



Rekomendacja nr 103/2025

z dnia 25 lipca 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego
Intuniv (guanfacinum) we wskazaniach:
zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD),
zespół Tourette'a, zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem
nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacinum) we wskazaniach: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) oraz zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacinum) we wskazaniu zespół Tourette'a.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest na produkt leczniczy Intuniv (Guanfacinum) we wskazaniach: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), zespół Tourette'a (TS), zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (TS+ADHD). Lek był dotychczas oceniany w Agencji w 2018, 2020 oraz 2021 roku.

Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dowodów naukowych i wytycznych klinicznych względem przedstawionych w rekomendacji z maja 2018 r. (nr 45/2018), listopada 2020 r. (nr 88/2020) oraz grudnia 2021 r. (nr 137/2021). Prezes Agencji rekomendował wydawanie zgód na refundację ww. produktu we wskazaniu zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) oraz zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Prezes Agencji nie rekomendował wówczas wydawania zgód na refundację we wskazaniu zespół Tourette'a.

Odnalezione dokumenty wytycznych klinicznych, w których opisano postępowanie lecznicze, zalecają stosowanie produktu leczniczego Intuniv we wskazaniach ADHD oraz TS+ADHD. Dowody naukowe w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pozostają spójne z przedstawionymi w ramach poprzednich ocen. Nie odnaleziono wytycznych klinicznych ani dowodów naukowych zalecających stosowanie ww. preparatu we wskazaniu TS.

Szacunkowe roczne obciążenie z tytułu wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv sprowadzanych z zagranicy w trybie importu docelowego wyniosłoby 65 450 zł (dla 12 pacjentów, przy założeniu stałej liczby osób).

Mając na uwadze powyższe oraz uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje jak w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacinum) we wskazaniach: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), zespół Tourette'a, zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem

nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi charakteryzuje się wyraźnie nadmierną aktywnością (niepokój ruchowy, itp.) i wyraźnym zaburzeniem uwagi (rozpraszanie uwagi, brak wytrwałości, szybka zmiana zajęć, niezdolność do dłuższej koncentracji), a także impulsywnością (brak samokontroli, nieprzewidywalne zachowania, brak cierpliwości, ciągle przerywanie wypowiedzi innym osobom, trudności w strukturyzacji zabaw i zadań poznawczych).

Zaburzenia hiperkinetyczne pojawiają się w ciągu pierwszych pięciu lat życia i towarzyszą im często dodatkowe specyficzne opóźnienia rozwoju ruchu i mowy. Główne objawy, takie jak deficyt uwagi, nadmierna aktywność i impulsywność, cechują się dużą trwałością i mogą utrzymać się do wieku dorosłego.

Częstość występowania zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) szacowana jest na 3-10%. W Polsce na ADHD choruje około 139-371 tys. osób w wieku 6-17 lat.

Zespół Tourette’a

Zespół Tourette’a / Gillesa de la Tourette’a charakteryzuje się różnorodnymi tikami (gwałtownie powtarzanymi mimowolnymi ruchami, takimi jak grymasowanie lub mruganie), które poprzedzają tiki wokalne, kaprolalię, echolalię i echopraksję. Objawy pojawiają się zwykle przed 16 rokiem życia. Zespołowi często towarzyszą: zaburzenia hiperkinetyczne z deficytem uwagi, trudności w nauce oraz zaburzenia obsesyjno-kompulsywne. W jednym z badań stwierdzono uogólnione tiki (obejmujące całe ciało) u 64% pacjentów; kaprolalię u 50%, objawy obsesyjno-kompulsywne u 63%, a zaburzenia hiperkinetyczne z deficytem uwagi u 17% pacjentów.

Częstość występowania zespołu Tourette’a w wieku szkolnym podawana jest na poziomie 0,6%. Według największych badań, rozpowszechnianie zespołu Tourette’a wynosi 4,3/10 000 osób w wieku 16-17 lat. Tiki występują częściej u chłopców niż u dziewcząt, częste są tiki rodzinne (Steinborn 2013). Polskie wytyczne na temat leczenia tików i zespołu Tourette’a z 2018 roku podają podobne dane – w populacji dziecięcej częstość występowania zespołu Tourette’a określona na podstawie badania osób między 5. a 18. rokiem życia wynosi około 0,8%, przewlekłych tików ruchowych – 1,65%, przewlekłych tików głosowych – 0,69%, a tików przemijających – 2,99%. W populacji polskiej określono chorobowość zespołu Tourette’a na 0,6% wśród dzieci w wieku 12–15 lat. Jakikolwiek zaburzenie tikowe dotyczy 2,82% osób między 5. a 18. rokiem życia. Tiki u osób dorosłych występują znacznie rzadziej i dotyczą 0,08% populacji w tej grupie wiekowej. Częstość występowania zespołu Tourette’a u osób powyżej 18. roku życia szacuje się na 0,05%, czyli występuje 15–20 razy rzadziej niż u dzieci.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne wskazują, że podstawową metodą terapii ADHD są terapie nefarmakologiczne, przede wszystkim wsparcie psychologiczne m.in. terapia behawioralna i pomoc w szkole. Większość zaleca również ćwiczenia fizyczne oraz identyfikowanie i zmienianie innych potencjalnych przyczyn zaburzeń, np. brak rutyny, niewystarczająca ilość snu, dieta. Podkreśla się, że dopiero jeśli terapie nefarmakologiczne są niewystarczające, powinno się rozważyć terapię farmakologiczną.

