



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.8.2025

(Aneks do opracowań nr: OT.4211.37.2021
oraz OT.4311.21.2019)

Data ukończenia: 16 lipca 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 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 (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 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 szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

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

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

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

Wykaz skrótów

ADHD	wskazanie: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi ang. Attention Deficit Hyperactivity Disorder)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
GUA	guanfacyna
GXR	guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu (ang. extended release guanfacine)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IS	Istotność statystyczna
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 r., poz. 686 z późn.zm.)
m. c.	masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. network meta analysis)
NR	pacjenci bez odpowiedzi (ang. non-responders)
PLC	Placebo
PR	pacjenci z częściową odpowiedzią (ang. partial responders)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
RWD	real-world evidence
SMD	standaryzowana różnica średnich (ang. standardised mean difference)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
TS	zespół Tourette’a (ang. Tourette syndrome)

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 i wcześniejsze oceny	6
2.2. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3. Problem zdrowotny	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4. Opinie ekspertów klinicznych	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	7
6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
7. Wskazanie dowodów naukowych	13
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	13
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	13
7.2.1. Opis badań włączonych do analizy	13
7.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu	14
7.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	15
7.4. Podsumowanie dowodów naukowych	17
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	18
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	18
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	18
9. Kluczowe informacje i wnioski	20
10. Źródła	22
11. Załączniki	23
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	23
11.2. Diagram selekcji publikacji	28

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)
i znak pisma zlecającego

03.04.2025 r.
PLD.45340.600.2025.1.KB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

produkt leczniczy: Intuniv, Guanfacinum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniach: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), zespół Tourette'a, zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2023 r. poz. 1448, 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. z 2024 r. 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

Analizowana technologia medyczna:

- Intuniv, Guanfacinum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu,

Do finansowania we wskazaniach:

zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), zespół Tourette'a, zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie i wcześniejsze oceny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.21.2019 (wskazanie: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, ADHD) oraz OT.4211.37.2021 (zespół Tourette'a, TS oraz zespół Tourette'a wraz ze współwystępującym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej, TS+ADHD). W 2019 r. produkt leczniczy Intuniv (guanfacyna) uzyskał pozytywną rekomendację zarówno RP³ jak i Prezesa Agencji⁴ we wskazaniu zespół Tourette'a wraz z towarzyszącym ADHD na podstawie wyższości nad placebo oraz zaleceniami zawartymi w wytycznych klinicznych, natomiast negatywną w zespole Tourette'a ze względu na brak dowodów dotyczących skuteczności. We wskazaniu ADHD, w 2018 r. produkt otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji⁵ oraz RP⁶ w leczeniu ADHD ze względu na rekomendacje kliniczne, opinie ekspertów i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Podobnie w 2021 r. Intuniv uzyskał pozytywne rekomendacje do stosowania w ADHD w drugiej i kolejnych liniach leczenia, ze względu na brak nowych dowodów wpływających na poprzednie wnioskowanie⁷ oraz na użyteczność guanfacyny w redukcji objawów i negatywnych skutków ADHD⁸.

Dodatkowo, w 2024 r. we wskazaniu ADHD poddano ocenie w ramach importu docelowego produkty lecznicze Adderall XR (amphetamine/dextroamphetamine), Elvanse (lisdeksamfetamina) i Attentin (dekstroamfetamina), natomiast w 2023 r. we wskazaniu przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Tourette'a) i zespół Leigha oceniano Orap (pimozyd).

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Intuniv jest wskazany do stosowania w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD) 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. Tym samym w przypadku pozostałych ocenianych wskazań (ADHD u pacjentów dorosłych, a także zespole Tourette'a oraz zespole Tourette'a z towarzyszącym ADHD) byłby stosowany off-label.

Według zlecenia MZ, nie sprowadzono innych produktów w ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach.

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

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

³https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/290/SRP/U_49_412_30112020_s_88_Intuniv_guanfacinum_import_zacz_REOPTR.pdf

⁴https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/290/REK/2020_11_30_Rekomendacja_nr_RP_88_2020_Intuniv_Import_docelowy_BP_REOPTR.pdf

⁵https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/051/REK/RP_45_2018_Intuniv.pdf

⁶https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/051/SRP/U_17_150_180507_stanowisko_46_Intuniv_import.pdf

⁷https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/163/REK/2021%2012%2010%20BP%20Rekomendacja%20137-2021%20Intuniv%20import%20BIP.pdf

⁸https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/163/SRP/U_54_322_06122021_s_137_Intuniv_import_zacz.pdf

3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w ocenianym wskazaniu w dniach 02.07.2025 r. przeszukano następujące źródła:

- European ADHD Guideline Group (EAGG), <https://eunethydis.eu/eunethydis-initiatives/european-adhd-guideline-group/>
- ADHD World Federation, <https://www.adhd-federation.org/>
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) <https://ptneuro.pl/>
- Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP) <https://psychiatria.org.pl/>
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) <https://www.aacap.org/>
- European Psychiatric Association (EPA) <https://www.europsy.net/>
- European Academy of Neurology (EAN) <https://www.ean.org/>
- American Academy of Neurology (AAN) <https://www.aan.com>
- American Psychiatric Association (APA), <https://www.psychiatry.org/>,
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/>
- Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA), <https://www.caddra.ca/>,
- British Association for Psychopharmacology (BAP), <https://www.bap.org.uk/guidelines>,
- National Health and Medical Research Council (HMRC), <http://www.nhmrc.gov.au/>,

Do analizy włączano wytyczne opublikowane po dacie wyszukiwania w raporcie OT.4311.21.2019 tj. 18 listopada 2020 r. dla wskazania zespół Tourette'a (TS) i zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) oraz po dacie wyszukiwania w raporcie OT.4211.37.2021 tj. 12 listopada 2021 r. dla wskazania ADHD.

Dodatkowo, przeprowadzono wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji. Wykorzystano hasła zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, attention deficit hyperactivity disorder, ADHD, zespół Tourette'a, Tourette syndrome, wraz z wytyczne, rekomendacje, guidelines, recommendation, consensus statement, position statement.

