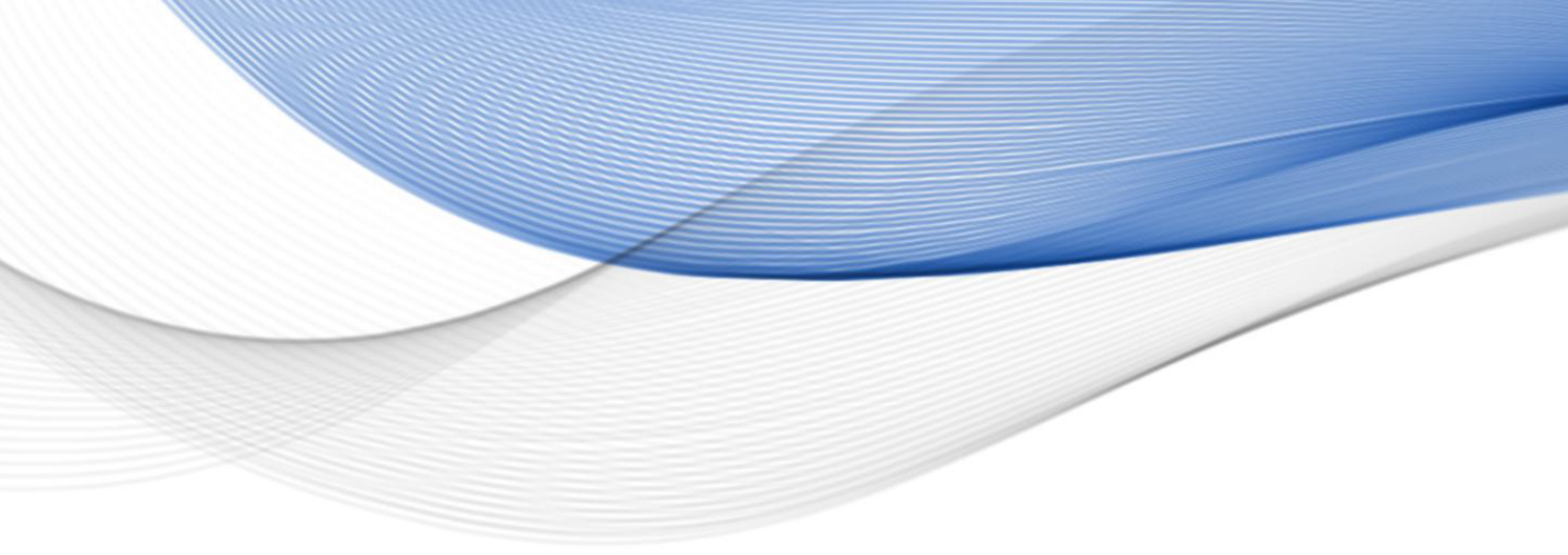




Guanfacyna (Paxneury®) w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2025

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel. +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	11
2 Problem zdrowotny	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
2.1.1 Klasyfikacja.....	12
2.1.2 Etiologia i patogeneza	12
2.1.2.1 Struktura i funkcjonowanie mózgu w ADHD	15
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	18
2.1.4 Rozpoznawanie.....	21
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	24
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne	36
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	37
2.1.7.1 Pozycjonowanie guanfacyny.....	44
2.2 Wybór populacji docelowej	45
2.2.1.1 Liczebność populacji docelowej	45
3 Interwencja	47
3.1 Charakterystyka interwencji.....	47
3.1.1 Status rejestracyjny technologii.....	49
3.1.2 Przeciwwskazania.....	50
3.1.3 Przedawkowanie	50
3.1.4 Działania niepożądane	50
3.2 Status refundacyjny w Polsce	53
3.2.1 Warunki refundacji dla guanfacyny	53
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla guanfacyny.....	54
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	57
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	63
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	65
4 Komparatory	67
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	67
4.2 Charakterystyka komparatorów	68
4.2.1 Status rejestracyjny komparatora.....	71
4.2.2 Przeciwwskazania.....	71
4.2.3 Przedawkowanie	73
4.2.4 Działania niepożądane	73

5	Efekty zdrowotne	78
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	79
6	Podsumowanie	80
7	Aneks	82
7.1	Refundowane technologie medyczne	82
	Spis rysunków	85
	Spis tabel	86
	Bibliografia	87

Wykaz skrótów i akronimów

ADHD	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>)
ADHD-C	ADHD typu mieszanego (ang. <i>ADHD combined type</i>)
ADHD-HI	ADHD z przewagą nadpobudliwości i impulsywności (ang. <i>ADHD hyperactive and impulsive type</i>)
ADHD-I	ADHD z przewagą zaburzeń uwagi (ang. <i>ADHD inattentive type</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	Agencja, zajmująca się lekami w Walii (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
CADTH	Kanadyjska organizacja zajmująca się podejmowaniem decyzji w obszarze ochrony zdrowia (ang. <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CD	zaburzenia zachowania (ang. <i>conduct disorder</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DLPFC	kora przedczołowa grzbietowo-boczna (ang. <i>dorsolateral prefrontal cortex</i>)
EEG	elektroencefalografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERP	potencjały wywołane związane z wydarzeniem (ang. <i>Event-Related Potentials</i>)
HAS	Wydział zdrowia publicznego we Francji (fr. <i>Haute Autorité De Santé</i>)
LOWMAG	Licencjonowana Grupa ds. Oceny Leków One Wales (ang. <i>Licensed One Wales Medicines Assessment Group Recommendation</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	Irlandzka agencja publiczna, zajmująca się oceną opłacalności leków (ang. <i>The National Centre for Pharmacoeconomics</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut ds. Zdrowia i Doskonałości Opieki Zdrowotnej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
ODD	zaburzenia opozycyjno-buntownicze (ang. <i>oppositional defiant disorder</i>)
PHARMAC	Komitety Doradczy ds. Świadczeń Farmaceutycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
SCT	zespół powolnego tempa poznawczego (ang. <i>Sluggish Cognitive Tempo</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum ds. Leków (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

ADHD to zaburzenie neurorozwojowe charakteryzujące się nieodpowiednim dla wieku poziomem nieuwagi, nadpobudliwości lub impulsywności, które mają znaczący wpływ na różne aspekty codziennego życia dziecka/nastolatka, w tym na aktywność społeczną, szkolną lub zawodową (APA 2013).

Nasilenie ADHD i występowanie poszczególnych objawów jest bardzo zróżnicowane, wyróżniono 3 główne podtypy (Neff 2021, Bendiksen 2014):

- z przewagą nieuwagi, z objawami takimi jak dezorganizacja, gubienie rzeczy, odwracanie uwagi od zadań, trudności z utrzymaniem koncentracji i brak wytrwałości (ang. *ADHD inattentive type*, ADHD-I);
- z przewagą nadpobudliwości/impulsywności - nadpobudliwość obejmuje objawy takie jak nadmierna aktywność ruchowa, wiercenie się, stukanie i gadatliwość; objawy impulsywności obejmują pochopne działania, działanie bez przemyślenia, nachalność w kontaktach społecznych i słabe podejmowanie decyzji (ang. *ADHD hyperactive and impulsive type*, ADHD-HI);
- mieszany, gdy współistnieją objawy nieuwagi lub nadpobudliwości/impulsywności (ang. *ADHD combined type*, ADHD-C).

Etiologia i patogeneza ADHD to złożona sieć wzajemnych powiązań między czynnikami genetycznymi, środowiskowymi i neurobiologicznymi. Aktualne modele przyjmują perspektywę biopsychospołeczną, zgodnie z którą ADHD rozwija się w wyniku współdziałania licznych czynników o małym efekcie, obejmujących zarówno predyspozycje biologiczne, jak i wpływy środowiskowe (Thapar 2013, Faraone 2021). Biochemiczne różnice w stężeniach katecholamin oraz skuteczność leków zwiększających dopaminę i noradrenalinę potwierdzają neurochemiczne podłoże ADHD. Słabość neuronalnych mechanizmów hamowania wiąże się z deficytami pamięci operacyjnej, autoregulacji i organizacji zachowania. Badania neuroobrazowe wykazują mniejszą objętość mózgu, zaburzenia w płatach czołowych, jądrach podstawy oraz zmieniony przepływ krwi, co koreluje z objawami ADHD (Pużyński 2017; Shaw 2007, Hoogman 2017). EEG (elektroencefalografia) i ERP (potencjały wywołane związane z wydarzeniem, ang. *Event-Related Potentials*) potwierdzają zmiany w przetwarzaniu informacji, takie jak podwyższony stosunek fal theta do beta (Barry 2003).

ADHD wiąże się z zaburzeniami w wielu obszarach mózgu, obejmującymi zarówno struktury korowe i podkorowe (Faraone 2015; Merriam-Webster 2025). Zmiany te prowadzą do upośledzenia działania kluczowych sieci mózgowych – wykonawczej, alarmowej, salencyjnej oraz domyślnej DMN (ang. *Default Mode Network*) – co skutkuje zaburzoną kontrolą uwagi, deficytami hamowania, problemami z pamięcią roboczą i zmienionym przetwarzaniem nagród (Faraone 2015; Raichle 2015).

Badania rodzinne i genetyczne pokazują wysoką dziedziczność ADHD (ok. 80%) oraz udział wielu genów związanych głównie z układem dopaminergicznym (Pużyński 2017, Faraone 2015, Demontis 2019; Lionel 2011). Do istotnych czynników środowiskowych należą m.in. palenie i alkohol w ciąży, ekspozycja na toksyny, niska masa urodzeniowa, wcześniactwo czy niedobory żywieniowe (Banerjee 2007, Froehlich 2009, Linnet 2003, Millichap 2012, Kim 2020).

