widoczne w ustrukturyzowanych sytuacjach wymagających samokontroli zachowania. Objawy należą typowo do następujących klasterów:

- Nadmierna aktywność ruchowa; opuszcza miejsce, gdy oczekuje się spokojnego siedzenia; biega w koło; ma trudność z siedzeniem spokojnie bez wiercenia się (młodsze dzieci); uczucie wewnętrznego niepokoju, dyskomfort, gdy trzeba być cicho lub siedzieć spokojnie (adolescenci i dorośli).
- Problemy w zrobieniu czegoś cicho; mówienie za dużo.
- Wrywanie się z odpowiedzią w szkole, komentarzami w pracy, problemy w czekaniu na swoją kolej w rozmowie, grach, aktywnościach; przerywanie lub wtrącanie się rozmowy lub gry innych.
- Skłonności do działania natychmiast w odpowiedzi na bodziec bez odroczenia lub uwzględnienia zagrożeń i konsekwencji (np. angażowanie się w aktywności zagrażające urazem fizycznym, impulsywne podejmowanie decyzji, brawurowa jazda).

Objawy ADHD często znacznie ograniczają osiągnięcia edukacyjne. Schorzenie współwystępuje z innymi zaburzeniami neurorozwojowymi, w tym rozwojowymi zaburzeniami mowy lub języka oraz tikami. U ponad dwóch trzecich populacji dzieci z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej stwierdza się występowanie objawów innych zaburzeń. Od ok. 42% do nawet 90% osób spełnia kryteria opozycyjno-buntowniczych zaburzeń zachowania lub zaburzeń zachowania, a od 13% do 51% przejawia zaburzenia internalizacyjne. Innymi zaburzeniami, często współwystępującymi z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej, są specyficzne zaburzenia umiejętności szkolnych (dysleksja 25–40%; dyskalkulia 10–60%) oraz problemy ze snem (25–50%).

Nieleczone ADHD niesie ze sobą duże ryzyko powikłań zdrowotnych, emocjonalnych i społecznych. W nauce szkolnej dziecko osiąga wyniki poniżej swoich realnych możliwości, często również ma opinię „łobuza” i „źle wychowanego”, może spotkać się z odrzuceniem ze strony grupy rówieśniczej. Skutkiem tego jest niska samoocena i problemy emocjonalne, które narastają w miarę upływu czasu i w okresie dojrzewania. Nastolatek może doświadczać trudności w funkcjonowaniu społecznym, wchodzić w konflikty z prawem, sięgać po substancje psychoaktywne (alkohol, narkotyki), podejmować inne działania autodestrukcyjne (czyli celowe

zachowania przynoszące samemu sobie szkodę). Dorosłe osoby cierpiące na nieleczone ADHD mają ponad to częściej problemy w życiu zawodowym i nierzadko wykonują prace poniżej swoich umiejętności.

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

Źródło: CBT 2023; Raport AOTMiT nr 4211.6.2023

Proces leczenia ADHD jest zorientowany na realizacji działań psychoedukacyjnych, edukacji behawioralnej oraz leczeniu farmakologicznym. Niekiedy jednak działania edukacyjne i behawioralne mogą okazać się nieefektywne. W efekcie dopuszcza się także realizację interwencji uzupełniających:

- psychoterapii indywidualnej;
- terapii rodzinnej;
- treningów umiejętności społecznych, treningów radzenia sobie ze złością i agresją;
- ćwiczeń i treningów skierowanych na specyficzne trudności z opanowywaniem umiejętności szkolnych, zaburzenia koordynacji ruchowej, zaburzenia koncentracji (np. integracja sensoryczna).

W kontekście leczenia farmakologicznego, jest ono skoncentrowane na leczeniu objawowym. Lekiem pierwszego wyboru jest metylofenidat, należący do grupy tzw. leków psychostymulujących. Dodatkowo, na polskim rynku dostępna jest także atomoksetyna. Wyniki badań wykazują również pewną skuteczność niektórych leków przeciwdepresyjnych, choć nie zostały zarejestrowane w omawianym zakresie.

Źródło: Raport AOTMiT nr OT.422.1.16.2024

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 6 dokumentów opublikowanych od 2020 r., w których opisano możliwe do zastosowania sposoby leczenia ADHD (PTP 2024, CBH 2024, CBT 2023, RCPsych 2023, AADPA 2022 oraz CADDRA 2020). W wytycznych PTP 2024 opisano psychostymulanty - metylofenidat i pochodne amfetaminy, w tym dekstroamfetaminę, jako podstawową grupę leków w terapii ADHD u dorosłych. 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 amfetamin jako leków pierwszego rzutu w leczeniu ADHD w tej populacji. U pacjentów w wieku od 6 do 18 lat należy przepisywać zatwierdzone przez FDA leki na ADHD. W wytycznych CBT 2023 wskazano, że zalecane jest rozpoczynanie leczenia farmakologicznego dzieci/młodzieży z ADHD od włączenia leku psychostymulującego lub atomoksetyny. 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, ale nie tolerujących działań niepożądanych wynikających z jej stosowania (takich jak bezsenność). W wytycznych 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 wytycznych 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

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 29.12.2024 r. nie odnaleziono rekomendacji dla produktu leczniczego Attentin. Odnaleziono natomiast 1 rekomendację pozytywną-warunkową (Zorginstituut 2016) dla produktu leczniczego zawierającego tę samą substancję czynną (w postaci tabletek 5 mg). W dokumencie jako argumenty za refundacją wskazuje się stosowanie dekstroamfetaminy w drugiej linii leczenia ADHD od dłuższego czasu, wytyczne wskazujące deksamfetaminę jako lek drugiego wyboru w leczeniu dzieci z ADHD, dodatkową opcję leczenia dla pacjentów, u których standardowe leczenie metylofenidatem zawodzi oraz stanowisko EMA, iż skuteczność deksamfetaminy nie jest gorsza niż metylofenidatu. W dokumentach wskazano dodatkowe warunki wprowadzenia technologii do refundacji (warunek: gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie metylofenidatem okazała się klinicznie niewystarczająca). Dodatkowo odnaleziono informację AWMSG 2014, w której wskazano, iż deksamfetamina w postaci roztworu doustnego nie została zatwierdzona ze względu na niedostarczenie wniosku przez firmę.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego do raportu włączono: badanie Sandersleben 2021, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dekstroamfetaminy w terapii ADHD u dzieci i młodzieży, przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT Elliott 2020, porównujący względne efekty poszczególnych terapii farmakologicznych dla dorosłych pacjentów z ADHD przegląd literaturowy Kämmerer porównujący skuteczność farmakologiczną i potencjał nadużywania podawanej doustnie deksamfetaminy i lisdksamfetaminy (LDX).