Do raportu włączono 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 terapie nefarmakologiczne 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.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	
PTP 2024 (Polskie) <u>Konflikt interesów:</u> Zgłoszono konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Wytyczne dotyczą diagnostyki i postępowania w ADHD u dorosłych <u>Postępowanie terapeutyczne</u> Istnieją 3 główne ścieżki oddziaływań rekomendowanych u osób dorosłych z ADHD: psychoedukacja, interwencje nefarmakologiczne (psychospołeczne) oraz interwencje farmakologiczne. Psychoedukacja powinna obejmować wszystkich pacjentów z diagnozą ADHD. Celem interwencji pozafarmakologicznych (psychospołecznych) jest poprawa funkcjonowania pacjenta, natomiast celem oddziaływań farmakologicznych jest przede wszystkim redukcja nasilenia objawów ADHD, a w konsekwencji także redukcja niesprawności społecznej związanej z tymi objawami. Wsparcie pacjenta z ADHD powinno być działaniem multimodalnym, obejmującym różne rodzaje interwencji, specjalistów oraz modyfikacji z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb pacjenta. <u>Farmakoterapia osób dorosłych z ADHD</u> Włączenie farmakoterapii powinno być rozważane, gdy objawy ADHD są na tyle poważne, że powodują u pacjenta istotne zaburzenie funkcjonowania, a interwencje nefarmakologiczne, takie jak terapia behawioralna czy modyfikacje środowiskowe, są niewystarczające. Decyzja o rozpoczęciu farmakoterapii powinna być podejmowana wspólnie z pacjentem, z uwzględnieniem jego preferencji, poziomu dysfunkcji, a także oczekiwań co do skutków leczenia. 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. <u>Leki zarejestrowane do stosowania u osób z rozpoznaniem ADHD</u> <u>Metylofenidat</u> • stosowany głównie w leczeniu ADHD oraz narkolepsji; ◦ wpływa przede wszystkim na podtrzymywanie stanu czuwania oraz redukcję objawów ADHD, takich jak zaburzenia koncentracji uwagi i nadpobudliwość ruchowa; • lek pierwszego rzutu; • stosowany u dzieci powyżej 6 r.ż. jak i u dorosłych; • dostępny w formach: ◦ IR (immediate release) – tabletki o natychmiastowym uwalnianiu ◦ CR/MR (controlled release/modified release) – kapsułki o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu – preferowane u dorosłych ◦ OROS (osmotic release oral system) – tabletki o systemie osmotycznego uwalniania – preferowane u dorosłych <u>Atomoksetyna</u> • lek pierwszego rzutu, gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia psychostymulantami lub gdy pacjent nie reaguje na nie, źle je toleruje lub gdy istnieje wysokie ryzyko ich nadużywania ◦ wpływa na poprawę uwagi, kontrolę impulsów oraz zmniejszenie nadpobudliwości; <u>Lisdeksamfetamina</u> • stosowany głównie w leczeniu ADHD oraz narkolepsji; ◦ stosowanie jest związane zarówno z poprawą w zakresie zaburzeń koncentracji uwagi, jak i nadpobudliwości ruchowej. • lek dalszego wyboru z uwagi na ograniczoną dostępność w Polsce, jednak w zagranicznych wytycznych, np. grupy specjalistów European Consensus Statement czy NICE, lisdeksamfetamina jest zaliczana do leków pierwszego wyboru. Alfa-2 agoniści jak guanfacyna i klonidyna są niedostępne w Polsce. <u>Nie podano siły zaleceń i jakości dowodów.</u>
RCPsych 2023 (Brytyjskie) <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Wytyczne dotyczą diagnozy i postępowania w ADHD u dorosłych Należy najpierw rozważyć modyfikacje środowiskowe, zanim rozpocznie się interwencje farmakologiczne. Leczenie farmakologiczne należy rozważyć jedynie w przypadku niepowodzenia leczenia nefarmakologicznego i dalszego upośledzenia w jednej z domen codziennego funkcjonowania (rodzinnego, edukacja itd.). <u>Farmakologiczne leczenie ADHD</u> Leczenie farmakologiczne uważane jest za jedno z najbardziej skutecznych terapii u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, gdzie zakres wielkości efektu⁹ wynosi 0,6-0,9. <u>Leki pobudzające (stymulujące)</u> <u>Leczenie I linii</u>