W pierwszej linii leczenia farmakologicznego ADHD stosowany jest metylofenidat, który jest finansowany ze środków publicznych we wskazaniu „*zespół nadpobudliwości psychoruchowej wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego psychoterapię) leczenia u dzieci powyżej 6 roku życia*”. Innymi dostępnymi opcjami farmakoterapii jest lisdeksamfetamina i dekstroamfetamina. W przypadku nietolerancji lub nieskuteczności leczenia z wykorzystaniem tych substancji, wskazuje się na zastosowanie guanfacyny i atomoksetyny. Atomoksetyna finansowana jest ze środków publicznych

we wskazaniu „nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette’a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 roku życia oraz u młodzieży”.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Intuniv zawiera substancję czynną guanfacynę, która jest lekiem niestymulującym. Mechanizm działania guanfacyny w zespole ADHD nie został do końca ustalony.

Produkt Intuniv został zarejestrowany centralnie przez Europejską Agencję Leków (EMA), jednak jest niedostępny na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produktu Intuniv, jest on wskazany w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych, odnaleziono i włączono do analizy 3 publikacje w leczeniu ADHD:

- Idrees 2023 – przegląd systematyczny literatury z meta analizą sieciową dotyczący wpływu leków stymulujących i niestymulujących (w tym guanfacyna o przedłużonym działaniu – GXR) na działanie autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z ADHD (29 badań dotyczących ciśnienia krwi oraz 32 tętna);
- Ostinelli 2025 – przegląd systematyczny literatury z meta analizą sieciową, porównujący korzyści i szkody różnych terapii w leczeniu ADHD (razem 113 RCT, N=14 887, z czego 3 badania dotyczyły terapii GXR);
- W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono do przeglądu badanie RWD Taipale 2024, którego celem była analiza bezpieczeństwa interwencji stosowanych u pacjentów ADHD.

Nie odnaleziono badań opisujących zespół Tourette’a (TS) lub zespół Tourette’a ze współtowarzyszącym ADHD (TS+ADHD).

Skuteczność i bezpieczeństwo

Idrees 2023

Nie obserwowano istotnych statystycznie (IS) różnic pomiędzy wpływem GXR, a placebo (PLC) na tętno (g Hedges’a = -0,5103; 95% CI: -1,2720; 0,2513; p=0,1364; heterogeniczność=29,2896), ciśnienie skurczowe (g Hedges’a = -0,3914; 95% CI: -1,1357; 0,3530; p=0,1929; heterogeniczność=26,6416) oraz ciśnienie rozkurczowe (g Hedges’a = -0,2578; 95% CI: -1,0172; 0,5017; p=0,3519; heterogeniczność=28,2047). Dla atomoksetyny, wykazano IS zwiększenie ciśnienia skurczowego w porównaniu do PLC (g Hedge’a=0,1831, 95% CI: 0,0048; 0,3613; p=0,0463), wyniki dla pozostałych wskaźników nie były IS.

W przypadku podania GXR w skojarzeniu z psychostymulantami, obserwowano niewielki spadek tętna mierzonego w pozycji leżącej, ciśnieniu skurczowym oraz rozkurczowym. Podanie większych dawek GXR+metylofenidat lub GXR+amfetamina wiązało się z większym średnim spadkiem ciśnienia krwi oraz tętna. Wyniki przedstawiono jedynie jako część przeglądu narracyjnego, gdyż nie było możliwe wyliczenie wielkości efektu.