Zaburzenie hiperkinetyczne ujawnia się zwykle przed siódmym rokiem życia, a w pierwszych latach życia objawy nadruchliwości rzadko powodują poważne problemy funkcjonowania. Początkowo zachowania dziecka, takie jak nadmierna żywotność czy trudności w pozostawaniu w miejscu, są często interpretowane jako cechy konstytucyjne, a nie jako objawy zaburzenia. Wyraźne trudności pojawiają się po rozpoczęciu przedszkola, gdy dziecko musi przestrzegać norm społecznych i dostosować się do grupy rówieśniczej. Dzieci z zaburzeniem hiperkinetycznym mają problemy z kontrolą aktywności ruchowej, impulsywnością i nawiązywaniem relacji z rówieśnikami, co może prowadzić do izolacji społecznej. W okresie szkolnym trudności nasilają się z powodu wymogów związanych z koncentracją i utrzymaniem spokoju, co utrudnia funkcjonowanie edukacyjne i społeczne. Dodatkowo występują problemy w relacjach z rówieśnikami, trudności w grach zespołowych oraz większe ryzyko wypadków. W okresie dojrzewania objawy mogą się zmniejszać, jednak wcześniej występujące zaburzenia emocjonalne i obniżona samoocena utrudniają pokonywanie wyzwań dorastania. Zaburzenie często współwystępuje z innymi problemami psychicznymi, takimi jak zaburzenia nastroju, lękowe, ODD (zaburzenia opozycyjno-buntownicze, ang. *oppositional defiant disorder*), CD (zaburzenia zachowania, ang. *conduct disorder*), trudności szkolne i tiki (Pużyński 2017). Wyróżnia się trzy typy ADHD: nieuwagi (ADHD-I) z deficytami uwagi, nadpobudliwości (ADHD-H) z nadruchliwością i impulsywnością oraz typ mieszany (ADHD-C) łączący oba rodzaje objawów (Neff 2021, Bendiksen 2014). ADHD-I często jest mniej zauważalne, współwystępuje z zespołem powolnego tempa poznawczego i może powodować deficyty poznawcze oraz trudności w funkcjonowaniu społecznym i szkolnym (Neff 2021, Fassbender 2015). ADHD-H objawia się potrzebą ciągłego ruchu, impulsywnością i nadmierną gadatliwością, najczęściej występuje u chłopców w wieku przedszkolnym (Neff 2021, Bendiksen 2014).

ADHD według ICD-10 diagnozuje się na podstawie objawów braku uwagi, nadmiernej aktywności i impulsywności, które utrzymują się co najmniej 6 miesięcy i są niezgodne z poziomem rozwoju dziecka (Pużyński 2017, Gałecki 2020). Objawy braku uwagi obejmują m.in. trudności w koncentracji, wykonywaniu poleceń, organizacji zadań, łatwe rozpraszanie się i zapominanie codziennych obowiązków. Nadmierna aktywność przejawia się m.in. wierceniem się, trudnością w utrzymaniu pozycji siedzącej, nadmiernym bieganiem, hałaśliwością i niewłaściwym dostosowaniem ruchowym do kontekstu społecznego. Impulsywność objawia się m.in. przerywaniem innym, udzielaniem odpowiedzi przed końcem pytania, niecierpliwością w kolejkach i nadmiernym mówieniem bez uwzględnienia norm społecznych. Objawy muszą zaczynać się przed 7. rokiem życia, występować w co najmniej dwóch sytuacjach, powodować istotne upośledzenie funkcjonowania i nie być lepiej wyjaśnione innymi zaburzeniami psychicznymi (Pużyński 2017, Gałecki 2020).

Według DSM-5 diagnoza ADHD wymaga obecności co najmniej sześciu objawów nieuwagi lub nadruchliwości/impulsywności utrzymujących się co najmniej 6 miesięcy w stopniu niezgodnym z poziomem rozwoju, negatywnie wpływającym na funkcjonowanie społeczne, szkolne lub zawodowe. Objawy nieuwagi obejmują m.in. trudności w koncentracji, wykonywaniu instrukcji, organizacji pracy, łatwe rozpraszanie się oraz zapominanie codziennych obowiązków. Nadruchliwość i impulsywność przejawiają się m.in. trudnością w utrzymaniu pozycji siedzącej, nadmiernym poruszaniem się, gadatliwością, przerywaniem innym i niecierpliwością w kolejkach. Objawy muszą występować przed 12. rokiem życia,

pojawiać się w co najmniej dwóch sytuacjach oraz nie być lepiej wyjaśnione innym zaburzeniem psychicznym (Grzywacz 2013).

Rokowanie dzieci z ADHD jest zróżnicowane; objawy utrzymują się do dorosłości u 40-60% osób, a wczesna i intensywna interwencja oraz leczenie multimodalne poprawiają funkcjonowanie i zmniejszają wpływ zaburzenia (Sibley 2021, Pużyński 2017, Ulberstad 2024, Shaw 2012, Barbaresi 2013, Erskine 2016).

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń neurorozwojowych w dzieciństwie i dorastaniu, który często utrzymuje się w dorosłości (Salari 2023). **Globalna częstość występowania ADHD u dzieci i młodzieży wynosi około 8%, z wyższym odsetkiem u chłopców (10%) niż u dziewcząt (5%), a najczęściej diagnozowanym typem jest ADHD-I, następnie ADHD-H i ADHD-C (Ayano 2023).** Objawy ADHD utrzymujące się z dzieciństwa obserwuje się u około 2,5-6,8% dorosłych, a zaburzenie nadal zwiększa ryzyko problemów edukacyjnych, zawodowych i społecznych (Faraone 2024, Song 2021, Baggio 2018). Częstość występowania ADHD różni się w zależności od wieku, kryteriów diagnostycznych i regionu, przy czym metaanalizy wskazują na rozpowszechnienie w populacji dzieci 3-12 lat na poziomie 7,6%, a wśród nastolatków 12-18 lat na 5,6% (Sayal 2018, Salari 2023). W Europie zbiorcze rozpowszechnienie ADHD u dzieci i młodzieży wynosi około 2,9-7,2%, przy dużej zmienności metodologicznej między badaniami (Sacco 2024, Chaulagain 2023).

W Polsce liczba pacjentów z ADHD gwałtownie rośnie - od 32 035 w 2010 roku do 64 090 w 2024 roku, przy czym największy wzrost nastąpił po 2022 roku, odpowiadając za ponad połowę całkowitego 15-letniego wzrostu (NFZ 2025, Ciuryło-Siek 2025). W 2024 roku w Polsce pacjenci z ADHD koncentrowali się głównie w grupach dziecięcych i młodzieżowych, przy czym 0-12 lat stanowiło 58,4% pacjentów, a 0-17 lat aż 83,3% (NFZ 2025, Ciuryło-Siek 2025). Wśród dorosłych pacjentów liczba stopniowo malała wraz z wiekiem, przy czym obecność pacjentów stwierdzano nawet w najstarszych grupach (NFZ 2025, Ciuryło-Siek 2025). Analiza geograficzna wykazała, że najwięcej pacjentów pediatrycznych mieszkało w województwach mazowieckim, wielkopolskim i śląskim, które łącznie obejmowały 35,5% dzieci i młodzieży z ADHD (NFZ 2025, Ciuryło-Siek 2025). Wskaźniki chorobowości rejestrowanej ujawniły znaczne różnice między regionami - najwyższy wskaźnik miał kujawsko-pomorskie (1 243,4 na 100 tys. dzieci i młodzieży), a najniższy podkarpackie (502,7), co oznacza niemal 2,5-krotne zróżnicowanie (NFZ 2025, GUS 2025). **Wskaźnik chorobowości rejestrowanej dla Polski wynosi około 171,0 pacjentów na 100 tysięcy mieszkańców oraz około 829,6 pacjentów na 100 tysięcy mieszkańców w populacji dzieci i młodzieży (0-17 lat) (NFZ 2025, GUS 2025).**

Nie odnaleziono danych dotyczących zapadalności na ADHD w Polsce. Współczynnik ten można jednak szacunkowo obliczyć na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów z ADHD w kolejnych latach. Uwzględniając wzrost liczby rozpoznań od 32 035 chorych w 2010 roku do 64 090 chorych w 2024 roku w Polsce diagnozowano średnio 2 290 chorych rocznie (NFZ 2025). Przyjmując liczebność populacji Polski na poziomie ok. 37,5 mln, **współczynnik zapadalności na ADHD w Polsce można oszacować na 6,1 na 100 tysięcy mieszkańców oraz na 25,6 w populacji dzieci i młodzieży (0-17 lat) (NFZ 2025, GUS 2025).**

ADHD stanowi obciążenie dla dzieci i młodzieży oraz całych ich rodzin. ADHD negatywnie wpływa na rozwój psychiczny, społeczny i fizyczny, prowadząc do niskiej samooceny, problemów szkolnych, zachowań ryzykownych i chorób współistniejących (Faraone 2015,

2024). Dzieci i młodzież z ADHD są bardziej narażone na konflikty rodzinne, odrzucenie rówieśnicze, przestępczość, wczesne ciążę i samookaleczenia, a skutki te kumulują się w czasie, obniżając jakość życia (Danckaerts 2010, French 2024). ADHD wpływa również na rodziców i rodzeństwo, zwiększając stres, ryzyko depresji, konflikty rodzinne i obniżając ogólną satysfakcję z życia (Peasgood 2016, 2021; French 2024). Zaburzenie generuje także wysokie obciążenie ekonomiczne obejmujące koszty bezpośrednie i pośrednie opieki zdrowotnej, edukacji, wymiaru sprawiedliwości oraz utratę produktywności zarówno pacjentów, jak i członków ich rodzin (Harpin 2005, Chhibber 2021). Bezpośrednie koszty medyczne dzieci z ADHD i ich rodziców są wielokrotnie wyższe niż w populacji kontrolnej, szczególnie w przypadku chorób współistniejących i konsultacji specjalistycznych (Hakkaart-van Roijen 2007, Hasemann 2024, Libutski 2019, Sayal 2018). Opóźnienia w diagnozie zwiększają długoterminowe koszty społeczne i ekonomiczne, a ADHD powoduje także wysokie obciążenie w edukacji i sektorze społecznym oraz w sferze prawnej (Sayal 2018, Merino 2024, Chorozioglou 2015, Le 2014). **Globalnie ADHD przyczynia się do znaczącej utraty lat życia skorygowanych niepełnosprawnością, z 1,03 mln DALY w 2021 roku, co podkreśla jego poważny wpływ na zdrowie publiczne (Gao 2025).**

Według zidentyfikowanych zaleceń krajowych i zagranicznych, leczenie ADHD u dzieci i młodzieży powinno opierać się na złożonym podejściu łączącym interwencje psychospołeczne z farmakoterapią, co potwierdzają wytyczne CBT 2023 oraz AADPA 2022. U dzieci w wieku przedszkolnym preferowane są wyłącznie interwencje psychospołeczne, natomiast u dzieci szkolnych i młodzieży wskazane jest stosowanie leków zatwierdzonych przez odpowiednie agencje, przede wszystkim leków stymulujących (CBT 2023, CADRA 2020). Metylofenidat w formie o przedłużonym uwalnianiu jest lekiem pierwszego wyboru ze względu na lepszą tolerancję i wygodę stosowania (CADRA 2020, NICE 2019), a w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji dopuszcza się stosowanie innych stymulantów, takich jak deksamfetamina lub lisdeksamfetamina (AADM 2022, CADRA 2020).