⁹ W wytycznych nie odniesiono się w jaki sposób była liczona wielkość efektu.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• metylofenidat ◦ również w przypadku braku odpowiedzi na lisdeksamfetaminę podaną w pierwszej linii ◦ wielkość efektu 0,5; ◦ dostępne formułacje krótko- i długodziałające. • lisdeksamfetamina ◦ w przypadku pacjentów z objawami o umiarkowanym lub większym nasileniu, ◦ w przypadku braku odpowiedzi na metylofenidat podany w pierwszej linii, ◦ lek o spowolnionym uwalnianiu. Leczenie II linii • dekstroamfetamina ◦ zalecana u pacjentów z satysfakcjonującą odpowiedzią na lisdeksamfetaminę, którzy nie mogą tolerować jej skutków ubocznych. <u>Leki niestymulujące</u> Leki niestymulujące mają opóźnione działanie oraz należy stopniowo zwiększać ich dawkę ze względu na możliwość wystąpienia skutków ubocznych. Leczenie II linii • atomoksetyna ◦ należy rozważyć u dorosłych nieodpowiadających lub nietolerujących na lisdeksamfetaminę i metylofenidat, ◦ niższy efekt (0,4) terapii zauważa się kilka tygodni później niż leków pobudzających, ◦ dawkowanie raz dziennie, nie wymaga bardzo dokładnego ustalania dawki, ◦ dawkowanie należy zacząć od 40 mg dziennie, zwiększając o 20 mg co tydzień. Nie zauważono korzyści przy dawkach większych niż 80 mg/dzień. • guanfacyna ◦ stosowana w przypadku nietolerancji, braku skuteczności albo u pacjentów dla których stymulanty są nieodpowiednie; ◦ zarejestrowana do stosowania u dzieci, u dorosłych off-label; ◦ GXR może powodować senność. <u>Leki o niższej jakości dowodów</u> • bupropion, • klonidyna, • modafinil, • inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny: wenlafaksyna, reboksetyna, duloksetyna, imipramina. <u>Czas trwania terapii</u> Po ustaleniu optymalnej dawki zaleca się kontynuację i monitorowanie co najmniej raz do roku. W przypadku leków pobudzających możliwa jest ewaluacja konieczności kontynuacji dalszego leczenia poprzez monitorowanie symptomów podczas tzw. „wakacji lekowych” (ang. drug holidays). Takie odstawienie często występuje w przypadku, gdy pacjent pominię dawkę leku. U starszych dzieci i dorosłych częste jest stosowanie wyższych dawek leków w ciągu tygodnia i przerw w weekendy. Atomoksetyna nie może być w ten sposób stosowana ze względu na potrzebę stopniowego zwiększania dawki. Leki niestymulujące należy odstawiać wolniej niż pobudzające. <u>Nie podano siły zaleceń i jakości dowodów.</u>
AADPA 2022 (Australijskie) <u>Konflikt interesów:</u> Brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> Australian Government's Department of Health	Wytczne dotyczą diagnozy i postępowania w ADHD Leczenie farmakologiczne wykazuje największą skuteczność w zmniejszaniu objawów ADHD, natomiast niefarmakologiczne skutkuje minimalizacją codziennego wpływu objawów ADHD i związanych z nimi trudności. Należy oferować równocześnie leczenie farmakologiczne i niefarmakologiczne, gdy: • objawy ADHD prawdopodobnie ustaną przy stosowaniu jednego typu leczenia, • objawy ADHD są na tyle poważne, że niezbędne jest ich jak najszybsze zmniejszenie i włączenie leczenia niefarmakologicznego później, w razie potrzeby, • jeden typ leczenia jest łatwiej dostępny. Farmakologiczne leczenie ADHD <u>Dzieci w wieku poniżej 5 lat</u> Jeśli objawy ADHD powodują znaczne upośledzenie w więcej niż jednej sferze funkcjonowania, specjalista powinien ocenić zachowanie dziecka, aby określić odpowiednie opcje leczenia. Należy ostrożnie stosować i monitorować terapie. <u>Dzieci i młodzież w wieku od 5 do 17 lat</u> Zaleca się podawanie (****, ++, EBR): • metylofenidatu, • dekstroamfetaminy,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• lisdeksamfetaminy, w I linii leczenia, gdy objawy ADHD powodują znaczne upośledzenie. Zaleca się podawanie (****, ++, EBR): • atomoksetyny, • guanfacyny, • klonidyny, w przypadkach: • przeciwwskazania do stosowania leków pobudzających, • wystąpienia nietolerancji na metylofenidat, dekstroamfetaminę lub lisdeksamfetaminę, • nie wystąpiła poprawa po podaniu oddzielnie dekstroamfetaminy lub lisdeksamfetaminy oraz metylofenidatu w odpowiednich dawkach, • lek może być korzystny jako uzupełnienie obecnego schematu leczenia. Nie odnaleziono nowych dowodów dla porównania guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu (GXR) vs atomoksetyna, natomiast poprzednie dane z badań niskiej jakości wskazywały na brak IS dla punktu końcowego przerwanie leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane. Dla porównania GXR vs PLC nie odnaleziono nowych dowodów, natomiast przy opracowaniu poprzedniej wersji wytycznych wskazano na klinicznie istotną różnicę pomiędzy interwencjami dla punktu końcowego ogólna poprawa ADHD, objawy nadpobudliwości oraz ogólny wskaźnik poprawy oceniany według lekarza. Obserwowano również więcej zdarzeń niepożądanych w grupie GXR. <u>Dorośli w wieku od 18 lat i powyżej</u> Zaleca się podawanie (****, ++, EBR): • metylofenidatu, • dekstroamfetaminy • lisdeksamfetaminy w leczeniu I linii, gdy objawy ADHD powodują znaczne upośledzenie. Zaleca się podawanie (****, +, EBR): • atomoksetyny, • guanfacyny, w przypadku: • przeciwwskazania do stosowania leków pobudzających, • wystąpienia nietolerancji na metylofenidat, dekstroamfetaminę lub lisdeksamfetaminę, • nie wystąpiła poprawa po podaniu oddzielnie dekstroamfetaminy lub lisdeksamfetaminy oraz metylofenidatu w odpowiednich dawkach, • lek może być korzystny jako uzupełnienie obecnego schematu leczenia. <u>Dorosłym z ADHD można zaproponować (****, +, EBR):</u> • bupropion, • klonidynę, • modafinil, • reboksetynę, • wenlafaksynę. <u>Oraz dodatkowo (nie wskazano siły ani jakości dowodów naukowych):</u> • lamotrygina, • aripiprazol, • agomelatyna, • armodafinil, • deswenlafaksyna. <u>Siła zaleceń:</u> **** silna rekomendacja dla opcji, *** warunkowe zalecenie dla opcji, ** zalecenie warunkowe dla opcji lub komparatora, * warunkowe odrzucenie wariantu. <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 <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.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	CCR – <i>clinical consensus recommendation</i> – zalecenie oparte na konsensusie klinicystów. Dla kluczowych zagadnień nie odnaleziono dowodów, aby osiągnąć EBR, zatem przeprowadzono przegląd narracyjny przez podgrupę ekspertów. Dla zagadnień o niższej wadze lub gdy było niewiele lub nie istniały dowody wysokiej jakości, przeprowadzono przegląd narracyjny. CPP – <i>clinical practice point</i> – zalecenie oparte na praktyce klinicznej.
Zespół Tourette'a oraz zespół Tourette'a ze współwystępującym ADHD	
ESSTS 2021 (europejskie) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Karolinska Institutet	Leczenie farmakologiczne pacjentów z zespołem Tourette'a (ang. Tourette syndrome, TS) i innymi zaburzeniami tikowymi Nie wskazano, czy zalecenia dotyczą formy krótko- czy długodziałającej. Wytyczne przedstawiają jakie jest obecnie najczęściej wybierane postępowanie, nie wydając bezpośrednio zaleceń. Leczeniem pierwszego wyboru, zarówno u dorosłych i dzieci z zespołem Tourette'a <u>Terapie farmakologiczne w leczeniu tików</u> <i>I linia</i> • arypiprazol ◦ stosowane u pacjentów z zachowaniami agresywnymi i irytacją ◦ wykazuje korzystny wpływ na profil metaboliczny. <i>Kolejne linie leczenia</i> • rysperydon ◦ stosowane u pacjentów z zachowaniami agresywnymi i irytacją; ◦ pozytywny wpływ na krótkoterminowe funkcjonowanie w społeczeństwie; ◦ w przypadku występowania poważnych upośledzających lub prowadzących do urazów stereotypii możliwe jest stosowanie rysperydonu i fluoksetyny. • klonidyna ◦ może mieć większy efekt u dzieci ze współwystępującym ADHD, aniżeli z samymi zaburzeniami tikowymi. • guanfacyna ◦ wyniki dotyczące pozytywnego wpływu GUA na leczenie tików nie są spójne: niedawno przeprowadzone RCT na małej grupie wykazało brak skuteczności GUA w porównaniu do PLC w kontroli tików (50% pacjentów w grupie interwencji i 22% w grupie PLC miało współwystępujące ADHD), natomiast poprzednia MA wskazała na wyższość interwencji; ◦ może wpływać na wystąpienie manii u osób z historią choroby dwubiegunowej; ◦ może powodować wystąpienie wydłużenia odstępu QTc, w szczególności forma o przedłużonym działaniu. Guanfacyna i klonidyna mogą być skuteczne w przypadku leczenia osób z zaburzeniem kontroli impulsów. Leki te powodują obniżenie ciśnienia, bradykardię i ospałość. • haloperydol ◦ stosowany u niewielkiej grupy opornych na inne formy leczenia pacjentów z TS, ze względu na znaczące działania niepożądane. • pimozyd ◦ zalecany jedynie u pacjentów z nasilonymi objawami TS i z chorobą oporną na inne formy leczenia; ◦ wykazuje znaczące działania niepożądane, choć mniejsze niż haloperydol. • tiapryd ◦ dane nt. skuteczności są sprzeczne. • toksyna botulinowa ◦ u pacjentów z miejscowymi motorycznymi i wokalnymi tikami. • topiramát ◦ obiecujący lek wykazujący dobrą skuteczność i tolerancję i dzieci w porównaniu do haloperydolu i tiaprydu. Na podstawie wyników ankiety, przeprowadzono porównanie częstości przepisywania oraz wyboru linii leczenia dostępnych opcji farmakologicznych w TS. W przypadku wskazania terapii jako leczenie pierwszego wyboru uzyskała ona 4 punkty, drugiego – 3 punkty, trzeciego – 2 punkty oraz jako dodatkowa opcję leczenia – 1 pkt. Guanfacyna znalazła się na 4 miejscu tak przeprowadzonego rankingu w terapii u dzieci i młodzieży oraz na 9 miejscu u dorosłych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje					
	Children and adolescents (n = 15 different agents were given)			Adults (n = 14 different agents were given)		
	Points	Percentage		Points	Percentage	
	141	29.2	Aripiprazole	127	31.0	Aripiprazole
	82	17.0	Clonidine	70	17.1	Haloperidol
	81	16.8	Tiapride	37	9.0	Clonidine
	49	10.1	Guanfacine	32	7.8	Risperidone
	25	5.2	Atomoxetine	26	6.3	Quetiapine
	20	4.1	Risperidone	20	4.9	Botulinum toxin
	18	3.7	Topiramate	17	4.1	Cannabinoids
	18	3.7	Cannabinoids	14	3.4	Pimozide
	15	3.1	Pimozide	11	2.7	Guanfacine
	11	2.3	Amisulpiride	11	2.7	Amisulpiride
	8	1.7	Tetrabenazine	10	2.4	Topiramate
	5	1.0	Quetiapine	10	2.4	Atomoxetine
	4	0.8	Haloperidol	9	2.2	Tetrabenazine
	3	0.6	Botulinum toxin	8	2.0	Tiapride
	2	0.4	Sertraline	8	2.0	Sertraline
	1	0.2	Sulpiride			
	483	100		410	100	

Rys 1. Wyniki ankiety wskazujące preferencje stosowania wybranych terapii farmakologicznych w leczeniu tików.