Sandersleben 2021

W wieloośrodkowym, prospektywnym, obserwacyjnym i nieinterwencyjnym badaniu zaobserwowano poprawę objawów ADHD przez cały okres badania. Zaobserwowano IS zmniejszenie całkowitej liczby punktów w skali oceny ADHD IV (ADHD-RS-IV). Korzystny wpływ dekstroamfetaminy zaobserwowano w obu podskalach ADHD-RS-IV („nadpobudliwość/impulsywność” i „nieuwaga”), zarówno u dzieci, jak i młodzieży. Odpowiedź kliniczną, zdefiniowaną jako zmniejszenie całkowitego wyniku w skali ADHD-RS-IV o co najmniej 30% podczas pierwszej wizyty kontrolnej, zaobserwowano u 78,1% pacjentów. Deksamfetamina była dobrze tolerowana.

Elliott 2020

W publikacji głównej nie przedstawiono wyników dla ocenianej interwencji, w związku z czym uwzględniono wyniki z załącznika do publikacji. Wyniki dotyczące ocenianej interwencji przedstawiono jedynie dla jednego PK – częstość przerywania leczenia – po co najmniej 12 tygodniach leczenia (publikacja Weiss 2006) oraz niezależnie od czasu trwania leczenia (publikacje Paterson 1999, Weiss 2006).

W publikacji Weiss 2006 nie wykazano IS różnicy w częstości przerywania leczenia w grupie DEX vs. placebo [RR=1,70 (90%CI: 0,71; 4,04), p=0,23].

Metaanaliza badań Paterson 1999 i Weiss 2006 nie wykazała IS różnic w częstości przerywania leczenia w grupie DEX vs. placebo [RR=1,75 (90%CI: 0,76; 4,04), p=0,19].

Kämmerer 2024

W publikacji przedstawiono wyniki z randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania crossover, w którym porównano ryzyko skłonności do nadużywania pojedynczych doustnych dawek LDX (50, 100 i 150 mg), deksamfetaminy 40 mg i 200 mg dietylopropionu u 36 osób dorosłych z historią nadużywania stymulantów:

- Deksamfetamina w dawce 40 mg i dietylopropion w dawce 200 mg wykazały IS zwiększone wyniki w skali LSDRQS w porównaniu z placebo.
- W przypadku LDX w dawce 150 mg odnotowano IS wzrost wyników w skali LSDRQS w porównaniu z placebo, podczas gdy wyniki w przypadku niższych dawek (50 i 100 mg) były porównywalne z wynikami placebo.
- Wynik oceny dla deksamfetaminy w dawce 40 mg był IS wyższy niż dla LDX w dawce 100 mg.
- Wyniki dla LDX 150 mg i deksamfetaminy 40 mg były porównywalne.
- Średnie maksymalne wyniki obserwowano 3-4 godziny po podaniu LDX i 1,5-2 godziny po podaniu deksamfetaminy.
- Nie stwierdzono IS różnic między LDX 100 mg a deksamfetaminą 40 mg w skali morfina-benzedryna [ang. „morphine-benzedrine group (‘euphoria’) scale”], skali amfetaminowej (ang. „amphetamine scale”) i skali benzedrynowej [ang. „benzedrine group (‘stimulant’) scale”] w Inwentarzu Centrum Badań Uzależnień (ang. scale of the Addiction Research Center Inventory, ARCI).
- Uczestnicy badania przypisali wyższą wartość potencjału rozrywkowego do LDX 100 mg i LDX 150 mg w porównaniu z placebo, ale wartości były porównywalne z DEX 40 mg (ang. „Participants assigned significantly higher street values to LDX 100 mg and LDX 150 mg compared to placebo, but values were comparable to that of DEX 40 mg”).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W zleceniu nie wskazano wielkości opakowania, jakiego dotyczy wnioszek.

Na stronie internetowej apteki odnaleziono cenę dla opakowania 30 tabletek: 166,73 * 4,273 = 712,44 PLN (zgodnie z kursem NBP aktualnym na dzień 01.01.2025 r., Tabela nr 252/A/NBP/2024 z dnia 2024-12-31).

W leczeniu ADHD na jednego pacjenta przypada 12,175 opakowania leku Attentin na rok terapii.

Koszt refundacji na jednego pacjenta wyniesie 8673,92 PLN.

W związku nie wskazaniem w zleceniu MZ żadnych ograniczeń liczebności wnioskowanej populacji, poniżej 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 wykorzystano dane z lat 2019-2023, a następnie wykorzystano funkcję wypełnienia serią danych w programie Excel i określono 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 PLN na rok.

Opinie ekspertów

W procesie oceny Agencja, w ramach niniejszego raportu, zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o odniesienie się do zaproponowanych zmian. Otrzymano 2 pozytywne opinie: dr n. med. Aleksandry Lewandowskiej - Konsultant Krajowej w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży; dr n. med. Lidii Popek - Konsultant Wojewódzkiej w dz. Psychiatrii dzieci i młodzieży.