W sytuacjach, gdy stymulanty są nieskuteczne lub źle tolerowane, zaleca się rozważenie leków niestymulujących, w tym atomoksetyny oraz guanfacyny (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem psychostymulującym), która stanowi ważną alternatywę farmakologiczną i może być stosowana w terapii drugiej lub trzeciej linii (NHS 2024, NPA 2019).

Guanfacyna jest wybiórczym agonistą receptora adrenergicznego α_{2A} , wykazującym od 15 do 20 razy wyższe powinowactwo do tego podtypu receptora niż do podtypów α_{2B} i α_{2C} . Guanfacyna jest lekiem niestymulującym. Mechanizm działania guanfacyny w zespole ADHD nie został do końca ustalony. Badania przedkliniczne wskazują, że guanfacyna moduluje przepływ sygnałów w obrębie kory przedczołowej i jąder podstawy, na drodze bezpośredniej modyfikacji transmisji synaptycznej noradrenaliny na receptorach α_{2A} adrenergicznych (ChPL Paxneury). Atomoksetyna jest wysoce selektywnym i silnym inhibitorem presynaptycznego transportera noradrenaliny. Przypuszcza się, że działa nie wpływając bezpośrednio na nośniki serotoniny czy dopaminy. Atomoksetyna ma minimalne powinowactwo do innych receptorów noradrenergicznych lub innych transporterów czy receptorów neuroprzekaźników. Oba leki mogą prowadzić do poprawy podobnych parametrów klinicznych (uwaga, kontrola impulsów) przy różnych mechanizmach działania, tj. modułują przekaznictwo noradrenergiczne w korze przedczołowej albo przez receptor α_{2A} , albo przez transporter noradrenaliny. Ich mechanizmy działania można zatem uznać za równoważne terapeutycznie (ChPL Paxneury, ChPL Auroxetyn).

Guanfacyna jest zatem zalecana do stosowania jako lek niestymulujący stosowany przede wszystkim u dzieci i młodzieży z ADHD, szczególnie gdy leczenie lekami stymulującymi jest nieskuteczne lub źle tolerowane (CBT 2023, CADRA 2020). Może być stosowana jako alternatywa lub uzupełnienie terapii, zwłaszcza w przypadku współistniejących tików lub przeciwwskazań do stymulantów (NHS 2024, NPA 2019). Guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu jest wskazana w leczeniu pacjentów, którzy nie osiągają poprawy po zastosowaniu stymulantów lub atomoksetyny (AADPA 2022, NICE 2019).

Guanfacyna (Paxneury®) nie jest obecnie refundowana w Polsce w żadnym wskazaniu (Obwieszczenie MZ).

Guanfacyna była wcześniej oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w ramach 4 zleceń. **We wszystkich zleceniach zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTMiT wydali pozytywne rekomendacje w zakresie wydawania zgód na refundację guanfacyny we wskazaniach dotyczących leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (zlecenia nr: 58/2025, 163/2021, 51/2018, 290/2019).**

Wnioskowane warunki objęcia refundacją guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w postaci preparatów Paxneury® obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.



Miejsce terapeutyczne guanfacyny, zgodnie z przytoczonymi powyżej wytycznymi klinicznymi, jest zbliżone do pozycjonowania atomoksetyny, przy odmiennym mechanizmie działania. W Polsce atomoksetyna jest refundowana u dzieci od 6 roku życia i młodzieży jako element pełnego programu leczenia ADHD, w tym w przypadku współistniejących zaburzeń lub nietolerancji stymulantów. W związku z tym **atomoksetyna stanowi jedyny odpowiedni komparator dla guanfacyny (Paxneury®) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne.**

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury®) (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD), dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> , ADHD), dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne.
Interwencja (I)	Guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury®) w terapii dodanej do kompleksowego programu leczenia ADHD w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Paxneury), stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym.*
Komparator (C)	Atomoksetyna
Efekty zdrowotne (O)	<u>Ocena skuteczności:</u> - zmiana wyniku skali <i>ADHD Rating Scale-IV</i> (ADHD-RS-IV); - zmiana wyniku skali <i>Clinical Global Impression-Severity</i> (CGI-S); - zmiana wyniku skali <i>Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent</i> (WFIRS-P). <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> - zdarzenia niepożądane łącznie; - zdarzenia niepożądane łącznie; - ciężkie zdarzenia niepożądane; - zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu; - zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu; - zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu; - zgony; - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; - poszczególne zdarzenia niepożądane; - elektrokardiogram i parametry życiowe; - zmiana wyniku skali <i>Brief Psychiatric Rating Scale for Children</i> (BPRS-C); - ocena ryzyka samobójstwa w skali <i>Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i> (C-SSRS).
Typ badań (S)	- efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną; - opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA; - badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

* metylofenidatem w warunkach polskich

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury®) (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w terapii dodanej do kompleksowego programu¹ leczenia 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.

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym - patrz ChPL Paxneury.

Analizy problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) w odniesieniu do zastosowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) na świecie i w Polsce wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych i wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

¹ Kompleksowy program leczenia ADHD, poza leczeniem farmakologicznym, zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne.

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD) to zaburzenie neurorozwojowe charakteryzujące się nieadekwatnym do wieku poziomem nieuwagi, nadpobudliwości i impulsywności, prowadzącym do utrzymujących się i wszechobecnymi zaburzeń funkcjonowania przez całe życie (Johnson 2025). Objawy ADHD pojawiają się w dzieciństwie i mogą utrudniać codzienne funkcjonowanie, w tym relacje społeczne oraz osiągnięcia szkolne lub zawodowe (NIH 2024).

2.1.1 Klasyfikacja

Zgodnie z najbardziej powszechną klasyfikacją ADHD wyróżniamy 3 typy choroby (Mayo 2025, Neff 2021, APA 2013):

- ADHD z przewagą zaburzeń uwagi (ang. *ADHD inattentive type*, ADHD-I);
- ADHD z przewagą nadpobudliwości i impulsywności (ang. *ADHD hyperactive and impulsive type*, ADHD-HI);
- ADHD typu mieszanego (ang. *ADHD combined type*, ADHD-C).

Klasyfikacja ADHD według ICD-10 (Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, 10. rewizja) znajduje się w grupie zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania u dzieci i młodzieży, pod kodem F90 – Zaburzenia hiperkinetyczne (PTP 2024).

F90 to główna kategoria obejmująca ADHD w ICD-10 i zawiera następujące podtypy (PTP 2024):

- F90.0 – Zaburzenie aktywności i uwagi.
Charakteryzuje się głównie objawami nieuwagi, bez wyraźnej nadpobudliwości.
- F90.1 – Hiperkinetyczne zaburzenie zachowania.
Objawy nadpobudliwości i impulsywności współistnieją z zaburzeniami zachowania, takimi jak agresja czy opozycyjność.
- F90.8 – Inne zaburzenia hiperkinetyczne.
Atypowe lub mieszane objawy, które nie pasują do innych podtypów.
- F90.9 – Zaburzenie hiperkinetyczne, nieokreślone.
Diagnoza ADHD, gdy nie można określić konkretnego podtypu.

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) jest zaburzeniem neurorozwojowym o złożonej i wieloczynnikowej etiologii, obejmującej zarówno czynniki genetyczne, środowiskowe, jak i neurobiologiczne (Faraone 2021). Uważa się, że ADHD rozwija się na podłożu interakcji między predyspozycją genetyczną a wpływami

środowiskowymi, a także w wyniku zaburzeń w funkcjonowaniu określonych struktur i układów neuroprzekaźnikowych w mózgu (Thapar 2013).

Wyniki badań biochemicznych wskazują na różnice w poziomie obwodowych katecholamin u dzieci z zaburzeniami hiperkinetycznymi w porównaniu z dziećmi zdrowymi. W związku z tym, że podstawowe badania na zwierzętach wskazują na rolę monoamin w regulacji aktywności, można przyjąć, że w zespołach hiperkinetycznych mamy do czynienia ze zmianami stężenia dopaminy, będącej modulatorem procesów koncentracji, motywacji i kontroli motorycznej w obszarach mezo limbicznych i korowych. Do rozważenia pozostaje również nadmierna aktywność noradrenergiczna neuronów jądra miejsca sinawego, odpowiedzialna za nieprawidłowe modulowanie odpowiedzi na nowe sytuacje. W tej sytuacji skuteczność pochodnych amfetaminy prawdopodobnie jest wynikiem zwiększania przez te leki stężenia dopaminy oraz hamowania aktywności miejsca sinawego poprzez efekt agonistyczny w stosunku do noradrenaliny (Pużyński 2017).