Terapie farmakologiczne w leczeniu TS współwystępującym z ADHD

Leki z grupy $\alpha 2$ -agonistów (klonidyna i **guanfacyna**) są częściej stosowane u dzieci i młodzieży niż u dorosłych, głównie u pacjentów z ADHD z łagodnymi objawami tikowymi. Leki te mają lepszy stosunek skuteczności do bezpieczeństwa niż pozostałe terapie, choć nie jest pewna wielkość efektu.

Możliwe jest również stosowanie metylofenidatu, deksamfetaminy i atomoksetyny w redukcji objawów ADHD i tików.

Sila zaleceń i jakość dowodów:

Na podstawie stosowanego przez AAN 2019 systemu Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) oraz ankiety dotyczącej preferencji stosowania konkretnych terapii wypełnionej przez ekspertów ESSTS.

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianego produktu leczniczego przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase (przez OVID) oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 2 lipca 2025 r. Jako datę odcięcia dla ADHD przyjęto dzień 11 listopada 2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4211.37.2021. Dla zespołu Tourette'a oraz zespołu Tourette'a ze współtowarzyszącym ADHD przyjęto dzień 17 listopada 2020 (data wyszukiwania w raporcie OT.4311.21.2019). Użyte strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz zostały przedstawione w rozdziale 8.1.

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 ograniczano 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 dwóch analityków.

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

Tabela 2. Kryteria włączenia badań do przeglądu

Kategoria	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	Pacjenci z: - ADHD (zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi), - zespołem Tourette'a (TS), - zespołem Tourette'a ze współtowarzyszącym ADHD (TS+ADHD).	Inne jednostki chorobowe.
Interwencja	Guanfacyna (o przedłużonym uwalnianiu)	Brak spełnienia kryteriów włączenia.
Komparator	Nie ograniczano.	Brak.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w analizowanych wskazaniach.	Inne punkty końcowe, np. dotyczące farmakodynamiki i farmakokinetyki, ocena cech klinicznych populacji.
Typ badań	Badania pierwotne: - randomizowane badania kliniczne; - badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real-world data, RWD) Badania wtórne: - przeglądy systematyczne/metaanalizy.	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji. - analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu; - opisy przypadków. - badania z grupą kontrolną; - badania jednoramienne.
Inne	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, publikacje pełnotekstowe.	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych, odnaleziono i włączono do analizy 3 publikacje w leczeniu ADHD. Nie odnaleziono badań opisujących TS lub TS+ADHD.

Publikacje dotyczące stosowania guanfacyny 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.

W przypadku, gdy w przeglądzie systematycznym nie doprecyzowano w kryteriach włączenia formy GUA, natomiast w badaniach pierwotnych znalazły się takie, w których stosowano formę krótkodziałającą lub w publikacji źródłowej nie podano formy GUA¹⁰, postanowiono odstąpić od włączenia tych publikacji do przeglądu systematycznego.

W przeglądzie systematycznym Idrees 2023 przedstawiono wyniki wspólne dla populacji dzieci i młodzieży wraz z dorosłymi pacjentami, zatem u części pacjentów lek był stosowany off-label.

4.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo wyniki badań włączonych do przeglądu.

Tabela 3. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Wyniki
Idrees 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Brak źródła finansowania <u>Konflikt interesów</u> Nie odnaleziono informacji	Cel badania: Analiza wpływu leków stymulujących i niestymulujących na działanie autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z ADHD. Typ badania: przegląd systematyczny literatury z metaanalizą sieciową (ang. network meta analysis, NMA). Do metaanalizy włączono 29 badań dotyczących ciśnienia krwi oraz 32 tętna, z czego w 5 badaniach pacjenci stosowali guanfacynę (N=609). Populacja: pacjenci z ADHD stosujący interwencje farmakologiczne (nie zawężano populacji względem wieku pacjentów). Metodyka: systematyczny przegląd z meta analizą wszystkich publikacji opisujących badania randomizowane i nierandomizowane dotyczące aktywności układu autonomicznego przed i po rozpoczęciu terapii u osób z ADHD do 13 października 2021 r. w bazach PsycInfo, MEDLINE, EMBASE, Web of Science i The Cochrane Library. Interwencja: interwencje farmakologiczne: metylofenidat, lisdeksamfetamina, mieszane sole amfetaminy, dekstroamfetamina atomoksetyna, guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu (GXR – ang. extended release guanfacine), klonidyna. Okres obserwacji: do 60 tygodni.	Wybrane wyniki Nie obserwowano IS różnic pomiędzy wpływem GXR, a placebo (PLC) na tętno (g Hedges'a¹¹= -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+amfetaminy 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; $p=0,0155$). Wnioski Leki niestymulujące nie wpływały na pomiary związane z układem krążenia w początkowym okresie obserwowano spadek ciśnienia skurczowego, tętna i ciśnienia rozkurczowego, jednak wartości te wracały do normy/wyników przed rozpoczęciem leczenia

¹⁰ W odnalezionych przeglądach systematycznych Chaulagain 2023 i Correll 2021 została włączona publikacja Scahill 2001, w której to nie podano stosowanej formy GUA, jednakże należy zauważyć, że guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu została zarejestrowana przez FDA w 2009 r. W związku z tym wykluczono przeglądy systematyczne zawierające wyniki badania Scahill 2001.

¹¹ g Hedge'a – miara wielkości efektu, będąca nieznacznie skorygowanym d Cohena. Przy wartości 0,2 mówi się o słabym efekcie, przy 0,5 umiarkowanym, a od 0,8 o silnym.

Badanie	Metodyka	Wyniki
		w przypadku dłuższego stosowania lub po przerwaniu leczenia. Jednakże, autorzy wskazują, że w przypadku niektórych leków stosowanych w leczeniu ADHD monitorowanie tętna czy też ciśnienia może służyć do oceny skuteczności terapii (w szczególności dla metylofenidatu). Dodatkowo, należy mieć na uwadze, że włączono jedynie 2 badania dla GXR do metaanalizy.
Ostinelli 2025 <u>Źródło finansowania:</u> UK National Institute for Health and Care Research <u>Konflikt interesów</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów	Cel badania: porównanie korzyści i szkód dostępnych interwencji w leczeniu ADHD u dorosłych. Typ badania: przegląd systematyczny literatury z metaanalizą sieciową (NMA). Do metaanalizy włączono 113 RCT (N=14 887 pacjentów), z czego w 3 stosowano w jednym z ramion GXR (N=261) oraz 1 w którym stosowano GXR w skojarzeniu z terapią standardową (ang. treatment as usual) (nie podano liczby pacjentów). Populacja: dorośli pacjenci z ADHD stosujący interwencje farmakologiczne, psychologiczne i neurostymulacje. Metodyka: systematyczny przegląd z metaanalizą badań randomizowanych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z ADHD opublikowanych do 6 września 2023 r. w bazach CENTRAL, MEDLINE, Embase, ClinicalTrials.gov, the EU Clinical Trials Register, the WHO International Clinical Trials Registry Platform oraz strony agencji regulacyjnych i firm farmaceutycznych. Interwencja: interwencje farmakologiczne: amfetaminy, atomoksetyna, bupropion, klonidyna, wiloksazyna, modafinil i guanfacyna o przedłużonym działaniu, interwencje psychologiczne i neurostymulacje. Okres obserwacji: większość RCT mierzyło punkt końcowy w 12 tygodniu, choć niektóre badania trwały do 52 tygodni.	Wybrane wyniki 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 tygodni¹², 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 przeczczaszkowa 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, a 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. Pod względem zaburzeń funkcji wykonawczych oraz jakości życia nie odnotowano IS różnic pomiędzy interwencjami farmakologicznymi, a PLC. Wnioski Pod względem poprawy w sferze głównych objawów ADHD, jedynie stymulanty wykazywały skuteczność w 12 tygodniu raportowaną zarówno przez pacjentów jak i lekarzy, a także były dobrze tolerowane. Większość badań nie przedstawiała wyników po 12 tygodniach stosowania leków.