12. Źródła

Badania i wytyczne kliniczne	
Sandersleben 2021	Uebel-von Sandersleben H., Dangel O., Fischer R., et al. (2021) Effectiveness and safety of dexamphetamine sulfate (Attentin) in the routine treatment of children and adolescents with ADHD: results from a 12-month non-interventional study. <i>Scandinavian Journal of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology</i> Vol. 9:73-86 (2021) DOI 10.21307/sjcapp-2021-009
Elliott 2020	Elliott J., Johnston A., Husereau D., et al. (2020) Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. <i>PLoS ONE</i> 15(10): e0240584. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240584 [dostęp: 02.01.2024 r.]
Kämmerer 2024	Kämmerer W. (2024) Comparative pharmacology and abuse potential of oral dexamphetamine and lisdexamfetamine—A literature review. <i>Hum Psychopharmacol Clin Exp.</i> 2024;39:e2910. https://doi.org/10.1002/hup.2910 [dostęp: 02.01.2024 r.]
PTP 2024	Gondek T. M., Stramecki F., Cieśla M., et al. (2024) 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> 2024; 3(3–4): 45–73. DOI: https://doi.org/10.5114/psychs.2024.142908 [dostęp: 02.01.2024 r.]
CBH 2024	Community Behavioral Health. (2024) Pharmacologic Treatment of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children and Adolescents. https://cbhphilly.org/wp-content/uploads/2024/02/CBH_CPG_Pharm-ADHD-Treatment_2024-02.pdf [dostęp: 02.01.2024 r.]
CBT 2023	Centrum Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży/Poradnia Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży/Oddziały Dienne Psychiatryczne dla Dzieci i Młodzieży oraz Ośrodki Wysokospecjalistycznej Całodobowej Opieki Psychiatrycznej/Izby Przyjęć. (2023) Standardy i rekomendacje merytoryczne dla ośrodków II i III poziomu referencyjnego. https://www.centermed-poznan.pl/dokumenty/standardy-merytoryczne-II-i-III-poziom.pdf [dostęp: 02.01.2024 r.]
RCPsych 2023	Royal College of Psychiatrists in Scotland. (2023) College Report CR235 Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults: Good practice guidelines. https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/college-reports/cr235-adhd-in-adults---good-practice-guidance.pdf?sfvrsn=7c8cc8e4_12 [dostęp: 02.01.2024 r.]
AADPA 2022	Australian ADHD Guideline Development Group. (2022) Australian Evidence-Based Clinical Guideline For Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). https://adhdguideline.aadpa.com.au/ [dostęp: 02.01.2024 r.]
CADDRA 2020	Canadian ADHD Resource Alliance. (2020) Canadian ADHD Practice Guidelines. https://adhdlearn.caddra.ca/wp-content/uploads/2022/08/Canadian-ADHD-Practice-Guidelines-4.1-January-6-2021.pdf [dostęp: 02.01.2024 r.]
Zorginstituut 2016	Zorginstituut Nederland. (2016) Dexamfetamine sulfaat (Amfexa) bij ADHD. https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2016/03/31/dexamfetamine-sulfaat-amfexa-bij-adhd [dostęp: 02.01.2024 r.]
AWMSG 2014	All Wales Medicines Strategy Group. (2014) Dexamfetamine sulphate oral solution. https://awtc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-dexamfetamine-sulfate-2342/ [dostęp: 02.01.2024 r.]
Pozostałe publikacje	
SmPC Attentin	https://docetp.mpa.se/LMF/Attentin%2010%20mg%2C%2020%20mg%20tablet%20ENG%20SmPC_09001bee807a3d22.pdf [dostęp: 02.01.2024 r.]
OT.4211.6.2023	Raport AOTMiT nr 4211.6.2023. (2023) Elvanse (dimezylan lisdeksamfetaminy) we wskazaniu: zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (ICD-10: F90.1). https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/028/RPT/OT.4211.6.2023_Elvanse_BIP.pdf [dostęp: 02.01.2024 r.]
OT.422.1.16.2024	Raport AOTMiT nr OT.422.1.16.2024. (2024) Agomelatyna, aripiprazol, duloksetyna, klonazepam, kwetiapina, olanzapina, risperidon, sulpirid, topirammat, ziprazidon we wskazaniach: depresja lub zaburzenia depresyjne, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, tiki, zaburzenia lękowe i adaptacyjne, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, zespół Tourette'a, jądłowstręt psychiczny – do ukończenia 18 r.ż. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/082/RPT/OT.422.1.16.2024_psychiatria_dzieci.pdf [dostęp: 02.01.2024 r.]

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych (data wyszukiwania: 29.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]	36,767
2	attention deficit hyperactivity disorder*[Title/Abstract]	34,569
3	ADHD[Title/Abstract]	35,548
4	ADDH[Title/Abstract]	188
5	Attention[Title/Abstract]	620,695
6	Deficit[Title/Abstract]	144,252
7	Hyperactivity[Title/Abstract]	60,1
8	Disorder*[Title/Abstract]	1,578,390
9	disruptive behavior[Title/Abstract]	3,011
10	Hyperkinetic[Title/Abstract]	4,026
11	Syndrome*[Title/Abstract]	1,275,282
12	Brain[Title/Abstract]	1,282,637
13	Dysfunction[Title/Abstract]	557,449
14	Minimal[Title/Abstract]	364,048
15	((Attention[Title/Abstract] AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (Hyperactivity[Title/Abstract])) AND (Disorder*[Title/Abstract])	36,165
16	((Attention[Title/Abstract] AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (Disorder*[Title/Abstract]))	39,316
17	((Attention[Title/Abstract] AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (disruptive behavior[Title/Abstract])) AND (Disorder*[Title/Abstract])	684
18	(Hyperkinetic[Title/Abstract] AND (Syndrome*[Title/Abstract]))	1,048
19	((Brain[Title/Abstract] AND (Dysfunction[Title/Abstract])) AND (Minimal[Title/Abstract]))	1,17
20	((((((((((Attention[Title/Abstract] AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (Hyperactivity[Title/Abstract])) AND (Disorder*[Title/Abstract])) OR ((Attention[Title/Abstract] AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (Disorder*[Title/Abstract])) OR (((Attention[Title/Abstract] AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (disruptive behavior[Title/Abstract])) AND (Disorder*[Title/Abstract])) OR ((Hyperkinetic[Title/Abstract] AND (Syndrome*[Title/Abstract])) OR ((Brain[Title/Abstract] AND (Dysfunction[Title/Abstract])) AND (Minimal[Title/Abstract])) OR (ADDH[Title/Abstract]) OR (ADHD[Title/Abstract]) OR (attention deficit hyperactivity disorder*[Title/Abstract]))	49,55
21	((((((((((Attention[Title/Abstract] AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (Hyperactivity[Title/Abstract])) AND (Disorder*[Title/Abstract])) OR ((Attention[Title/Abstract] AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (Disorder*[Title/Abstract])) OR (((Attention[Title/Abstract] AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (disruptive behavior[Title/Abstract])) AND (Disorder*[Title/Abstract])) OR ((Hyperkinetic[Title/Abstract] AND (Syndrome*[Title/Abstract])) OR ((Brain[Title/Abstract] AND (Dysfunction[Title/Abstract])) AND (Minimal[Title/Abstract])) OR (ADDH[Title/Abstract]) OR (ADHD[Title/Abstract]) OR (attention deficit hyperactivity disorder*[Title/Abstract])) OR ("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]))	55,916
22	"Dextroamphetamine"[Mesh]	7,226
23	dextroamphetamine[Title/Abstract]	814
24	Sulfate[Title/Abstract]	168,392
25	(dextroamphetamine[Title/Abstract] AND (Sulfate[Title/Abstract]))	116
26	Attentin[Title/Abstract]	2
27	d-Amphetamine[Title/Abstract]	4,844
28	(d-Amphetamine[Title/Abstract] AND (Sulfate[Title/Abstract]))	225
29	Dexamphetamine[Title/Abstract]	416
30	Dexamphetamine[Title/Abstract]	38
31	Dextro[Title/Abstract]	988
32	Amphetamine[Title/Abstract]	25,17
33	(Dextro[Title/Abstract] AND (Amphetamine[Title/Abstract]))	221
34	((Dextro[Title/Abstract] AND (Amphetamine[Title/Abstract])) AND (Sulfate[Title/Abstract]))	10