Coraz większą popularność zyskuje również pogląd, że dzieci przejawiające zaburzenie hiperkinetyczne cechuje słabość neuronalnych mechanizmów hamowania, prowadząca w konsekwencji do następujących zakłóceń w pracy mózgu: zaburzeń pamięci operacyjnej niewerbalnej, internalizacji monologów, autoregulacji nastroju, motywacji i poziomu pobudzenia oraz rekonstruowania, tj. umiejętności rozkładania zaobserwowanych zachowań na czynniki i tworzenia z nich nowych kombinacji (Pużyński 2017).

Badania neuroobrazowe dotyczące zarówno struktury, jak i funkcji wniosły także istotne dane pomagające zrozumieć patofizjologię zespołów hiperkinetycznych. Badania neuroobrazowe wykonane metodą rezonansu magnetycznego wskazują na zmniejszenie ogólnej objętości mózgu i mózdzku u dzieci z zespołami hiperkinetycznymi w porównaniu z dziećmi zdrowymi, zmniejszenie objętości prawego płata czołowego, a także na mniejszy wymiar prawej gałki bladej. Pojedyncze badania wskazują także na mniejsze wymiary spoidła wielkiego mózgu. Z kolei badania funkcji mózgu wskazują dość jednoznacznie na zmniejszenie przepływu krwi w płatach czołowych i jądrach podstawy, potwierdzone przez wyniki pozytronowej tomografii emisyjnej. Badania neuroobrazowe wskazują więc na różnice w strukturze i funkcji mózgu dzieci z zaburzeniami hiperkinetycznymi w porównaniu z dziećmi zdrowymi, oraz wyjaśnienia związku tych zmian ze swoistą dysfunkcją w procesach regulacji zachowania charakteryzującą dzieci (Pużyński 2017, Shaw 2007, Hoogman 2017). Badania EEG i ERP (potencjałów wywołanych) również potwierdzają zaburzenia w przetwarzaniu bodźców - np. podwyższony stosunek fal *theta* do *beta*, który jest charakterystyczny dla osób z deficytem uwagi (Barry 2003).

Badania genetyczne wskazują na częstsze rodzinne występowania zaburzeń hiperkinetycznych. Jeśli u kogoś z bliższych lub dalszych krewnych stwierdza się tego typu schorzenie, to ryzyko wystąpienia zaburzenia u kolejnego członka rodziny jest 5-7 razy większe niż u dzieci z rodzin, u których schorzenie nie występuje. Badania genetyczne wskazują na dwa główne geny związane z dziedziczeniem zespołów hiperkinetycznych - oba związane z układem dopaminergicznym (DRDA4.7 i DAT 1). Są to gen receptora dopaminowego D4 oraz gen transportera dopaminowego (Pużyński 2017).

Metaanalizy badań bliźniąt i badań rodzinnych wykazały, że dziedziczność ADHD wynosi około 80% i jest podobna u obu płci, w dzieciństwie i w wieku dorosłym oraz w różnych obszarach objawów (nieuwaga lub nadpobudliwość-impulsywność).³ Znacznie większa zgodność występuje u bliźniąt jednojajowych niż dwujajowych. Rodzeństwo pacjentów z ADHD jest

dwukrotnie bardziej narażone na ADHD niż ogół populacji.⁴ Badania genetyczne ADHD w dużej mierze potwierdziły wyniki badań bliźniąt i badań rodzinnych i potwierdzają wielogenowy wpływ na ryzyko ADHD (Faraone 2015).

Duże badania asocjacyjne całego genomu (GWAS) wykazały również, że ADHD ma charakter poligeniczny - udział w patogenezie mają setki genów o niewielkim indywidualnym wpływie (Demontis 2019). Wykazano również obecność specyficznych zmian strukturalnych, takich jak delecje i duplikacje, częstszych u osób z ADHD niż w populacji ogólnej (Lionel 2011).

Do istotnych czynników środowiskowych zwiększających ryzyko wystąpienia ADHD zalicza się z kolei m.in. palenie tytoniu i spożycie alkoholu przez matkę w czasie ciąży, ekspozycję na toksyny środowiskowe (np. ołów), niską masę urodzeniową, wcześniactwo, a także komplikacje okołoporodowe (Banerjee 2007, Froehlich 2009). Palenie tytoniu przez matkę w ciąży jest skorelowane z wyższym ryzykiem rozwoju ADHD u dziecka - obserwuje się zależność dawka-efekt (Linnet 2003). Także niedobory żywieniowe, jak np. niski poziom żelaza czy kwasów tłuszczowych omega-3, mogą wpływać na rozwój objawów (Millichap 2012).

Istnieją mocne dowody na to, że urazowe uszkodzenie mózgu oraz skrajne deprivacje emocjonalne i żywieniowe we wczesnym okresie życia mogą powodować ADHD. Powikłania występujące w czasie ciąży, porodu lub wczesnego okresu poporodowego, takie jak otyłość i nadwaga matki przed ciążą, stan przedrzucawkowy, nadciśnienie, ekspozycja na paracetamol, a także choroby atopowe w dzieciństwie także są silnie związane z ADHD (Kim 2020).

Najważniejszymi układami neuroprzekaźnikowymi zaangażowanymi w patogenezę ADHD są układy dopaminowy i noradrenergiczny (Arnsten 2009). Dysfunkcja tych systemów przyczynia się do deficytów w zakresie uwagi, kontroli impulsów i regulacji emocji. Wskazują na to zarówno badania neurochemiczne, jak i skuteczność leków psychostymulujących (np. metylofenidat, amfetamina), które działają głównie poprzez zwiększenie dostępności dopaminy i noradrenaliny w synapsach (Volkow 2001).

Coraz więcej uwagi poświęca się również mechanizmom epigenetycznym - takim jak metylacja DNA - które mogą modulować ekspresję genów istotnych dla rozwoju mózgu i zachowania. Zmienne środowiskowe mogą wpływać na epigenom, co z kolei modyfikuje ryzyko wystąpienia ADHD nawet przy tej samej sekwencji genetycznej (Nigg 2010).

W latach sześćdziesiątych Feingold zwrócił uwagę na możliwość występowania zespołów hiperkinetycznych w wyniku spożywania przez dzieci nadmiernych ilości pokarmów zawierających barwniki, konserwanty lub naturalne salicyлаты. Później podobną rolę przypisywano nadmiernej ilości cukru w diecie; sądzono także, że metale ciężkie, takie jak ołów, mogą mieć wpływ na powstawanie zaburzeń hiperkinetycznych. Przypuszcza się, że wszystkie wymienione powyżej czynniki mogą odgrywać rolę w etiologii zwłaszcza tych przypadków zespołów nadruchliwości, w których uwarunkowania genetyczne są mniej wyraźne (Pużyński 2017).

Czynniki rodzinne nie odgrywają zasadniczej roli w etiologii zespołów hiperkinetycznych, nie oznacza to jednak, że rodzina nie ma wpływu na przebieg i utrwalanie się zaburzeń, szczególnie wtedy, kiedy wobec dysfunkcji systemu rodzinnego zaburzenie zaczyna pełnić w nim istotną funkcję. Zależność między predyspozycją biologiczną i czynnikami psychologicznymi ma wyraźnie cyrkularny charakter w odniesieniu do etiologii, przebiegu,

ciężkości i ostatecznego rokowania, zwłaszcza że kłopoty dziecka w szkole - w nastawionej na osiągnięcia kulturze - oraz trudności, jakie sprawia ono rodzicom w życiu codziennym, powodują znaczny stres dla systemu rodzinnego i samego dziecka (Pużyński 2017).

2.1.2.1 Struktura i funkcjonowanie mózgu w ADHD

W ADHD bierze udział kilka obszarów mózgu i ścieżek neuronowych. W ADHD zaangażowane są obszary korowe i podkorowe mózgu, a także obwody neuroprzekaźników. W ADHD biorą również udział i są upośledzone sieci mózgowe (Faraone 2015).

Obszary korowe mózgu mają zaburzenia funkcjonalne i strukturalne (Faraone 2015):

- Kora przedczołowa grzbietowo-boczna (ang. *dorsolateral prefrontal cortex*, DLPFC) jest powiązana z pamięcią roboczą. Badania neuroobrazowe wykazują mniejszy rozmiar DLPFC u pacjentów z ADHD.
- Kora przedczołowa brzuszno-przyśrodkowa kontroluje złożone procesy decyzyjne i planowanie strategiczne. Badania wykazują osłabioną aktywność.
- Kora ciemieniowa kontroluje orientację uwagi, która okazuje się cieńsza u pacjentów z ADHD.

ADHD obejmuje struktury podkorowe mózgu (Faraone 2015):

- Przednia część brzusznej kory zakrętu obręczy i przednia część grzbietowa kory zakrętu obręczy odpowiadają za afektywne i poznawcze elementy kontroli wykonawczej.
- Wraz z jądrami podstawy mózgu (obejmującymi jądro półleżące, jądro ogoniaste i skorupę) tworzą one obwód czołowo-prążkowiowy, który odgrywa rolę w przetwarzaniu nagród, regulacji emocji, hamowaniu i stanach motywacyjnych.
- Badania neuroobrazowe wykazują nieprawidłowości strukturalne i funkcjonalne we wszystkich tych strukturach u pacjentów z ADHD, rozciągające się na ciało migdałowate i mózdzek.

W ADHD dochodzi do zaburzeń regulacji układów neuroprzekaźnikowych (Faraone 2015, Merriam-Webster 2025):

- Układ dopaminergiczny odgrywa ważną rolę w planowaniu, inicjowaniu reakcji motorycznych i przetwarzaniu nagród.
- Układ noradrenergiczny wpływa na modulację pobudzenia, stosunek sygnału do szumu w obszarach kory mózgowej i procesy poznawcze. Zaburzenia stosunku sygnału do szumu powodują wychwytywanie zbyt dużej ilości szumu tła (rozproszenie uwagi), który przesłania intensywność sygnału (czyli bodźca, na którym chcemy się skupić).
- Dysfunkcja serotoniny pośredniczy w zachowaniach nadpobudliwych i impulsywnych.