Skróty: ADHD – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. attention deficit hyperactivity disorder); GUA – guanfacyna; GXR – guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu; MA – przegląd systematyczny z metaanalizą; NMA – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (ang. network meta analysis); PLC – placebo; SMD – standaryzowana różnica średnich (ang. standardised mean difference).

4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Intuniv

Przed przepisaniem produktu leczniczego należy koniecznie przeprowadzić wyjściowe badanie, aby zidentyfikować pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia senności i sedacji, niedociśnienia tętniczego i bradykardii, arytmii z wydłużeniem odstępu QT oraz zwiększenia masy ciała/otyłości. Badanie to powinno obejmować ocenę układu sercowo-naczyniowego pacjenta, z pomiarem ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości akcji serca, kompletną dokumentację dotyczącą jednocześnie stosowanych leków, wcześniejszych i obecnie współistniejących zaburzeń lub objawów psychicznych, przypadków występowania w rodzinie nagłej śmierci

¹² autorzy badania wybrali 12 tygodni jako najbardziej zbliżony czas obserwacji dla punktów końcowych dla większości włączonych RCT i przedstawili wyniki w okresie „zbliżonym” do założonych 12 tygodni.

sercowej i niewyjaśnionych zgonów oraz dokładny pomiar wzrostu i wagi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia odnotowany w karcie rozwoju

Guanfacyna może powodować omdlenia, niedociśnienie tętnicze i bradykardię. Omdlenia mogą nieść ze sobą ryzyko upadków lub wypadków, czego skutkiem może być poważne uszkodzenie ciała.

Lekarz, który zdecydował się stosować guanfacynę przez dłuższy czas (ponad 12 miesięcy) powinien weryfikować celowość jej stosowania co 3 miesiące przez pierwszy rok, a następnie nie rzadziej niż raz w roku, opierając się na ocenie klinicznej (patrz punkt 4.4). Powinien także rozważyć podjęcie próby odstawienia leku, najlepiej w okresie wakacji szkolnych, aby ocenić funkcjonowanie pacjenta bez farmakoterapii.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zachowań samobójczych (w tym myśli samobójcze, próby samobójcze i próby samobójstwa zakończone zgonem) u pacjentów leczonych guanfacyną. W większości przypadków u tych pacjentów występowały zaburzenia psychiczne. Dlatego zaleca się, aby opiekunowie i lekarze monitorowali pacjentów pod kątem występowania objawów związanych z zachowaniami samobójczymi, w tym także podczas rozpoczynania leczenia, w trakcie dostosowywania dawki i odstawiania leku.

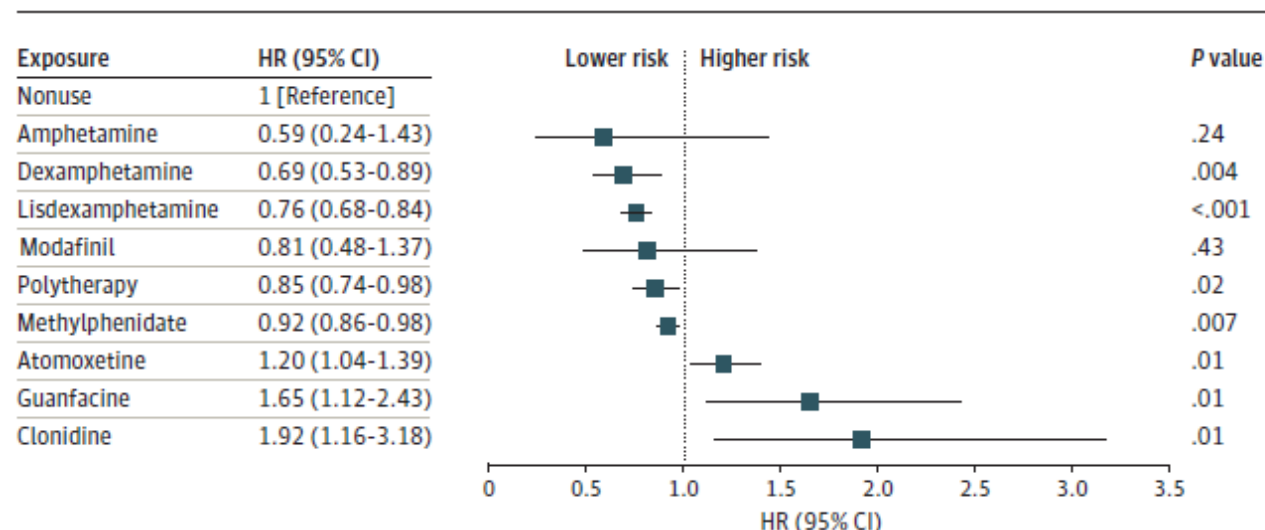
W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu guanfacyny do obrotu zgłaszano u pacjentów zachowania agresywne lub wrogość. Pacjenci leczeni guanfacyną powinni być monitorowani pod kątem występowania zachowań agresywnych lub wrogości.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Taipale 2024

W publikacji przeanalizowano dane z rejestru od 221 714 pacjentów (5 502 stosowało GUA) 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 GUA 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, dekstroamfetaminą i metylofenidatem.

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



Rycina 1. Wykres typu forest plot – ryzyko wystąpienia prób samobójczych i zgonów dla stosowania poszczególnych leków vs brak leczenia. Uwzględniono jedynie leki dla których odnotowano co najmniej 30 zdarzeń.

Nie odnotowano IS różnicy dla punktu końcowego niezdolność do pracy dla GUA (HR=1,19; 95% CI: 0,87; 1,64; p=0,28), podobnie dla innych leków z wyjątkiem atomoksetyny, której stosowanie zmniejszało ryzyko wystąpienia zdarzenia.

4.4. Podsumowanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową (Idrees 2023 i Ostinelli 2025) oraz 1 badanie RWD (Taipale 2024).

W publikacji Idrees 2023, w której analizowano wpływ leków przeciw ADHD na autonomiczny układ nerwowy (niezależnie od wieku pacjentów) przedstawiono wyniki wskazujące na brak IS wpływu GXR na tętno, ciśnienie skurczowe oraz ciśnienie rozkurczowe. W części narracyjnej przeglądu, autorzy przytaczają wyniki wskazujące na przejściowe obniżenie tętna mierzonego w pozycji leżącej, ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego.

Przeprowadzona analiza w publikacji Ostinelli 2025 (populacja dorosłych z ADHD) wskazuje, że choć przedstawione wartości liczbowe dla porównania GXR vs PLC dla redukcji najważniejszych objawów ADHD ocenianych przez pacjenta i lekarza wskazywały na różnicę na korzyść GXR, nie była ona istotna statystycznie. Dodatkowo, nie obserwowano IS różnic we wpływie na zaburzenia regulacji emocji, funkcji wykonawczych oraz jakości życia. Pod względem bezpieczeństwa zauważono, iż GXR była IS gorzej tolerowana i akceptowana niż PLC.