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
5	Dexedrine[Title/Abstract]	85
36	((((((((Dexedrine[Title/Abstract] OR ((Dextro[Title/Abstract] AND (Amphetamine[Title/Abstract])) AND (Sulfate[Title/Abstract]))) OR ((Dextro[Title/Abstract] AND (Amphetamine[Title/Abstract]))) OR (Dexamfetamine[Title/Abstract])) OR (Dexamphetamine[Title/Abstract])) OR ((d-Amphetamine[Title/Abstract] AND (Sulfate[Title/Abstract]))) OR (d-Amphetamine[Title/Abstract])) OR (Attentin[Title/Abstract])) OR ((dextroamphetamine[Title/Abstract] AND (Sulfate[Title/Abstract]))) OR (dextroamphetamine[Title/Abstract]))	6,229
37	((((((((Dexedrine[Title/Abstract] OR ((Dextro[Title/Abstract] AND (Amphetamine[Title/Abstract])) AND (Sulfate[Title/Abstract]))) OR ((Dextro[Title/Abstract] AND (Amphetamine[Title/Abstract]))) OR (Dexamfetamine[Title/Abstract])) OR (Dexamphetamine[Title/Abstract])) OR ((d-Amphetamine[Title/Abstract] AND (Sulfate[Title/Abstract]))) OR (d-Amphetamine[Title/Abstract])) OR (Attentin[Title/Abstract])) OR ((dextroamphetamine[Title/Abstract] AND (Sulfate[Title/Abstract]))) OR (dextroamphetamine[Title/Abstract])) OR ("Dextroamphetamine"[Mesh])	9,389
38	((((((((((((Dexedrine[Title/Abstract] OR ((Dextro[Title/Abstract] AND (Amphetamine[Title/Abstract])) AND (Sulfate[Title/Abstract]))) OR ((Dextro[Title/Abstract] AND (Amphetamine[Title/Abstract]))) OR (Dexamfetamine[Title/Abstract])) OR (Dexamphetamine[Title/Abstract])) OR ((d-Amphetamine[Title/Abstract] AND (Sulfate[Title/Abstract]))) OR (d-Amphetamine[Title/Abstract])) OR (Attentin[Title/Abstract])) OR ((dextroamphetamine[Title/Abstract] AND (Sulfate[Title/Abstract]))) OR (dextroamphetamine[Title/Abstract])) OR ("Dextroamphetamine"[Mesh]) AND (((((((((((Attention[Title/Abstract] AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (Hyperactivity[Title/Abstract])) AND (Disorder*[Title/Abstract])) OR (((Attention[Title/Abstract] AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (Disorder*[Title/Abstract])) OR (((Attention[Title/Abstract] AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (Disruptive behavior[Title/Abstract])) AND (Disorder*[Title/Abstract])) OR ((Hyperkinetic[Title/Abstract] AND (Syndrome*[Title/Abstract])) OR ((Brain[Title/Abstract] AND (Dysfunction[Title/Abstract])) AND (Minimal[Title/Abstract])) OR (ADHD[Title/Abstract])) OR (ADHD[Title/Abstract])) OR (attention deficit hyperactivity disorder*[Title/Abstract])) OR ("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]))	1,029
39	"systematic"[filter] OR "meta-analysis"[pt] OR "meta-analysis as topic"[mh] OR "meta analy**"[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR "met analy**"[tw] OR "integrative research"[tiab] OR "integrative review**"[tiab] OR "integrative overview**"[tiab] OR "research integration**"[tiab] OR "research overview**"[tiab] OR "collaborative review**"[tiab] OR "collaborative overview**"[tiab] OR "systematic review"[pt] OR "systematic reviews as topic"[mh] OR "systematic review**"[tiab] OR "technology assessment**"[tiab] OR "technology overview**"[tiab] OR "technology appraisal**"[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR "comparative efficacy"[tiab] OR "comparative effectiveness"[tiab] OR "outcomes research"[tiab] OR "indirect comparison**"[tiab] OR "Bayesian comparison"[tiab] OR ((("indirect treatment"[tiab] OR "mixed-treatment"[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR "systematic overview**"[tiab] OR "methodological overview**"[tiab] OR "methodologic overview**"[tiab] OR "methodological review**"[tiab] OR "methodologic review**"[tiab] OR "quantitative review**"[tiab] OR "quantitative overview**"[tiab] OR "quantitative syntheses**"[tiab] OR "pooled analy**"[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR "hand search**"[tiab] OR "meta-regression**"[tiab] OR metaregression*[tiab] OR "data syntheses**"[tiab] OR "data extraction"[tiab] OR "data abstraction**"[tiab] OR "mantel haenszel"[tiab] OR peto[tiab] OR "der-simonian"[tiab] OR dersimonian[tiab] OR "fixed effect**"[tiab] OR "multiple treatment comparison"[tiab] OR "mixed treatment meta-analys**"[tiab] OR "umbrella review**"[tiab] OR ((("multiple paramet**"[tiab] AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR ("multi-paramet**"[tiab] AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR ((multiparameter*[tiab] AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]	748,253
40	"Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "Pragmatic Clinical Trial"[pt] OR "Equivalence Trial"[pt] OR "Clinical Trial, Phase III"[pt] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[mh] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[mh] OR "Random Allocation"[mh] OR "Double-Blind Method"[mh] OR "Single-Blind Method"[mh] OR Placebos[Mesh:NoExp] OR "Control Groups"[mh] OR (random*[tiab] OR sham[tiab] OR placebo*[tiab]) OR ((singl*[tiab] OR doubl*[tiab]) AND (blind*[tiab] OR dumm*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ((tripl*[tiab] OR trebl*[tiab]) AND (blind*[tiab] OR dumm*[tiab] OR mask*[tiab])) OR (control*[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab] OR group*[tiab])) OR (Nonrandom*[tiab] OR "non random**"[tiab] OR "non-random**"[tiab] OR "quasi-random**"[tiab] OR quasirandom*[tiab] OR allocated[tiab] OR ((("open label"[tiab] OR "open-label"[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR ((equivalence[tiab] OR superiority[tiab] OR "non-inferiority"[tiab] OR noninferiority[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR ("pragmatic study"[tiab] OR "pragmatic studies"[tiab]) OR ((pragmatic[tiab] OR practical[tiab]) AND trial*[tiab]) OR ((quasiexperimental[tiab] OR "quasi-experimental"[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR (phase[ti] AND (III[ti] OR 3[ti]) AND (study[ti] OR studies[ti] OR trial*[ti])) OR (phase[ot] AND (III[ot] OR 3[ot]) AND (study[ot] OR studies[ot] OR trial*[ot]))	4,710,033
41	("network meta-analysis"[mh]) OR ("meta-analysis as topic"[mh] AND network[tiab]) OR ("indirect comparison"[tiab] OR "indirect treatment"[tiab] OR "mixed treatment"[tiab] OR Bayesian[tiab]) OR (network*[tiab] AND ("meta-analy**"[tiab] OR metaanaly*[tiab])) OR ((multi[tiab] OR multiple[tiab]) AND treatment[tiab] AND comparison*[tiab]) OR (mixed[tiab] AND treatment[tiab] AND ("meta-analy**"[tiab] OR metaanaly*[tiab])) OR ("umbrella review**"[tiab] OR nma[tiab]) OR ((Multi[tiab] OR multiple[tiab]) AND paramet*[tiab] AND evidence[tiab] AND synthesis[tiab]) OR (Multiparamet*[tiab] AND evidence[tiab] AND synthesis[tiab]) OR ("multi-paramet**"[tiab] AND evidence[tiab] AND synthesis[tiab]) OR (MPES[tiab])	123,31