Sieci kontroli wykonawczej są zaburzone u pacjentów z ADHD (Faraone 2015):

- Sieci kontroli wykonawczej i korowo-mózdkowe koordynują funkcje wykonawcze, czyli planowanie, zachowania ukierunkowane na cel, hamowanie, pamięć roboczą i elastyczne dostosowywanie się do kontekstu.

- Sieci te są niedostatecznie aktywowane i mają niższą wewnętrzną łączność funkcjonalną u osób z ADHD w porównaniu z osobami bez tego zaburzenia.

ADHD dotyczy sieci nagrody. Kora przedczołowa brzuszno-przyśrodkowa, kora oczodołowo-czołowa i prążkowie brzuszne znajdują się w centrum sieci mózgowej, która reaguje na oczekiwanie i otrzymanie nagrody. Inne zaangażowane struktury to wzgórze, ciało migdałowate i substancja czarna (Faraone 2015).

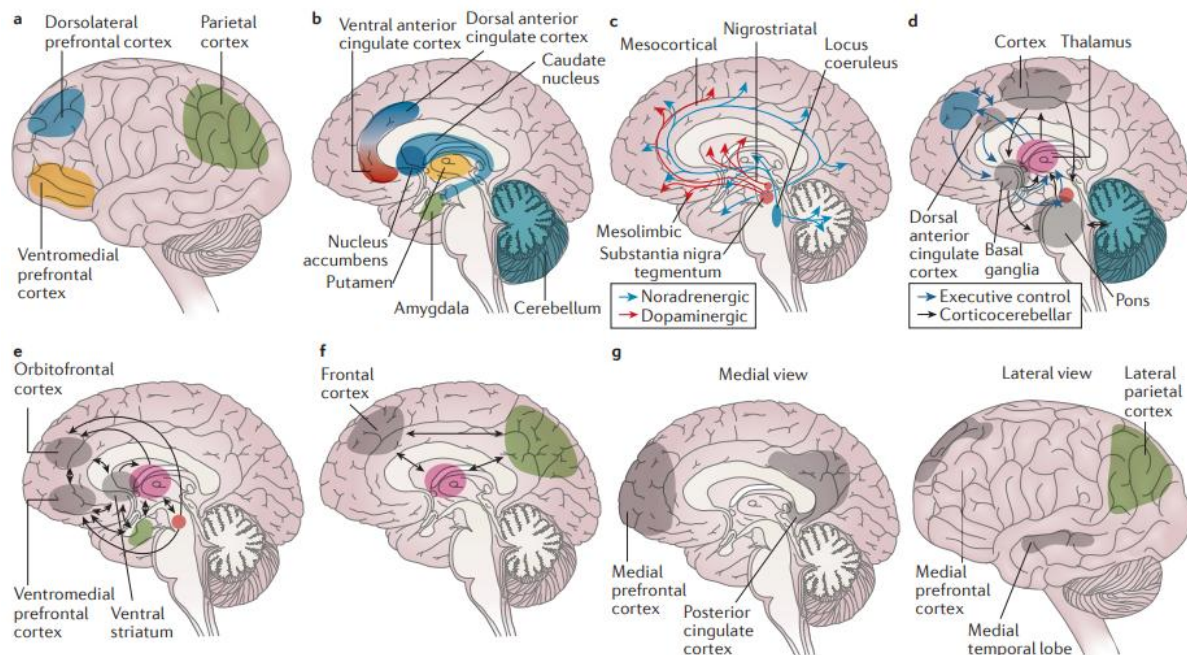
Sieć alarmowa również jest upośledzona w ADHD. Obszary kory czołowej i ciemieniowej oraz wzgórze intensywnie współdziałają w sieci alarmowej, która wspiera funkcjonowanie uwagi i jest słabsza u osób z ADHD niż u osób z grupy kontrolnej (Faraone 2015).

ADHD wiąże się z nieprawidłowościami w sieci salencyjnej (Faraone 2015, Raichle 2015, Merriam-Webster 2025):

- Sieć salencyjna jest odpowiedzialna za przełączanie się między domyślną siecią trybu (DMN) a centralną siecią wykonawczą.
- DMN składa się z przyśrodkowej kory przedczołowej i tylnej kory zakrętu obręczy, a także bocznej kory ciemieniowej i przyśrodkowej części płata skroniowego.
- Sieć DMN jest aktywna, gdy osoba nie koncentruje się na świecie zewnętrznym, a mózg jest w stanie spoczynku. Często wiąże się to z spontanicznymi i autoreferencyjnymi myślami, błędzeniem umysłu i introspekcją.
- U pacjentów z ADHD negatywne korelacje między DMN a siecią kontroli czołowo-ciemieniowej są słabsze niż u osób, które nie cierpią na to zaburzenie.
- Sieć kontroli czołowo-ciemieniowej koordynuje zachowanie w szybki, dokładny i elastyczny sposób, kierując się celem, wpływając na kontrolę uwagi i podejmowanie decyzji.

Szczegółowy schemat mechanizmów w mózgu, charakterystycznych dla zespołu nadpobudliwości psychoruchowej przedstawiono poniżej.

Ryc. 1. Mechanizmy mózgowe w zespole nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (Faraone 2015).



a) dorsolateral prefrontal cortex - grzbietowo-boczna kora przedczołowa; parietal cortex - kora ciemieniowa; ventromedial prefrontal cortex - brzuszno-przyśrodkowa kora przedczołowa; b) ventral anterior cingulate cortex - brzuszna przednia kora zakrętu obręczy; dorsal anterior cingulate cortex - grzbietowa przednia kora zakrętu obręczy; caudate nucleus - jądro ogoniaste; nucleus accumbens - jądro półleżące; putamen - skorupa; amygdala - ciało migdałowate; cerebellum - mózdzek; c) mesocortical - szlak mezo-kortyczny; nigrostriatal - szlak nigrostriatalny; locus coeruleus - miejsce sinawe; mesolimbic - szlak mezo-limbiczny; substantia nigra - istota czarna; ventral tegmentum - brzuszna część nakrywki; noradrenergic - noradrenergiczny; dopaminergic - dopaminergiczny; d) cortex - kora mózgowa; thalamus - wzgórze; dorsal anterior cingulate cortex - grzbietowa przednia kora zakrętu obręczy; basal ganglia - jądra podstawy; pons - most; executive control - kontrola wykonawcza; corticocerebellar - korowo-mózdkowy; e) orbitofrontal cortex - kora oczodołowo-czołowa; ventromedial prefrontal cortex - brzuszno-przyśrodkowa kora przedczołowa; ventral striatum - brzuszne prążkowie; f) frontal cortex - kora czołowa; g) medial view - widok przyśrodkowy; lateral view - widok boczny; lateral parietal cortex - boczna kora ciemieniowa; medial prefrontal cortex - przyśrodkowa kora przedczołowa; posterior cingulate cortex - tylna kora zakrętu obręczy; medial temporal lobe - przyśrodkowy płat skroniowy.

a) Regiony korowe (widok boczny) mózgu odgrywają rolę w zaburzeniu z deficytem uwagi/nadpobudliwości (ADHD). Grzbietowo-boczna kora przedczołowa jest związana z pamięcią roboczą, brzuszno-przyśrodkowa kora przedczołowa - ze złożonym podejmowaniem decyzji i planowaniem strategicznym, a kora ciemieniowa - z orientacją uwagi.

b) ADHD obejmuje struktury podkorowe (widok przyśrodkowy) mózgu. Brzuszna przednia kora zakrętu obręczy i grzbietowa przednia kora zakrętu obręczy wspierają afektywne i poznawcze komponenty funkcji wykonawczych. Wraz z jądrami podstawy (w tym jądrem półleżącym, skorupą i jądrem ogoniastym) tworzą obwód frontostriatalny. Badania neuroobrazowe pokazują zmiany strukturalne i funkcjonalne we wszystkich tych strukturach u pacjentów z ADHD, rozciągające się także na ciało migdałowate i mózdzek.

c) Szlaki neuroprzekaźnikowe w mózgu biorą udział w ADHD. Układ dopaminowy odgrywa ważną rolę w planowaniu i inicjowaniu reakcji motorycznych, aktywacji, przełączaniu uwagi, reakcji na nowość i przetwarzaniu nagrody. Układ noradrenergiczny wpływa na modulację pobudzenia, sygnału względem szumu w korze, procesy zależne od kontekstu oraz przygotowanie poznawcze do nagłej sytuacji.

d) Sieci kontroli wykonawczej są dotknięte u pacjentów z ADHD. Sieci wykonawcze i korowo-mózdkowe koordynują funkcjonowanie wykonawcze, czyli planowanie, ukierunkowane na cel zachowanie, hamowanie, pamięć roboczą i elastyczne dostosowywanie się do kontekstu. Sieci te są u pacjentów z ADHD niedoaktywowane i wykazują niższą łączność funkcjonalną w porównaniu z osobami bez ADHD.

e) ADHD obejmuje sieć nagrody. Brzuszo-przyśrodkowa kora przedczołowa, kora oczodołowo-czołowa i brzuszne prążkowie znajdują się w centrum sieci mózgowej odpowiadającej za przewidywanie i odbiór nagrody. Zaangażowane są także inne struktury, takie jak wzgórze, ciało migdałowe i komórki dopaminergiczne istoty czarnej, a interakcje między nimi - wskazane strzałkami - mają charakter złożony. Zachowania i reakcje neuronalne związane z nagrodą są u osób z ADHD zaburzone.

f) Zaburzony jest układ pobudzenia (*alerting network*). Obszary czołowe i ciemieniowe oraz wzgórze intensywnie oddziałują w ramach sieci pobudzeniowej (zaznaczone strzałkami), która wspiera funkcjonowanie uwagi. Funkcjonowanie tej sieci jest u osób z ADHD słabsze niż u osób bez zaburzenia.

g) ADHD dotyczy także sieci stanu domyślnego (DMN). DMN składa się z przyśrodkowej kory przedczołowej i tylnej kory zakrętu obręczy (widok przyśrodkowy), a także bocznej kory ciemieniowej i przyśrodkowego płata skroniowego (widok boczny). Wahania DMN są o 180 stopni przesunięte względem fluktuacji w sieciach aktywowanych podczas zadań wymagających uwagi zewnętrznej, co prawdopodobnie odzwierciedla konkurencję między sieciami odpowiedzialnymi za przetwarzanie zasobów. Negatywne korelacje między DMN a siecią czołowo-ciemieniową są słabsze u pacjentów z ADHD niż u osób bez zaburzenia.