Dla metylofenidatu obserwowano IS zwiększenie tętna (g Hedge’a=0,4185; 95% CI: 0,2827; 0,5544 p<0,001), ciśnienia skurczowego (g Hedge’a=0,1166; 95% CI: 0,0363; 0,1968; p=0,0060) i rozkurczowego (g Hedge’a=0,1444; 95% CI: 0,0293; 0,2596; p=0,0159) w porównaniu do PLC. W przypadku lisdeksamfetaminy vs PLC wystąpiło IS zwiększenie tętna (g Hedge’a=0,3086 95% CI: 0,0475; 0,5697; p=0,0276) oraz dla mieszanych soli amfetaminy: tętna, (g Hedge’a=0,2863; 95% CI: 0,1119; 0,4607; p=0,0029), ciśnienia skurczowego (g Hedge’a=0,1177; 95% CI: 0,0513; 0,1841; p=0,0016) i rozkurczowego (g Hedge’a=0,1678; 95% CI: 0,0362; 0,2994; p=0,0155).

Ostinelli 2025

Wyniki wskazują, iż GXR jest skuteczniejsza niż PLC w redukcji najważniejszych objawów ADHD ocenianych przez pacjenta (SMD=-0,67, 95% CI: -1,36; 0,01) oraz ocenianych przez lekarza (SMD=-0,39, 95% CI: -0,86; 0,07;) w okresie zbliżonym do 12 tygodni, jednak różnica nie była IS. Obserwowano IS poprawę dla stymulantów (w ocenie pacjenta SMD=-0,39, 95% CI: -0,52; -0,26, jak i lekarza SMD=-0,61, 95% CI: -0,71; -0,51) oraz atomoksetyny (w ocenie pacjenta SMD=-0,38, 95% CI: -0,56; -0,21, jak i lekarza SMD=-0,51, 95% CI: -0,64; -0,37). Terapia poznawczo-behawioralna, terapia usprawnienia poznawczego, praktyka uważności (ang. mindfulness), psychoedukacja oraz przezczaszkowa stymulacja prądem stałym uzyskały IS lepszy wynik niż PLC w ocenie lekarza, ale nie pacjenta.

Pod względem akceptowalności terapii (wszystkie przyczyny przerwania terapii) w 12 tygodniu guanfacyna była IS gorzej tolerowana (ang. less acceptable) niż PLC (OR=3,70, 95% CI: 1,22; 11,19), podobnie jak atomoksetyna (OR=1,43, 95% CI: 1,14; 1,8). Dla punktu końcowego związanego z tolerowaniem terapii (ang. tolerability) GXR uzyskała gorsze wyniki niż PLC (OR=7,98, 95% CI: 2,29; 27,83), podobnie atomoksetyna (OR=2,43, 95% CI: 1,89; 3,12), modafinil (OR=3,99, 95% CI: 1,60; 9,94) i stymulanty (OR=2,15, 95% CI: 1,61; 2,88).

Dla punktu końcowego wpływ na zaburzenie regulacji emocji w 12 tygodniu, nie było IS różnicy pomiędzy GXR vs PLC (SMD=0,12, 95% CI: -0,35; 0,59, $p=0,618$), natomiast obserwowano IS korzyść z terapii atomoksetyną (SMD=0,36, 95% CI: -0,53; -0,18, $p<0,0001$) oraz stymulantami (SMD=-0,35, 95% CI: -0,50; -0,20, $p<0,0001$). W 26 tygodniu nie było IS różnicy pomiędzy żadną interwencją a PLC, natomiast w 52 tygodniu wystąpiła IS różnica na korzyść stymulantów vs PLC.

Pod względem zaburzeń funkcji wykonawczych oraz jakości życia nie odnotowano IS różnic pomiędzy interwencjami farmakologicznymi a PLC.

Taipale 2024

W publikacji przeanalizowano dane z rejestru od 221 714 pacjentów (5 502 stosowało GXR) w wieku 16-65 lat z ADHD. Istotnym ograniczeniem włączonej publikacji jest brak informacji dotyczącej formy guanfacyny, w publikacji nie podano czy były to w formy krótko- czy też długodziałające. Stosowanie GXR nie wiązało się z IS różnicą w prawdopodobieństwie hospitalizacji z powodów psychiatrycznych (HR=1,08; 95% CI: 0,97; 1,20; $p=0,19$) i niepsychiatrycznych (HR=1,02; 95% CI: 0,81; 1,30; $p=0,85$) w porównaniu do pacjentów nie stosujących leków, w przeciwieństwie do terapii amfetaminami, lisdeksamfetaminą, terapiami skojarzonymi, deksroamfetaminą i metylofenidatem.

W przeciwieństwie do pozostałych leków, stosowanie GXR i klonidyny nie wiązało się z redukcją ryzyka wystąpienia prób samobójczych/zgonów (HR=1,65; 95% CI: 1,12; 2,43; $p=0,01$).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem jest niewielka liczba badań pierwotnych, w których stosowano guanfacynę oraz brak wyników dla długoterminowego stosowania interwencji. Odnalezione publikacje dotyczyły populacji dorosłych (wskazanie off-label) albo populacji mieszanej z ADHD, natomiast nie odnaleziono nowych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. Również dla wskazań pozarejestracyjnych TS oraz TS+ADHD nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia. Dodatkowo, brakuje również badań head-to-head porównujących skuteczność GXR względem innych interwencji.