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
42	<p>((("systematic"[filter] OR "meta-analysis"[pt] OR "meta-analysis as topic"[mh] OR "meta analy*" [tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR "met analy*" [tw] OR "integrative research"[tiab] OR "integrative review*" [tiab] OR "integrative overview*" [tiab] OR "research integration*" [tiab] OR "research overview*" [tiab] OR "collaborative review*" [tiab] OR "collaborative overview*" [tiab] OR "systematic review"[pt] OR "systematic reviews as topic"[mh] OR "systematic review*" [tiab] OR "technology assessment*" [tiab] OR "technology overview*" [tiab] OR "technology appraisal*" [tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR "comparative efficacy"[tiab] OR "comparative effectiveness"[tiab] OR "outcomes research"[tiab] OR "indirect comparison*" [tiab] OR "Bayesian comparison"[tiab] OR (("indirect treatment"[tiab] OR "mixed-treatment"[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR "systematic overview*" [tiab] OR "methodological overview*" [tiab] OR "methodologic overview*" [tiab] OR "methodological review*" [tiab] OR "methodologic review*" [tiab] OR "quantitative review*" [tiab] OR "quantitative overview*" [tiab] OR "quantitative syntheses*" [tiab] OR "pooled analy*" [tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR "hand search*" [tiab] OR "meta-regression*" [tiab] OR metaregression*[tiab] OR "data syntheses*" [tiab] OR "data extraction"[tiab] OR "data abstraction*" [tiab] OR "mantel haenszel"[tiab] OR peto[tiab] OR "der-simonian"[tiab] OR dersimonian[tiab] OR "fixed effect*" [tiab] OR "multiple treatment comparison"[tiab] OR "mixed treatment meta-analys*" [tiab] OR "umbrella review*" [tiab] OR (("multiple paramet*" [tiab]) AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR (("multi-paramet*" [tiab]) AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR ((multiparameter*[tiab]) AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal] OR ("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "Pragmatic Clinical Trial"[pt] OR "Equivalence Trial"[pt] OR "Clinical Trial, Phase III"[pt] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[mh] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[mh] OR "Random Allocation"[mh] OR "Double-Blind Method"[mh] OR "Single-Blind Method"[mh] OR Placebos[Mesh:NoExp] OR "Control Groups"[mh] OR (random*[tiab] OR sham[tiab] OR placebo*[tiab] OR ((singl*[tiab] OR doubl*[tiab]) AND (blind*[tiab] OR dumm*[tiab] OR mask*[tiab])) OR (tripl*[tiab] OR trebl*[tiab]) AND (blind*[tiab] OR dumm*[tiab] OR mask*[tiab])) OR (control*[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab] OR group*[tiab])) OR (Nonrandom*[tiab] OR "non random*" [tiab] OR "non-random*" [tiab] OR "quasi-random*" [tiab] OR quasirandom*[tiab] OR allocated[tiab] OR ("open label"[tiab] OR "open-label"[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR ((equivalence[tiab] OR superiority[tiab] OR "non-inferiority"[tiab] OR noninferiority[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR ("pragmatic study"[tiab] OR "pragmatic studies"[tiab] OR ((pragmatic[tiab] OR practical[tiab]) AND trial*[tiab]) OR ((quasiexperimental[tiab] OR "quasi-experimental"[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR (phase[ti] AND (III[ti] OR 3[ti]) AND (study[ti] OR studies[ti] OR trial*[ti])) OR (phase[ot] AND (III[ot] OR 3[ot]) AND (study[ot] OR studies[ot] OR trial*[ot])))) OR ("network meta-analysis"[mh] OR "meta-analysis as topic"[mh] AND network[tiab] OR ("indirect comparison"[tiab] OR "indirect treatment"[tiab] OR "mixed treatment"[tiab] OR Bayesian[tiab] OR (network*[tiab] AND ("meta-analy*" [tiab] OR metaanaly*[tiab])) OR (multi[tiab] OR multiple[tiab]) AND treatment[tiab] AND comparison*[tiab] OR (mixed[tiab] AND treatment[tiab] AND ("meta-analy*" [tiab] OR metaanaly*[tiab])) OR ("umbrella review*" [tiab] OR nma[tiab]) OR ((Multi[tiab] OR multiple[tiab]) AND paramet*[tiab] AND evidence[tiab] AND synthesis[tiab]) OR (Multiparamet*[tiab] AND evidence[tiab] AND synthesis[tiab]) OR ("multi-paramet*" [tiab] AND evidence[tiab] AND synthesis[tiab]) OR (MPES[tiab]))</p>	5,203,604
43	<p>((("systematic"[filter] OR "meta-analysis"[pt] OR "meta-analysis as topic"[mh] OR "meta analy*" [tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR "met analy*" [tw] OR "integrative research"[tiab] OR "integrative review*" [tiab] OR "integrative overview*" [tiab] OR "research integration*" [tiab] OR "research overview*" [tiab] OR "collaborative review*" [tiab] OR "collaborative overview*" [tiab] OR "systematic review"[pt] OR "systematic reviews as topic"[mh] OR "systematic review*" [tiab] OR "technology assessment*" [tiab] OR "technology overview*" [tiab] OR "technology appraisal*" [tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR "comparative efficacy"[tiab] OR "comparative effectiveness"[tiab] OR "outcomes research"[tiab] OR "indirect comparison*" [tiab] OR "Bayesian comparison"[tiab] OR (("indirect treatment"[tiab] OR "mixed-treatment"[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR "systematic overview*" [tiab] OR "methodological overview*" [tiab] OR "methodologic overview*" [tiab] OR "methodological review*" [tiab] OR "methodologic review*" [tiab] OR "quantitative review*" [tiab] OR "quantitative overview*" [tiab] OR "quantitative syntheses*" [tiab] OR "pooled analy*" [tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR "hand search*" [tiab] OR "meta-regression*" [tiab] OR metaregression*[tiab] OR "data syntheses*" [tiab] OR "data extraction"[tiab] OR "data abstraction*" [tiab] OR "mantel haenszel"[tiab] OR peto[tiab] OR "der-simonian"[tiab] OR dersimonian[tiab] OR "fixed effect*" [tiab] OR "multiple treatment comparison"[tiab] OR "mixed treatment meta-analys*" [tiab] OR "umbrella review*" [tiab] OR (("multiple paramet*" [tiab]) AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR (("multi-paramet*" [tiab]) AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR ((multiparameter*[tiab]) AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal] OR ("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "Pragmatic Clinical Trial"[pt] OR "Equivalence Trial"[pt] OR "Clinical Trial, Phase III"[pt] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[mh] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[mh] OR "Random Allocation"[mh] OR "Double-Blind Method"[mh] OR "Single-Blind Method"[mh] OR Placebos[Mesh:NoExp] OR "Control Groups"[mh] OR (random*[tiab] OR sham[tiab] OR placebo*[tiab] OR ((singl*[tiab] OR doubl*[tiab]) AND (blind*[tiab] OR dumm*[tiab] OR mask*[tiab])) OR (tripl*[tiab] OR trebl*[tiab]) AND (blind*[tiab] OR dumm*[tiab] OR mask*[tiab])) OR (control*[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab] OR group*[tiab])) OR (Nonrandom*[tiab] OR "non random*" [tiab] OR "non-random*" [tiab] OR "quasi-random*" [tiab] OR quasirandom*[tiab] OR allocated[tiab] OR ("open label"[tiab] OR "open-label"[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR</p>	497