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Zaburzenie hiperkinetyczne ujawnia się we wczesnym dzieciństwie, zazwyczaj przed siódmym rokiem życia. W pierwszych latach życia, zanim dziecko rozpocznie uczęszczanie do przedszkola lub szkoły, objawy nadruchliwości rzadko stanowią poważny problem funkcjonowania. Rodzice często zauważają, że dziecko jest bardziej żywotne niż rówieśnicy, ma trudności z dłuższym pozostawianiem w miejscu, nie zawsze słucha poleceń, a także z trudem angażuje się w samodzielną zabawę. Zazwyczaj tego typu zachowania są jednak interpretowane jako cechy konstytucyjne dziecka, a nie jako objawy zaburzenia. W miarę starzenia się dziecka coraz bardziej wyraźne stają się symptomy nadmiernej aktywności, które mogą w znacznym stopniu dezorganizować codzienne życie zarówno dziecka, jak i jego rodziny - w niektórych przypadkach uniemożliwiając normalne funkcjonowanie podczas wyjść z domu, wizyt w sklepie, kontaktów z innymi osobami czy uczestnictwa w zajęciach religijnych. Większość autorów podkreśla jednak, że przed ukończeniem trzeciego roku życia trudno jest jednoznacznie rozpoznać pełnoobjawowy zespół hiperkinetyczny (Pużyński 2017).

Wyraźne trudności w funkcjonowaniu dzieci z zaburzeniem hiperkinetycznym pojawiają się zazwyczaj wraz z rozpoczęciem uczęszczania do przedszkola, kiedy dziecko po raz pierwszy musi przestrzegać określonych norm zachowania, bardziej rygorystycznych niż w środowisku domowym, oraz dostosować się do grupy rówieśniczej. Ze względu na trudności w kontrolowaniu aktywności ruchowej oraz impulsywne wyrażanie emocji, dzieci te często nie potrafią w pełni podporządkować się wymaganiom grupy, łatwo ulegają frustracji i złości, co utrudnia nawiązywanie pozytywnych relacji z rówieśnikami. W rezultacie mogą być postrzegane jako trudne w kontakcie i narażone na rolę „kozła ofiarnego” w grupie. Dodatkowo zmęczenie wychowawców wynikające z nadmiernej aktywności dziecka, zwłaszcza jeśli jest ona interpretowana jako celowe nieprzestrzeganie zasad lub jako skutek

nie skutecznym metod wychowawczych stosowanych przez rodziców, może dodatkowo pogarszać sytuację edukacyjną i społeczną dziecka (Pużyński 2017).

Okres szkolny stanowi szczególnie wymagający etap dla dzieci z zaburzeniami hiperkinetycznymi. Rozpoczęcie edukacji, będące naturalnym źródłem stresu dla większości dzieci, jest dla tej grupy dodatkowo obciążające ze względu na współwystępujące trudności w zakresie koncentracji uwagi oraz nadmierną aktywność ruchową. Wymóg pozostania w miejscu i utrzymania względnego spokoju przez czas trwania jednostki lekcyjnej często przekracza możliwości tych uczniów. Dzieci te wykazują tendencję do wstawania z miejsca, poruszania się w ławce, inicjowania zachowań zakłócających przebieg zajęć, takich jak częste zgłaszanie się, przerywanie wypowiedzi nauczyciela lub rówieśników, a niekiedy również do samowolnego opuszczania sali lekcyjnej. W konsekwencji ich funkcjonowanie szkolne jest znacznie utrudnione, a osiągnięte wyniki edukacyjne często pozostają poniżej poziomu, którego można by oczekiwać na podstawie ich rzeczywistych możliwości intelektualnych (Pużyński 2017).

Trudną sytuację szkolną pogarszają jeszcze źle układające się stosunki z rówieśnikami, bowiem dzieci cierpiące na zaburzenia hiperkinetyczne mają mało kolegów i przyjaciół, choć zabiegają o kontakty z rówieśnikami. Mają też trudności w uczestniczeniu w grach zespołowych, a ich znaczna impulsywność w połączeniu z nadmierną aktywnością i deficytem uwagi naraża je na częste wypadki (Pużyński 2017).

W okresie dojrzewania nasilenie objawów często się zmniejsza, jednak w dużej liczbie przypadków konieczność pokonania zadań okresu dorostania jest utrudniona wskutek istniejących wcześniej zaburzeń emocjonalnych i obniżonej samooceny (Pużyński 2017).

Zespół hiperkinetyczny może trwać bardzo długo. Przeważa pogląd, że objawy utrzymują się u 70% dzieci w okresie dorostania (Pużyński 2017).

Bardzo częstym zjawiskiem jest współwystępowanie z zespołami hiperkinetycznymi innych zaburzeń psychicznych. Najczęściej współwystępują zaburzenia nastroju (15 do 75%) i zaburzenia lękowe (25%). Równie często występują zaburzenia opozycyjno-buntownicze, podgrupa zaburzeń zachowania (35-50%). Występowanie tych zaburzeń stanowi znaczny czynnik ryzyka rozwoju nadużywania substancji psychoaktywnych (Pużyński 2017).

W grupie dzieci dotkniętych zaburzeniami hiperkinetycznymi często występują także zaburzenia umiejętności szkolnych oraz tiki. Pojawiają się również sugestie dotyczące związków zespołów hiperkinetycznych z chorobą afektywną dwubiegunową (Pużyński 2017).

Przechodząc do charakterystyki poszczególnych typów ADHD, ADHD z przewagą zaburzeń uwagi (ADHD-I), dawniej nazywane ADD, to jeden z trzech podtypów zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Charakteryzuje się przede wszystkim trudnościami z regulacją i utrzymaniem koncentracji, bez dominującej nadpobudliwości ruchowej. Występuje najczęściej u dziewcząt oraz u dzieci, które nie przejawiają zachowań zakłócających, przez co bywa późno rozpoznane lub w ogóle niezdiagnozowane (Neff 2021).

Objawy ADHD-I są mniej widoczne niż w innych postaciach ADHD, co sprawia, że dziecko często postrzegane jest jako "nieobecne", "rozkojarzone" lub "leniwe". Typowe trudności obejmują: brak koncentracji na zadaniach, popełnianie nieuwważnych błędów, łatwe rozpraszanie się, zapominanie o obowiązkach, trudności z organizacją i kończeniem zadań, a także pozorne „niesłuchanie” dorosłych. Dzieci te mogą mieć również problem

z wykonywaniem instrukcji krok po kroku oraz z codziennymi rutynowymi czynnościami, np. porannym przygotowaniem do szkoły (Neff 2021).

U wielu dzieci z ADHD-I obserwuje się również deficyty poznawcze, takie jak obniżona pamięć robocza i spowolnione tempo przetwarzania informacji – szczególnie w sytuacjach wymagających wielozadaniowości lub działania pod presją czasu. Te trudności poznawcze dodatkowo wpływają na funkcjonowanie szkolne i społeczne dziecka (Neff 2021).

W obrazie klinicznym ADHD-I często pojawiają się także nietypowe cechy, które nie kojarzą się powszechnie z ADHD. Dziecko może wydawać się zamyślane, wycofane, nieśmiałe lub nadmiernie chętne do zadowalania innych. Często występuje u nich lęk, obniżony nastrój, perfekcjonizm, trudności w relacjach rówieśniczych oraz objawy zastępcze, takie jak skubanie skórek lub skóry (Neff 2021).

Z ADHD-I często współwystępuje tzw. *Sluggish Cognitive Tempo* (SCT) - zespół powolnego tempa poznawczego. SCT, opisany przez Russella Barkleya, obejmuje takie objawy jak: marzycielskość, mentalna „mgła”, hipoaktywność, nieregularna czujność, częste wpatrywanie się w przestrzeń, spowolniona pamięć robocza i nadmierne zamyślenie. Szacuje się, że nawet 30-63% dzieci z ADHD-I może jednocześnie spełniać kryteria SCT (Neff 2021, Fassbender 2015).

ADHD z przewagą nadpobudliwości (ADHD-H) jest najczęściej diagnozowaną postacią ADHD u dzieci w wieku przedszkolnym. Wiąże się z trudnościami behawioralnymi we wczesnym dzieciństwie i często współwystępuje z opozycyjno-buntowniczym zaburzeniem zachowania (ODD) oraz zaburzeniami zachowania (CD) (Bendiksen 2014).

ADHD-H charakteryzuje się potrzebą nieustannego ruchu. Osoby z tym typem ADHD często wiercą się, kręcą, wstają z miejsca, spacerują lub stoją, zamiast siedzieć. Dzieci z ADHD-H często są opisywane tak, jakby były „napędzane silnikiem” - nadmiernie biegają, są w ciągłym ruchu (Neff 2021).

Nadmierna aktywność może również przejawiać się w postaci (Neff 2021):

- nadmiernej gadatliwości;
- trudności z czekaniem na swoją kolej;
- impulsywności (np. wykrzykiwanie odpowiedzi, podejmowanie ryzykownych działań bez namysłu).