W ramach dodatkowych informacji nt. bezpieczeństwa uwzględniono badanie RWD Taipale 2024 (populacja głównie dorosłych z ADHD), z którego wynika, iż stosowanie GUA nie wpływało na prawdopodobieństwo hospitalizacji z powodów psychiatrycznych i niepsychiatrycznych oraz pojawienia się niezdolności do pracy. Stosowanie GUA wiązało się z IS zwiększonym ryzykiem wystąpienia prób samobójczych i zgonów.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem jest niewielka liczba badań pierwotnych, w których stosowano guanfacynę oraz brak wyników dla długoterminowego stosowania interwencji. Odnaleziono 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.

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

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Według danych przekazanych w zleceniu, obecnie w ramach importu docelowego w 2024 r. we wskazaniu zespołu 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.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Intuniv w 2024 roku.

Nazwa produktu	Liczebność populacji:		Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację
	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	
Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi			
Intuniv 1 mg	3	2	16
Intuniv 2 mg	4	4	15
Intuniv 3 mg	4	7	29
Intuniv 4 mg	4	4	24
Zespół Tourette’a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi			
Intuniv 1 mg	1	3	12
Intuniv 4 mg		3	12

W tabeli nie przedstawiono porównania liczby zrefundowanych opakowań pomiędzy 2024 r., a 2020-2021 r. (dane przekazane przez MZ przy opracowaniu poprzedniego raportu), ponieważ według danych w latach 2020-2021 sprowadzono jedynie 7 opakowań dla 1 pacjenta z TS+ADHD w dawce 2 mg (w 2024 r. nie sprowadzono produktu leczniczego Intuniv w tej dawce).

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.

Według danych przekazanych przez MZ w 2024 r. nie sprowadzano innych produktów leczniczych w ramach importu docelowego dla ocenianych wskazań. Jednakże w 2024 r. dla wskazania ADHD poddano ocenie Adderall XR (amfetamina/dekstroamfetamina), Elvanse (lisdeksamfetamina) i Attentin (dekstroamfetamina), natomiast w 2023 r. we wskazaniu przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Tourette’a) i zespół Leigha oceniano Orap (pimozyd).

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

W oszacowaniach wpływu na wydatki płatnika wykorzystano dane przekazane przez MZ za 2024 r. dotyczące liczby zrefundowanych opakowań oraz szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów Intuniv za 2025 r. (Tabela 4). Założono, że liczba sprowadzanych opakowań nie ulegnie zmianie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Oszacowania kwoty refundacji w imporcie docelowym produktu leczniczego Intuniv w 2025 r. W tabeli przedstawiono również różnicę w porównaniu z danymi za 2020-2021 r.

Wskazanie	Nazwa produktu	Cena za opakowanie w 2025 r. (28 tabletek) [zł]	Wzrost ceny za opakowanie w porównaniu do 2021 r. [%]	Koszt netto dla płatnika [zł]
ADHD	Intuniv 1 mg	550	15%	8 800
	Intuniv 2 mg	600	21%	9 000

Wskazanie	Nazwa produktu	Cena za opakowanie w 2025 r. (28 tabletek) [zł]	Wzrost ceny za opakowanie w porównaniu do 2021 r. [%]	Koszt netto dla płatnika [zł]
	Intuniv 3 mg	650	18%	18 850
	Intuniv 4 mg	700	11%	16 800
TS+ADHD	Intuniv 1 mg	550	15%	6 600
	Intuniv 2 mg	600	21%	-
	Intuniv 4 mg	700	11%	8 400
Łączna kwota refundacji w 2025 r. [zł]				68 450

Oszacowany wpływ na wydatki z perspektywy NFZ wyniesie ok. 53,5 tys. zł u pacjentów z ADHD oraz 15 tys. zł u pacjentów z TS+ADHD, co oznacza ok. 68,5 tys. zł łącznie. Zgodnie z danymi przedstawionymi w zleceniu, nie sprowadzono produktu leczniczego Intuniv w 2024 r. w TS (bez towarzyszącego ADHD).

Z zestawienia z danymi przedstawionymi w poprzednim raporcie i zleceniu z 2021 r. wynika, że w 2024 r. cena za opakowanie wzrosła od 11% do 21%. W ramach wcześniejszych opracowań wskazano, iż zapotrzebowanie dotyczyło 1 pacjenta z ADHD oraz 1 pacjenta z TS+ADHD.

Głównymi ograniczeniami przeprowadzonych oszacowań są założenia, iż liczba sprowadzanych opakowań oraz cena w kolejnych latach będzie stała.

6. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.21.2019 (wskazanie: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, ADHD) oraz OT.4211.37.2021 (zespół Tourette'a, TS oraz zespół Tourette'a wraz ze współwystępującym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, TS+ADHD). W 2019 r. produkt leczniczy Intuniv (guanfacyna) uzyskał pozytywną rekomendację zarówno RP¹³ jak i Prezesa Agencji¹⁴ we wskazaniu zespół Tourette'a wraz z towarzyszącym ADHD na podstawie wyższości nad placebo oraz zaleceniami zawartymi w wytycznych klinicznych, natomiast negatywną w zespole Tourette'a ze względu na brak dowodów dotyczących skuteczności. We wskazaniu ADHD, w 2018 r. produkt otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji¹⁵ oraz RP¹⁶ w leczeniu ADHD ze względu na rekomendacje kliniczne, opinie ekspertów i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Podobnie w 2021 r. Intuniv uzyskał pozytywne rekomendacje do stosowania w ADHD w drugiej i kolejnych liniach leczenia, ze względu na brak nowych dowodów wpływających na poprzednie wnioskowanie¹⁷ oraz na użyteczność guanfacyny w redukcji objawów i negatywnych skutków ADHD¹⁸.

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Intuniv jest wskazany do stosowania w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD) 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. Tym samym w przypadku pozostałych ocenianych wskazań (ADHD u pacjentów dorosłych, a także zespole Tourette'a oraz zespole Tourette'a z towarzyszącym ADHD) byłby stosowany off-label.

Według danych przekazanych przez MZ w 2024 r. nie sprowadzano innych produktów leczniczych w ramach importu docelowego dla ocenianych wskazań. Jednakże w 2024 r. we wskazaniu ADHD poddano ocenie Adderall XR (amphetamine/dextroamphetamine), Elvanse (lisdeksamfetamina) i Attentin (dekstroamfetamina), natomiast w 2023 r. we wskazaniu przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Tourette'a) i zespół Leigha oceniano Orap (pimozyd).

Produkt Elvanse oraz Orap uzyskały pozytywne rekomendacje RP oraz Prezesa Agencji, przy czym dla Orapu uznano za niezasadne sprowadzanie w zespole Leigha. W przypadku leku Attentin, RP uznała za niezasadne wydawanie zgód w ramach importu docelowego, wskazując iż lek powinien zostać dopuszczony do obrotu na terenie RP i oceniany w ramach wniosku refundacyjnego, natomiast Prezes Agencji rekomenduje refundację leku jedynie jako część kompleksowego leczenia u dzieci i młodzieży u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych. Z kolei produkt leczniczy Adderall XR został oceniony negatywnie.

Wytyczne kliniczne

Odnotowano 3 dokumenty dotyczące leczenia farmakologicznego w ADHD: PTP 2024, RCPsych 2023, AADPA 2022 oraz w leczeniu TS: ESSTS 2021. W wytycznych polskich PTP 2024 wskazuje się na brak dostępności guanfacyny w Polsce dla wskazania ADHD. W wytycznych zagranicznych zaleca się stosowanie guanfacyny w 2 linii w przypadku niemożności tolerowania lub braku skuteczności stymulantów. Dokumenty AADPA 2022 i RCPsych 2023 odnoszą się do preparatów o długim uwalnianiu. Dla wskazania zespół Tourette'a w wytycznych wskazuje się, iż guanfacyna jest jedną z dostępnych opcji farmakologicznych w kolejnych liniach, po aripiprazolu. Alfa-2 agonści są w szczególności zalecane w przypadku współwystępowania TS z ADHD.