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	<p>((equivalence[tiab] OR superiority[tiab] OR "non-inferiority"[tiab] OR noninferiority[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR ("pragmatic study"[tiab] OR "pragmatic studies"[tiab] OR ((pragmatic[tiab] OR practical[tiab]) AND trial*[tiab])) OR ((quasiexperimental[tiab] OR "quasi-experimental"[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR (phase[ti] AND (III[ti] OR 3[ti]) AND (study[ti] OR studies[ti] OR trial*[ti])) OR (phase[ot] AND (III[ot] OR 3[ot]) AND (study[ot] OR studies[ot] OR trial*[ot])) OR (("network meta-analysis"[mh]) OR ("meta-analysis as topic"[mh] AND network[tiab]) OR ("indirect comparison"[tiab] OR "indirect treatment"[tiab] OR "mixed treatment"[tiab] OR Bayesian[tiab]) OR (network*[tiab] AND ("meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab])) OR ((multi[tiab] OR multiple[tiab]) AND treatment[tiab] AND comparison*[tiab]) OR (mixed[tiab] AND treatment[tiab] AND ("meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab])) OR ("umbrella review*[tiab] OR nma[tiab]) OR ((Multi[tiab] OR multiple[tiab]) AND paramet*[tiab] AND evidence[tiab] AND synthesis[tiab]) OR (Multiparamet*[tiab] AND evidence[tiab] AND synthesis[tiab]) OR ("multi-paramet*[tiab] AND evidence[tiab] AND synthesis[tiab] OR (MPES[tiab])) AND (((((((((((Dexedrine[Title/Abstract]) OR ((Dextro[Title/Abstract]) AND (Amphetamine[Title/Abstract])) AND (Sulfate[Title/Abstract])) OR ((Dextro[Title/Abstract]) AND (Amphetamine[Title/Abstract])) OR (Dexamfetamine[Title/Abstract])) OR (Dexamphetamine[Title/Abstract])) OR ((d-Amphetamine[Title/Abstract]) AND (Sulfate[Title/Abstract])) OR (d-Amphetamine[Title/Abstract])) OR (Attentin[Title/Abstract]) OR ((dextroamphetamine[Title/Abstract]) AND (Sulfate[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine[Title/Abstract]) OR ("Dextroamphetamine"[Mesh])) AND (((((((((((Attention[Title/Abstract]) AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (Hyperactivity[Title/Abstract])) AND (Disorder*[Title/Abstract])) OR (((Attention[Title/Abstract]) AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (Disorder*[Title/Abstract])) OR (((Attention[Title/Abstract]) AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (Disruptive behavior[Title/Abstract]) AND (Disorder*[Title/Abstract])) OR ((Hyperkinetic[Title/Abstract]) AND (Syndrome*[Title/Abstract])) OR ((Brain[Title/Abstract]) AND (Dysfunction[Title/Abstract])) AND (Minimal[Title/Abstract])) OR (ADDH[Title/Abstract]) OR (ADHD[Title/Abstract]) OR (attention deficit hyperactivity disorder*[Title/Abstract]) OR ("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]))</p>	
44	<p>((("systematic"[filter] OR "meta-analysis"[pt] OR "meta-analysis as topic"[mh] OR "meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR "met analy*[tw] OR "integrative research"[tiab] OR "integrative review*[tiab] OR "integrative overview*[tiab] OR "research integration*[tiab] OR "research overview*[tiab] OR "collaborative review*[tiab] OR "collaborative overview*[tiab] OR "systematic review"[pt] OR "systematic reviews as topic"[mh] OR "systematic review*[tiab] OR "technology assessment*[tiab] OR "technology overview*[tiab] OR "technology appraisal*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR "comparative efficacy"[tiab] OR "comparative effectiveness"[tiab] OR "outcomes research"[tiab] OR "indirect comparison*[tiab] OR "Bayesian comparison"[tiab] OR ((("indirect treatment"[tiab] OR "mixed-treatment"[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR "systematic overview*[tiab] OR "methodological overview*[tiab] OR "methodologic overview*[tiab] OR "methodological review*[tiab] OR "methodologic review*[tiab] OR "quantitative review*[tiab] OR "quantitative overview*[tiab] OR "quantitative syntheses*[tiab] OR "pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR "hand search*[tiab] OR "meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR "data syntheses*[tiab] OR "data extraction"[tiab] OR "data abstraction*[tiab] OR "mantel haenszel"[tiab] OR peto[tiab] OR "der-simonian"[tiab] OR dersimonian[tiab] OR "fixed effect*[tiab] OR "multiple treatment comparison*[tiab] OR "mixed treatment meta-analys*[tiab] OR "umbrella review*[tiab] OR ((("multiple paramet*[tiab] AND ("evidence synthesis"[tiab]) OR ((("multi-paramet*[tiab] AND ("evidence synthesis"[tiab]) OR ((multiparameter*[tiab] AND ("evidence synthesis"[tiab]) OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal] OR ("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "Pragmatic Clinical Trial"[pt] OR "Equivalence Trial"[pt] OR "Clinical Trial, Phase III"[pt] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[mh] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[mh] OR "Random Allocation"[mh] OR "Double-Blind Method"[mh] OR "Single-Blind Method"[mh] OR Placebos[Mesh:NoExp] OR "Control Groups"[mh] OR (random*[tiab] OR sham[tiab] OR placebo*[tiab]) OR ((singl*[tiab] OR doubl*[tiab]) AND (blind*[tiab] OR dumm*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ((tripl*[tiab] OR treb[tiab]) AND (blind*[tiab] OR dumm*[tiab] OR mask*[tiab])) OR (control*[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab] OR group*[tiab])) OR (Nonrandom*[tiab] OR "non random*[tiab] OR "non-random*[tiab] OR "quasi-random*[tiab] OR quasirandom*[tiab] OR allocated[tiab] OR ((("open label"[tiab] OR "open-label"[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR ((equivalence[tiab] OR superiority[tiab] OR "non-inferiority"[tiab] OR noninferiority[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR ((("pragmatic study"[tiab] OR "pragmatic studies"[tiab]) OR ((pragmatic[tiab] OR practical[tiab]) AND trial*[tiab])) OR ((quasiexperimental[tiab] OR "quasi-experimental"[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR (phase[ti] AND (III[ti] OR 3[ti]) AND (study[ti] OR studies[ti] OR trial*[ti])) OR (phase[ot] AND (III[ot] OR 3[ot]) AND (study[ot] OR studies[ot] OR trial*[ot])) OR (("network meta-analysis"[mh]) OR ("meta-analysis as topic"[mh] AND network[tiab]) OR ("indirect comparison"[tiab] OR "indirect treatment"[tiab] OR "mixed treatment"[tiab] OR Bayesian[tiab]) OR (network*[tiab] AND ("meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab])) OR ((multi[tiab] OR multiple[tiab]) AND treatment[tiab] AND comparison*[tiab]) OR (mixed[tiab] AND treatment[tiab] AND ("meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab])) OR ("umbrella review*[tiab] OR nma[tiab]) OR ((Multi[tiab] OR multiple[tiab]) AND paramet*[tiab] AND evidence[tiab] AND synthesis[tiab]) OR (Multiparamet*[tiab] AND evidence[tiab] AND synthesis[tiab]) OR ("multi-paramet*[tiab] AND evidence[tiab] AND synthesis[tiab] OR (MPES[tiab])) AND (((((((((((Dexedrine[Title/Abstract]) OR ((Dextro[Title/Abstract]) AND (Amphetamine[Title/Abstract])) AND (Sulfate[Title/Abstract])) OR ((Dextro[Title/Abstract]) AND (Amphetamine[Title/Abstract])) OR (Dexamfetamine[Title/Abstract])) OR (Dexamphetamine[Title/Abstract])) OR ((d-Amphetamine[Title/Abstract]) AND (Sulfate[Title/Abstract])) OR (d-Amphetamine[Title/Abstract])) OR (Attentin[Title/Abstract]) OR ((dextroamphetamine[Title/Abstract]) AND (Sulfate[Title/Abstract])) OR (dextroamphetamine[Title/Abstract]) OR ("Dextroamphetamine"[Mesh])) AND (((((((((((Attention[Title/Abstract]) AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (Hyperactivity[Title/Abstract])) AND (Disorder*[Title/Abstract])) OR (((Attention[Title/Abstract]) AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (Disorder*[Title/Abstract])) OR (((Attention[Title/Abstract]) AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (Disorder*[Title/Abstract])) OR</p>	75