Ten typ ADHD jest najbardziej rozpoznawalny, a przez to częściej diagnozowany niż ADHD-I. Występuje też częściej u dzieci niż u dorosłych oraz częściej u chłopców niż u dziewcząt (Neff 2021).

ADHD typu mieszanego (ADHD-C) cechuje się wysoką częstością występowania i jest najczęstszą postacią ADHD u dzieci. Typ ten diagnozuje się wtedy, gdy u osoby występuje co najmniej sześć z dziewięciu objawów zarówno z zakresu nieuwagi, jak i nadpobudliwości/impulsywności. Ten podtyp ADHD często współwystępuje z zaburzeniami zewnętrznymi, takimi jak opozycyjno-buntownicze zaburzenie zachowania (ODD) oraz zaburzenia zachowania (CD). Osoby z ADHD-C często mają również współistniejące zaburzenia wewnętrzne, takie jak lęk i depresja (Bendiksen 2014, Neff 2021).

Rokowanie dzieci i młodzieży z ADHD jest zróżnicowane, lecz liczne badania wskazują, że objawy mogą utrzymywać się do dorosłości u około 40-60% osób (Sibley 2021). Zwykle

tendencję do utrzymywania się w dorosłości mają częściej zaburzenia uwagi niż nadruchliwość i impulsywność (Pużyński 2017). Osoby z ADHD w dzieciństwie są bardziej narażone na trudności edukacyjne, problemy zawodowe oraz zaburzenia zachowania w późniejszym życiu (Erskine 2016). W badaniach długoterminowych wykazano również podwyższone ryzyko zaburzeń nastroju, uzależnień oraz problemów społecznych (Barbarese 2013). Wczesna, intensywna interwencja - zwłaszcza skuteczna odpowiedź na leczenie w pierwszych tygodniach terapii - poprawia rokowanie i jest predyktorem lepszego funkcjonowania po kilku latach (Ulberstad 2024). Leczenie multimodalne, łączące farmakoterapię i interwencje psychospołeczne, zmniejsza wpływ ADHD na funkcjonowanie, choć rzadko prowadzi do pełnej normalizacji (Shaw 2012). Na rokowanie istotny wpływ mają czynniki dodatkowe, takie jak współwystępowanie zaburzeń lękowych, opozycyjno-buntowniczych lub deficytów uczenia się, które mogą pogarszać przebieg (Barbarese 2013). Mimo zwiększonego ryzyka trudności życiowych, część osób z ADHD osiąga prawidłowe lub wysokie funkcjonowanie w dorosłości, szczególnie wtedy, gdy otrzymuje systematyczną opiekę i wsparcie środowiskowe (Sibley 2021).

2.1.4 Rozpoznawanie

Rozpoznanie zaburzeń hiperkinetycznych do celów badawczych wymaga wyraźnego stwierdzenia wyraźnie nieprawidłowego nasilenia zaburzeń uwagi, nadmiernej aktywności i niepokoju, które wzmagają się w różnych sytuacjach i utrzymują się w czasie, a które nie są spowodowane przez inne zaburzenia, takie jak autyzm i zaburzenia afektywne (Pużyński 2017).

Kryteria diagnostyczne ADHD według ICD-10 (Pużyński 2017, Gałeczki 2020)

G 1. Brak uwagi

Co najmniej sześć z następujących objawów braku uwagi utrzymywało się co najmniej przez 6 miesięcy w stopniu prowadzącym do nieprzystosowania lub niezgodnym z poziomem rozwoju dziecka:

- częste niezwracanie bliższej uwagi na szczegóły lub częste beztroskie błędy w pracy szkolnej lub w innych czynnościach;
- częste niepowodzenia w utrzymaniu uwagi na zadaniach lub czynnościach związanych z zabawą;
- często wydaje się, że nie słyszy, co zostało do niego/niej powiedziane;
- częste niepowodzenia w postępowaniu według instrukcji albo w kończeniu pracy szkolnej, pomocy w domu lub w wykonywaniu obowiązków w miejscu pracy (ale nie z powodu zachowania opozycyjnego ani niezrozumienia poleceń);
- często upośledzona umiejętność organizowania zadań i aktywności;
- częste unikanie lub nasilona niechęć do takich zadań jak praca domowa wymagająca wytrwałego wysiłku umysłowego;

- częste gubienie rzeczy niezbędnych do niektórych zadań lub czynności jak wyposażenie szkolne ołówki książki zabawki lub narzędzia;
- często łatwa odwracalność uwagi przez zewnętrzne bodźce;
- częste zapomnianie w toku codziennej aktywności.

G 2. Nadmierna aktywność

Co najmniej 3 z następujących objawów nadmiernej aktywności utrzymywały się co najmniej przez 6 miesięcy w stopniu prowadzącym do nieprzystosowania lub niezgodnym z poziomem rozwoju dziecka:

- często niespokojnie porusza rękoma lub stopami albo wierci się na krześle;
- nie może usiedzieć w klasie lub w innych sytuacjach, w których oczekiwane jest utrzymywanie pozycji siedzącej;
- często nadmiernie rozbieganie wtrącanie się w sytuacjach, w których jest to niewłaściwe w wieku młodzieńczym, lub u dorosłych może występować jedynie poczucie niepokoju;
- często przesadna hałaśliwość w zabawie lub trudność z zachowywaniem spokoju w czasie wypoczynku;
- przejawia utrwalony wzorec nadmiernej aktywności ruchowej praktycznie nie modyfikowany przez kontekst społeczny i oczekiwania.

G 3. Impulsywność

Co najmniej 3 z następujących objawów impulsywności utrzymywały się co najmniej przez 6 miesięcy w stopniu prowadzącym do nieprzystosowania lub niezgodnym z poziomem rozwoju dziecka:

- często udziela odpowiedzi zanim pytanie jest dokończone;
- często nie umie czekać w kolejce lub doczekać się swojej rundy w grach lub innych sytuacjach grupowych;
- często przerywa lub przeszkadza innym na przykład wtrąca się do rozmów lub gier innych osób;
- często wypowiada się nadmiernie bez uwzględnienia ograniczeń społecznych.

G 4. Początek zaburzenia nie później niż w wieku siedmiu lat.

G 5. Kryteria są spełnione w co najmniej 2 sytuacjach, np. połączenie braku uwagi nad reaktywności występującej w szkole i w domu lub zarówno w szkole, jak i w innych okolicznościach, w których dzieci są obserwowane takich jak klinika potwierdzenie takiej

sytuacji rozpiętości zwykle będzie wymagało informacji co najmniej z 2 źródeł, relacje rodziców na temat zachowania w klasie mogą okazać się niewystarczające.

G 6. Objawy G1-G3 powodują istotne kliniczne cierpienie lub upośledzenie funkcjonowania społecznego szkolnego lub zawodowego.

G 7. Zaburzenie nie spełnia kryteriów całościowych zaburzeń rozwojowych epizodu maniakalnego ani zaburzeń lękowych.

Kryteria diagnostyczne ADHD wg DSM V (Grzywacz 2013)

(1) Nieuwaga: sześć (lub więcej) z następujących objawów musi się utrzymywać przez co najmniej 6 miesięcy w stopniu, który jest niezgodny z poziomem rozwoju oraz bezpośrednio negatywnie wpływa na życie społeczne i szkolne/zawodowe.

Uwaga: Objawy nie są spowodowane zachowaniami opozycyjno-buntowniczymi, wrogością lub niezrozumieniem zadania/instrukcji. W przypadku starszych nastolatków i dorosłych (w wieku 17 lat i starszych), wymagane jest co najmniej pięć objawów.

1. Osoba badana nie jest w stanie skoncentrować się na szczegółach podczas zajęć szkolnych, pracy lub w czasie wykonywania innych czynności (np. omija lub gubi dane, praca jest niedokładna).
2. Ma trudności z utrzymaniem uwagi na zadaniach i grach (np. ma trudności z koncentracją na wykładzie, rozmowie lub długim czytaniu).
3. Często wydaje się, że nie słucha tego co się do niego mówi (np. nawet w przypadku braku jakichkolwiek widocznych rozpraszających bodźców).
4. Nie jest w stanie wykonać następujących po sobie instrukcji, lub skończyć wykonywanej pracy lub innych obowiązków (np. zaczyna zadanie, ale szybko traci koncentrację i zmienia aktywność).
5. Często ma trudności z zorganizowaniem sobie pracy lub innych zajęć (np. trudności w zarządzaniu kilkoma zadaniami; trudności w utrzymaniu rzeczy w porządku; bałagan, chaotyczna praca; słabe zarządzanie czasem, niedotrzymywanie terminów).
6. Często unika, nie lubi lub nie chce angażować się w zadania, które wymagają dłuższego wysiłku umysłowego (np. nauka szkolna lub odrabianie prac domowych; u nastolatków i osób starszych sporządzanie raportów, wypełnianie formularzy, przeglądanie długich dokumentów).
7. Często gubi rzeczy niezbędne do pracy lub innych zajęć (np.: przybory szkolne, ołówki, książki, narzędzia, portfel, klucze, dokumenty, okulary, telefony komórkowe).
8. Często łatwo rozprasza się pod wpływem zewnętrznych bodźców (u starszych nastolatków i dorosłych mogą występować niepowiązane myśli).
9. Często zapomina o różnych codziennych sprawach (np. robieniu porządków, robieniu zakupów; u starszych nastolatków i dorosłych zapominanie o oddzwonieniu, zapłaceniu rachunków, spotkaniu).

(2) Nadruchliwość i Impulsywność: sześć (lub więcej) z następujących objawów musi się utrzymywać przez co najmniej 6 miesięcy w stopniu, który jest niezgodny z poziomem rozwoju oraz bezpośrednio negatywnie wpływa na życie społeczne i szkolne/zawodowe.