Ponadto w przypadku badania RWD Taipale 2024 dotyczącym bezpieczeństwa nie podano czy stosowane były formy krótko- czy też długodziałające.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z informacją ze zlecenia, ceny przedmiotowego produktu leczniczego dla poszczególnych dawek wynoszą:

- 1 mg: 550,00 zł / 28 tabletek,

- 2 mg: 600,00 zł / 28 tabletek,
- 3 mg: 650,00 zł / 28 tabletek,
- 4 mg: 700,00 zł / 28 tabletek.

Są to szacunkowe ceny netto sprzedaży produktu do apteki, zawierające marżę hurtową.

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

Nie dotyczy.

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

Wg danych Ministerstwa Zdrowia z 2024 r. w ramach importu docelowego. we wskazaniu zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) oraz zespół Tourette'a (TS) ze współtowarzyszącym ADHD finansowany jest jedynie Intuniv. Nie sprowadzono leku Intuniv we wskazaniu TS w 2024 r.

Należy zwrócić uwagę, iż niektórzy pacjenci stosują więcej niż 1 dawkę leku. Łączna liczba osób w 2024 r., dla których sprowadzono Intuniv w ADHD wynosi 11, natomiast w przypadku TS+ADHD sprowadzono lek dla 1 pacjenta. W 2024 r. sprowadzono produkt Intuniv na łączną kwotę 68 450 zł. Podział opakowań prezentował się następująco:

- Intuniv 1 mg – 28 opakowań,
- Intuniv 2 mg – 15 opakowań,
- Intuniv 3 mg – 29 opakowań,
- Intuniv 4 mg – 36 opakowań.

W ramach oszacowań przyjęto, że liczba sprowadzanych opakowań nie ulegnie zmianie.

Przyjmując powyższe założenia, koszty refundacji mogą wynieść:

- we wskazaniu ADHD:
 - Intuniv 1 mg – 8 800 zł,
 - Intuniv 2 mg – 9 000 zł,
 - Intuniv 3 mg – 18 850 zł,
 - Intuniv 4 mg – 16 800 zł.
- we wskazaniu TS+ADHD:
 - Intuniv 1 mg – 6 600 zł,
 - Intuniv 4 mg – 8 400 zł.

Ograniczenia

Główna niepewność przeprowadzonych oszacowań dotyczy przyjętych założeń, iż liczba sprowadzanych opakowań oraz cena leku w kolejnych latach będą stałe.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego w ADHD: polskie PTP 2024, brytyjskie RCPsych 2023, australijskie AADPA 2022, a w leczeniu zespołu Tourette'a europejskie ESSTS 2021.

W wytycznych wskazuje się na terapię nefarmakologiczną jako podstawę leczenia ADHD, a jedynie w przypadku braku poprawy lub silnych objawów zaleca się włączenie leczenia farmakologicznego. Autorzy PTP 2024 zaznaczają, że w Polsce dostępne są jedynie metylofenidat oraz atomoksetyna, natomiast lisdeksamfetamina jest lekiem dalszego wyboru ze względu na brak dostępności, podobnie jak guanfacyna. W dokumentach zagranicznych przedstawiono, że we wskazaniu ADHD u dzieci powyżej 6 r. ż., młodzieży i dorosłych lekami pierwszego wyboru są stymulanty (metylofenidat, lisdeksamfetamina i amfetaminy). W przypadku niemożności stosowania lub braku skuteczności stymulantów zaleca się terapię lekami nie stymulującymi (guanfacyna, atomoksetyna).

Dla wskazania zespół Tourette'a w wytycznych ESSTS 2021 zamieszczono informację, iż leczeniem farmakologicznym pierwszego wyboru jest aripiprazol, a w kolejnych liniach min. rysperydon, klonidyna i guanfacyna. Guanfacyna i klonidyna są w szczególności zalecane w przypadku współwystępowania TS z ADHD.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.04.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: znak PLD.45340.600.2025.1.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (Guanfacinum) we wskazaniach: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), zespół Tourette'a, zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 96/2025 z dnia 23 lipca 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (Guanfacinum) we wskazaniach: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), zespół Tourette'a, zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2025 z dnia 23 lipca 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (Guanfacinum) we wskazaniach: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), zespół Tourette'a, zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.
2. Raport nr: OT.4211.8.2025 Intuniv (Guanfacinum) we wskazaniach: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), zespół Tourette'a, zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.
Data ukończenia: 16 lipca 2025 r.