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	(((Attention[Title/Abstract] AND (Deficit[Title/Abstract])) AND (disruptive behavior[Title/Abstract])) AND (Disorder*[Title/Abstract])) OR ((Hyperkinetic[Title/Abstract] AND (Syndrome*[Title/Abstract])) OR ((Brain[Title/Abstract] AND (Dysfunction[Title/Abstract])) AND (Minimal[Title/Abstract])) OR (ADHD[Title/Abstract])) OR (ADHD[Title/Abstract])) OR (attention deficit hyperactivity disorder*[Title/Abstract])) OR ("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]))	

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych (data wyszukiwania: 29.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp attention deficit hyperactivity disorder/	16995
2	attention deficit hyperactivity disorder*.ab,hw,kf,ti.	53159
3	ADHD.ab,hw,kf,ti.	51168
4	ADDH.ab,hw,kf,ti.	138
5	Attention.ab,hw,kf,ti.	794997
6	Deficit.ab,hw,kf,ti.	228074
7	Disorder*.ab,hw,kf,ti.	2936481
8	Hyperactivity.ab,hw,kf,ti.	92093
9	disruptive behavior.ab,hw,kf,ti.	6194
10	Hyperkinetic.ab,hw,kf,ti.	4828
11	Syndrome*.ab,hw,kf,ti.	2398576
12	Brain.ab,hw,kf,ti.	2435923
13	Dysfunction.ab,hw,kf,ti.	1017352
14	Minimal.ab,hw,kf,ti.	497634
15	5 and 6 and 7	92600
16	5 and 6 and 7 and 8	58534
17	5 and 6 and 7 and 9	2457
18	10 and 11	1456
19	12 and 13 and 14	3226
20	2 or 3 or 4 or 15 or 16 or 17 or 18	95719
21	1 or 20	95719
22	exp dexamphetamine/	8268
23	dextroamphetamine.ab,hw,kf,ti.	796
24	Sulfate.ab,hw,kf,ti.	291822
25	Attentin.ab,hw,kf,ti.	8
26	d-Amphetamine.ab,hw,kf,ti.	3341
27	Dexamphetamine.ab,hw,kf,ti.	8864
28	Dexamfetamine.ab,hw,kf,ti.	76
29	Dextro.ab,hw,kf,ti.	126669
30	Amphetamine.ab,hw,kf,ti.	41087
31	Dexedrine.ab,hw,kf,ti.	70
32	23 and 24	97
33	24 and 26	126
34	29 and 30	1185
35	24 and 29 and 30	18
36	23 or 25 or 26 or 27 or 28 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	10949

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
37	22 or 36	10949
38	21 and 37	3072
39	(Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Equivalence Trial or Clinical Trial, Phase III).pt.	0
40	Randomized Controlled Trial/	836425
41	exp Randomized Controlled Trials as Topic/	285572
42	Randomized Controlled Trial (topic)/	285424
43	Controlled Clinical Trial/	473453
44	exp Controlled Clinical Trials as Topic/	295062
45	Controlled Clinical Trial (topic)/	13642
46	Randomization/	97830
47	Random Allocation/	92592
48	Double-Blind Method/	191187
49	Double Blind Procedure/	216124
50	Double-Blind Studies/	176302
51	Single-Blind Method/	54749
52	Single Blind Procedure/	56814
53	Single-Blind Studies/	56814
54	Placebos/	324043
55	Placebo/	380872
56	Control Groups/	110688
57	Control Group/	110688
58	(random* or sham or placebo*).ti,ab,hw,kf.	2656503
59	((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*).ti,ab,hw,kf.	357640
60	((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*).ti,ab,hw,kf.	2492
61	(control* adj3 (study or studies or trial* or group*).ti,ab,kf.	1809026
62	(Nonrandom* or non random* or non-random* or quasi-random* or quasirandom*).ti,ab,hw,kf.	74056
63	allocated.ti,ab,hw.	115657
64	((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*).ti,ab,hw,kf.	95799
65	((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*).ti,ab,hw,kf.	20932
66	(pragmatic study or pragmatic studies).ti,ab,hw,kf.	1060
67	((pragmatic or practical) adj3 trial*).ti,ab,hw,kf.	10031
68	((quasiexperimental or quasi-experimental) adj3 (study or studies or trial*).ti,ab,hw,kf.	22684
69	(phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*).ti,hw,kf.	141573
70	or/39-69	3907017
71	(systematic review or meta-analysis).pt.	0
72	meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/	713956
73	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf.	467523
74	((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf.	20758
75	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*).ti,ab,kf.	61893
76	(data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf.	57901
77	(handsearch* or hand search*).ti,ab,kf.	14393

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
78	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf.	51842
79	(met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf.	22537
80	(meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf.	21097
81	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.	844896
82	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.	522011
83	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.	32417
84	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf.	28351
85	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf.	16705
86	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf.	8240
87	(meta-analysis or systematic review).ab,hw,kf,ti.	800378
88	(multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf.	450
89	(mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf.	267
90	umbrella review*.ti,ab,kf.	2440
91	(multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	35
92	(multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	22
93	(multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	30
94	or/71-93	1124439
95	70 or 94	4597876
96	38 and 95	1049
97	limit 96 to yr="2019 -Current"	181

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane badań pierwotnych i wtórnych (data wyszukiwania: 29.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explode all trees	3878
#2	(attention deficit hyperactivity disorder*).ti,ab,kw	7024
#3	(ADHD):ti,ab,kw	6270
#4	(ADDH):ti,ab,kw	35
#5	(Attention):ti,ab,kw	42885
#6	(Deficit):ti,ab,kw	14576
#7	(Hyperactivity):ti,ab,kw	8730
#8	(Disorder*):ti,ab,kw	216581
#9	(disruptive behavior):ti,ab,kw	1405
#10	(Hyperkinetic):ti,ab,kw	364
#11	(Syndrome*):ti,ab,kw	129839
12	(Brain):ti,ab,kw	84158
13	(Dysfunction):ti,ab,kw	56662
14	(Minimal):ti,ab,kw	36657
15	#5 and #6 and #8	7707
16	#5 and #6 and #7 and #8	7024
17	#5 and #6 and #9 and #8	569

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
18	#10 and #11	75
19	#12 and # 13 and #14	284
20	#15 or #16 or #17 or #18 or #19	8037
21	#1 or #20	8037
22	MeSH descriptor: [Dextroamphetamine] explode all trees	878
23	(dextroamphetamine):ti,ab,kw	841
24	(Sulfate):ti,ab,kw	14633
25	(Attentin):ti,ab,kw	3
26	(d-Amphetamine):ti,ab,kw	475
27	(Dexamphetamine):ti,ab,kw	224
28	(Dexamfetamine):ti,ab,kw	17
29	(Dextro):ti,ab,kw	264
30	(Amphetamine):ti,ab,kw	1912
31	(Dexedrine):ti,ab,kw	19
32	#23 and #24	62
33	#26 and #24	21
34	#29 and #30	25
35	#29 and #30 and #24	2
36	#32 or #33 or #34 or #35 or #23 or #25 or #26 or #27 or #28 or #31	1133
37	#22 or # 36	186869
38	#21 and #37 with Publication Year from 2019 to 2024, with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Dec 2024, in Trials	230