¹³https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/290/SRP/U_49_412_30112020_s_88_Intuniv_guanfacinum_import_zacz_REOPTR.pdf

¹⁴https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/290/REK/2020_11_30_Rekomendacja_nr_RP_88_2020_Intuniv_Import_docelowy_BIP_REOPTR.pdf

¹⁵https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/051/REK/RP_45_2018_Intuniv.pdf

¹⁶https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/051/SRP/U_17_150_180507_stanowisko_46_Intuniv_import.pdf

¹⁷https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/163/REK/2021%2012%2010%20BP%20Rekomendacja%20137-2021%20Intuniv%20import%20BIP.pdf

¹⁸https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/163/SRP/U_54_322_06122021_s_137_Intuniv_import_zacz.pdf

Odnalezione obecnie wytyczne kliniczne są spójne z przedstawionymi w poprzednim opracowaniu dotyczącym TS oraz TS+ADHD – guanfacyna jest zalecana w leczeniu TS+ADHD, jak również ADHD – guanfacyna jest rekomendowana w leczeniu ADHD najczęściej w 2 linii leczenia (po zastosowaniu stymulantów).

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do przeglądu włączono 3 publikacje w tym 2 przeglądy systematyczne oraz 1 badanie RWD dotyczące postępowania w ADHD.

Analiza skuteczności

Analiza przedstawiona w Ostinelli 2025 u dorosłych pacjentów z ADHD wskazuje, że stosowanie GXR wiązało się z uzyskaniem z brakiem istotnych statystycznie różnic (wynik na granicy istotności statystycznej) w zakresie 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 tygodni¹⁹. Nie wystąpiła również IS różnica dla punktu końcowego zaburzenie regulacji emocji w 12 tygodniu (SMD=0,12, 95% CI: -0,35; 0,59, p=0,618), ani w 26 tygodniu. Pod względem zaburzeń funkcji wykonawczych oraz jakości życia nie odnotowano IS różnic.

Analiza bezpieczeństwa

W przeglądzie systematycznym z meta analizą (NMA) Idrees 2023 badano wpływ leków (m. in. GXR) na działanie autonomicznego układu nerwowego u pacjentów z ADHD (nie zawężano populacji względem wieku). Włączono 5 publikacji, w których pacjenci stosowali GXR (N=609). Nie obserwowano 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). Warto zauważyć, że na początku stosowania wystąpiło obniżenie tych parametrów, jednak było ono przejściowe.

W NMA Ostinelli 2025 wskazano, iż GXR była IS gorzej akceptowana (ang. less acceptable) (OR=3,70, 95% CI: 1,22; 11,19) oraz tolerowana (ang. tolerability) niż PLC (OR=7,98, 95% CI: 2,29; 27,83).

Badanie RWD Taipale 2025 (GUA stosowało 5 502 pacjentów) wykazało na IS niekorzyść stosowania GUA pod względem ryzyka wystąpienia prób samobójczych i zgonów (HR=1,65; 95% CI: 1,12; 2,43; p=0,01). Nie obserwowano IS dla punktów końcowych prawdopodobieństwo 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) oraz pojawienia się niezdolności do pracy (HR=1,19; 95% CI: 0,87; 1,64; p=0,28) w porównaniu do pacjentów niestosujących leków. Nie podano czy stosowane były formy krótko- czy też długodziałające.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej 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, 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.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Produkt leczniczy Intuniv (w dawkach 1 mg, 2 mg, 3 mg oraz 4 mg) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego w ADHD oraz TS+ADHD. W 2024 r. nie sprowadzono leku dla wskazania TS.

Łączna liczba osób w 2024 r., dla których sprowadzono Intuniv w ADHD wynosi 11, natomiast w przypadku TS+ADHD sprowadzono lek dla 1 pacjenta. Zakładając, że liczba zrefundowanych opakowań będzie stała, oszacowany wpływ na wydatki z perspektywy NFZ wyniesie ok. 68,5 tys. zł łącznie: ok. 53,5 tys. zł u pacjentów z ADHD oraz 15 tys. zł u pacjentów z TS+ADHD.

Głównymi ograniczeniami przeprowadzonych oszacowań są założenia, iż liczba sprowadzanych opakowań oraz cena w kolejnych latach będzie stała. Z zestawienia z danymi przedstawionymi w poprzednim raporcie i zleceniu z 2021 r. wynika, że w 2024 r. cena za opakowanie wzrosła od 11% do 21%. W ramach wcześniejszych opracowań wskazano, iż zapotrzebowanie dotyczyło 1 pacjenta z ADHD oraz 1 pacjenta z TS+ADHD.

¹⁹ autorzy badania wybrali 12 tygodni jako najbardziej zbliżony czas obserwacji dla punktów końcowych dla większości włączonych RCT i przedstawili wyniki w okresie „zbliżonym” do założonych 12 tygodni.

7. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Idrees 2023** Idrees, Iman et al. "The effects of stimulant and non-stimulant medications on the autonomic nervous system (ANS) functioning in people with ADHD: A systematic review and meta-analysis." *Neuroscience and biobehavioral reviews* vol. 144 (2023): 104968. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104968
- Ostinelli 2025** Ostinelli, Edoardo G et al. "Comparative efficacy and acceptability of pharmacological, psychological, and neurostimulatory interventions for ADHD in adults: a systematic review and component network meta-analysis." *The lancet. Psychiatry* vol. 12,1 (2025): 32-43. doi:10.1016/S2215-0366(24)00360-2
- Taipale 2024** Taipale, Heidi et al. "Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications and Work Disability and Mental Health Outcomes." *JAMA network open* vol. 7,3 e242859. 4 Mar. 2024, doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.2859
- Chaulagain 2023** Chaulagain, Ashmita et al. "A systematic meta-review of systematic reviews on attention deficit hyperactivity disorder." *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* vol. 66,1 e90. 17 Nov. 2023, doi:10.1192/j.eurpsy.2023.2451
- Correll 2021** Correll, Christoph U et al. "Efficacy and acceptability of pharmacological, psychosocial, and brain stimulation interventions in children and adolescents with mental disorders: an umbrella review." *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* vol. 20,2 (2021): 244-275. doi:10.1002/wps.20881
- Scahill 2001** Scahill, L et al. "A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder." *The American journal of psychiatry* vol. 158,7 (2001): 1067-74. doi:10.1176/appi.ajp.158.7.1067

Pozostałe publikacje

- PTP 2024** Gondek, Tomasz et al. "Diagnostyka i postępowanie terapeutyczne u dorosłych z ADHD. Rekomendacje Sekcji Kształcenia Specjalizacyjnego Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i koalicji organizacji na rzecz osób z ADHD – 2024 r." *Psychiatria Spersonalizowana / Personalized Psychiatry*, vol. 3, no. 3, 2024, pp. 43-73.
- RCPsych 2023** Royal College of Psychiatrists (2023) College Report CR235 ADHD in adults: Good practice guidance 2023 The Royal College of Psychiatrists
- AADPA 2022** ADHD Guideline Development Group. Australian evidence-based clinical practice guideline for Attention Deficit Hyperactivity. Melbourne: Australian ADHD Professionals Association; 2022.
- ESSTS 2021** Roessner, Veit et al. "European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part III: pharmacological treatment." *European child & adolescent psychiatry* vol. 31,3 (2022): 425-441.
- ChPL Intuniv** Charakterystyka Produktu Leczniczego Intuniv ([Intuniv, INN-guanfacine hydrochloride](#) (data dostępu: 10.07.2025 r.)

8. Załączniki

8.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data wyszukiwania: 02.07.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#35	#31 AND #34	45
#34	#32 OR #33	5 333 964
#33	"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]	797 407
#32	"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 ((tripi*[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]))	4 881 138
#31	#29 OR #30	123
#30	#22 AND #26 from 2020 - 2025	7
#29	#22 AND #26	43
#28	#11 AND #26 from 2021 - 2025	120
#27	#11 AND #26	456
#26	#23 OR #24 OR #25	1 294
#25	Intuniv[Title/Abstract]	23
#24	Guanfacine[Title/Abstract]	1 176
#23	"Guanfacine"[Mesh]	799
#22	#12 OR #15 OR #16 OR #17 OR #21	7 159
#21	#6 AND #18 AND #19 AND #20	358
#20	Tic[Title/Abstract]	8 969
#19	Motor[Title/Abstract]	416 282
#18	Vocal[Title/Abstract]	38 924

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	#13 AND #14	1 202
#16	#9 AND #13	5 964
#15	#6 AND #13	4 299
#14	Diseas*[Title/Abstract]	5 474 196
#13	Tourett*[Title/Abstract]	6 609
#12	Tourette Syndrome[MeSH Terms]	5 016
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #7 OR #10	57 317
#10	#8 AND #9	1 074
#9	Syndrom*[Title/Abstract]	1 324 703
#8	Hyperkinetic[Title/Abstract]	4 109
#7	#4 AND #5 AND #6	40 951
#6	Disorde*[Title/Abstract]	1 646 040
#5	Deficit[Title/Abstract]	148 175
#4	Attention[Title/Abstract]	653 505
#3	ADDH[Title/Abstract]	190
#2	ADHD[Title/Abstract]	37 248
#1	"Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]	37 716

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 02.07.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Equivalence Trial or Clinical Trial, Phase III).pt.	0
2	Randomized Controlled Trial/	1 082 915
3	exp Randomized Controlled Trials as Topic/	295 608
4	"Randomized Controlled Trial (topic)"/	295 446
5	Controlled Clinical Trial/	459 655
6	exp Controlled Clinical Trials as Topic/	305 124
7	"Controlled Clinical Trial (topic)"/	13 710
8	Randomization/	100 989
9	Random Allocation/	100 989
10	Double-Blind Method/	304 885
11	Double Blind Procedure/	304 885
12	Double-Blind Studies/	304 885
13	Single-Blind Method/	81 001
14	Single Blind Procedure/	81 001
15	Single-Blind Studies/	81 001
16	Placebos/	499 465
17	Placebo/	499 465
18	Control Groups/	109 495
19	Control Group/	109 495
20	(random* or sham or placebo*).ti,ab,hw,kf.	3 109 877
21	((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.	489 766
22	((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.	3 508

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
23	(control* adj3 (study or studies or trial* or group*)).ti,ab,kf.	2 073 182
24	(Nonrandom* or non random* or non-random* or quasi-random* or quasirandom*).ti,ab,hw,kf.	88 830
25	allocated.ti,ab,hw.	134 807
26	((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	146 746
27	((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	26 756
28	(pragmatic study or pragmatic studies).ti,ab,hw,kf.	1 262
29	((pragmatic or practical) adj3 trial*).ti,ab,hw,kf.	12 561
30	((quasiexperimental or quasi-experimental) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	25 401
31	(phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*)).ti,hw,kf.	176 119
32	or/1-31	4 495 856
33	(systematic review or meta-analysis).pt.	0
34	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/	766 826
35	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf.	506 821
36	((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf.	22 976
37	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*).ti,ab,kf.	65 844
38	(data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf.	63 059
39	(handsearch* or hand search*).ti,ab,kf.	14 670
40	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf.	55 408
41	(met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf.	24 478
42	(meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf.	22 673
43	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.	903 912
44	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.	558 157
45	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.	32 870
46	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf.	33 154
47	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf.	18 477
48	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf.	8 854
49	(meta-analysis or systematic review).ti,ab,kf.	606 536
50	(mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*).ti,ab,kf.	267
51	umbrella review*.ti,ab,kf.	2 974
52	(multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	37
53	(multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	22
54	(multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	31
55	(multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf.	482
56	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55	1 206 809
57	32 or 56	5 236 748
58	exp attention deficit hyperactivity disorder/	91 354
59	ADHD.ab,kw,ti.	54 934
60	ADDH.ab,kw,ti.	165
61	Attention.ab,kw,ti.	803 269
62	Deficit.ab,kw,ti.	197 391
63	"Disorde*".ab,kw,ti.	2 181 602

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
64	61 and 62 and 63	52 828
65	Hyperkinetic.ab,kw,ti.	5 783
66	"Syndrom*".ab,kw,ti.	1 772 189
67	65 and 66	1 539
68	58 or 59 or 60 or 64 or 67	101 318
69	exp Gilles de la Tourette syndrome/	10 424
70	"Tourett*".ab,kw,ti.	8 949
71	"Diseas*".ab,kw,ti.	7 400 527
72	63 and 70	6 019
73	66 and 70	7 695
74	70 and 71	1 686
75	Vocal.ab,kw,ti.	45 447
76	Motor.ab,kw,ti.	560 871
77	Tic.ab,kw,ti.	12 650
78	63 and 75 and 76 and 77	582
79	69 or 72 or 73 or 74 or 78	11 478
80	exp guanfacine/	4 272
81	Guanfacine.ab,kw,ti.	1 694
82	intuniv.ab,kw,ti.	53
83	80 or 81 or 82	4 386
84	68 and 83	1 888
85	79 and 83	349
86	limit 84 to yr="2021 -Current"	444
87	limit 85 to yr="2020 -Current"	69
88	86 or 87	486
89	57 and 88	175

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 02.07.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explode all trees	3 897
#2	(ADHD):ti,ab,kw	6 446
#3	(ADDH):ti,ab,kw	34
#4	(Attention):ti,ab,kw	44 045
#5	(Deficit):ti,ab,kw	14 821
#6	(Disorde*):ti,ab,kw	222 530
#7	#4 AND #5 AND #6	7 873
#8	(Hyperkinetic):ti,ab,kw	365
#9	(Syndrom*):ti,ab,kw	132 830
#10	#8 AND #9	80
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #7 OR #10	8 719
#12	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	353
#13	(Tourett*):ti,ab,kw	662
#14	(Diseas*):ti,ab,kw	583 734

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	#6 AND #13	461
#16	#9 AND #13	642
#17	#13 AND #14	201
#18	(Vocal):ti,ab,kw	2 941
#19	(Motor):ti,ab,kw	58 565
#20	(Tic):ti,ab,kw	1 104
#21	#6 AND #18 AND #19 AND #20	89
#22	#12 OR #15 OR #16 OR #17 OR #21	676
#23	MeSH descriptor: [Guanfacine] explode all trees	214
#24	(Guanfacine):ti,ab,kw	360
#25	(Intuniv):ti,ab,kw	24
#26	#23 OR #24 OR #25	360
#27	#11 AND #26 with Cochrane Library publication date Between Nov 2021 and Jul 2025	17
#28	#22 AND #26 with Cochrane Library publication date Between Nov 2020 and Jul 2025	0
#29	#27 OR #28	17

8.2. Diagram selekcji publikacji