Nadruchliwość

1. Ma często nerwowe ruchy rąk lub stóp bądź nie jest w stanie usiedzieć w miejscu.
2. Wstaje z miejsca w sytuacjach wymagających spokojnego siedzenia (np.: opuszcza swoje miejsce w klasie, biurze lub innym miejscu pracy bądź w innych sytuacjach wymagających pozostawania na miejscu).
3. Chodzi po pomieszczeniu lub wspina się na meble w sytuacjach, gdy jest to zachowanie niewłaściwe (Uwaga: u młodzieży i dorosłych może być odczuwanie niepokoju).
4. Często ma trudności ze spokojnym bawieniem się lub odpoczywaniem.
5. Często jest w ruchu; „biega jak nakręcony” (np.: nie jest w stanie lub czuje się nieswojo będąc dłużej w restauracji, na spotkaniu, itd.; przez innych może być postrzegany jako niespokojnego i trudno za nim nadążyć).
6. Często jest nadmiernie gadatliwy.

Impulsywność

7. Wyrывa się z odpowiedzią zanim pytanie zostanie do końca sformułowane (np.: kończy zdanie za innych, nie potrafi poczekać na swoją kolej w rozmowie).
8. Często ma kłopoty z zaczekaniem na swoją kolej (np.: podczas oczekiwania w kolejce).
9. Często przerywa lub przeszkadza innym (np.: wtrąca się do rozmowy lub zabawy; rozpoczyna korzystanie z cudzych rzeczy bez pytania lub pozwolenia; młodzież i dorośli mogą ingerować lub przejąć to co robią inni).

B. Kilka objawów nieuważności lub nadruchliwości, impulsywności były obecne przed 12 rokiem życia.

C. Kilka objawów nieuważności lub nadruchliwości, impulsywności występują w dwóch lub więcej sytuacjach (np.: w domu, w szkole lub pracy, z przyjaciółmi lub krewnymi, w innych obszarach działania).

D. Istnieją wyraźne dowody, że objawy zakłócają lub obniżają jakość funkcjonowania społecznego, szkolnego lub zawodowego.

E. Objawy nie występują w przebiegu schizofrenii lub innych psychoz i nie można ich trafniej uznać za objawy innego zaburzenia psychicznego (np. zaburzeń nastroju, lękowych, dysocjacyjnych lub nieprawidłowej osobowości).

2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń neurorozwojowych w dzieciństwie i okresie

dorastania, które zazwyczaj po raz pierwszy diagnozuje się w wieku dziecięcym i często utrzymuje się w dorosłości (Salari 2023).

W najnowszym przeglądzie zbiorczym, obejmującym trzynaście metaanaliz systematycznych (588 badań pierwotnych) z udziałem ponad 3 milionów uczestników, stwierdzono, że globalna częstość występowania ADHD u dzieci i młodzieży wynosiła 8,0%. Szacowana częstość występowania była dwukrotnie wyższa u chłopców (10%) w porównaniu z dziewczynkami (5%). Spośród trzech podtypów ADHD, najbardziej powszechnym typem ADHD okazał się typ nieuwagi (ADHD-I), a następnie typ nadpobudliwości (ADHD-HI) i typ mieszany (ADHD-C) (Ayano 2023). Chociaż nasilenie objawów często zmniejsza się w okresie dojrzewania, około dwie trzecie dzieci z ADHD nadal wykazuje objawy upośledzające funkcjonowanie w wieku dorosłym, zarówno na poziomie klinicznym, jak i subklinicznym. We wczesnej dorosłości częstość występowania ADHD szacuje się na około 2,5%, stopniowo zmniejszając się do około 1% w starszych grupach wiekowych (Faraone 2024). Istnieje duża heterogeniczność wśród szacunków dotyczących częstości występowania ADHD na całym świecie, a ponadto rosnące wskaźniki diagnozowania i leczenia ADHD wzbudziły obawy, czy rzeczywista częstość występowania tego zaburzenia wzrosła w miarę upływu czasu. Przeprowadzono dwa systematyczne przeglądy i analizę metaregresji, aby zrozumieć zmienne, które determinowały zmienność częstości występowania ADHD. Wyniki tych badań sugerują, że położenie geograficzne i rok badania odgrywają ograniczoną rolę w wyjaśnianiu zmienności częstości występowania. Wydaje się, że zmienność ta wynika przede wszystkim z cech metodologicznych badań, takich jak kryteria diagnostyczne, kryteria upośledzenia i źródło wykorzystanych informacji. Podsumowując, częstość występowania ADHD wydaje się wykazywać niewielkie różnice geograficzne lub roczne, a rosnące wskaźniki diagnozowania ADHD w próbkach klinicznych i administracyjnych wydają się być prawdopodobnie związane z rosnącą świadomością i dostępnością usług (Polanczyk 2007, Polanczyk 2014). Najnowsze dane opublikowane przez Szwedzką Krajową Radę Zdrowia i Opieki Społecznej na podstawie badania krajowego wskazują na dalszy gwałtowny wzrost liczby diagnoz ADHD w latach 2019-2022, przy czym odsetek dzieci i młodzieży, u których zdiagnozowano ADHD, wzrósł o 50%, a liczba diagnoz wśród dziewcząt w wieku 5-9 lat wzrosła o 45%. Na podstawie tych danych 10,5% chłopców i 6% dziewcząt ma obecnie zdiagnozowane ADHD w Szwecji. Według badania kobiety i dziewczęta są zazwyczaj diagnozowane w późniejszym wieku niż chłopcy i mężczyźni, ale ostatecznie nadrabiają zaległości. Biorąc pod uwagę gwałtowny wzrost, Szwedzka Krajowa Rada Zdrowia i Opieki Społecznej szacuje, że diagnozy ADHD mogą wzrosnąć do 15% wśród chłopców i 11% wśród dziewcząt (Socialstyrelsen 2023).

Jak nadmieniono powyżej, rozpowszechnienie ADHD różni się w zależności od wieku, zastosowanych kryteriów diagnostycznych oraz badanego regionu. Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego i metaanalizy przeprowadzonych w 2023 roku, w ramach których włączono 61 obserwacyjnych badań przekrojowych, w których oceniano częstość występowania ADHD przy użyciu kryteriów DSM-V, DSM-IV, DSM IV-TR oraz ICD-10, częstość występowania ADHD u dzieci w wieku 3-12 lat wynosi 7,6%, natomiast u nastolatków w wieku 12-18 lat 5,6% (Sayal 2018, Salari 2023). Wcześniejsze metaanalizy potwierdzają zbliżone wartości, wskazując na zakres 2-7% w populacji dzieci (Sayal 2018). Jedno z cytowanych badań wykazało wyższą częstość występowania ADHD - 11,4% u dzieci w wieku 6-12 lat oraz 8% u młodzieży w wieku 12-18 lat, co przypisano stosowaniu wyłącznie kryteriów DSM-IV (Willcutt 2012). Badanie obejmujące populację afrykańską wykazało rozpowszechnienie ADHD na poziomie 7,47% u dzieci i młodzieży, przy czym wartości były wyższe u chłopców

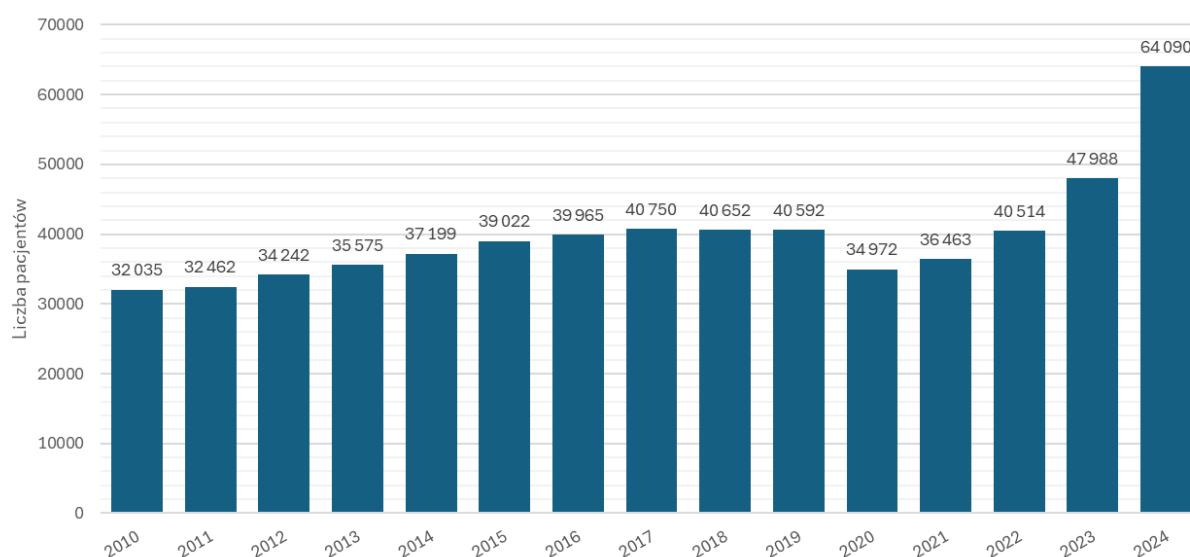
(Ayano 2020). Analiza hiszpańska oszacowała ogólną częstość ADHD u osób poniżej 18. roku życia na 6,6%, w tym 7% u dzieci poniżej 12 lat, co jest zbliżone do prezentowanych danych (Catalá-López 2012). Badanie populacyjne w Chinach wykazało rozpowszechnienie 5,74% u dzieci oraz 6,72% w grupie dzieci i nastolatków (Wang 2017). Analiza porównująca różne kryteria diagnostyczne wykazała, że stosowanie DSM-V prowadzi do wyższych oszacowań rozpowszechnienia niż inne kryteria, co tłumaczono zmianami definicyjnymi względem DSM-IV (Epstein 2013). Wyniki wskazują, że częstość ADHD zmniejsza się wraz z wiekiem, co potwierdzają wcześniejsze analizy wskazujące na niższe rozpowszechnienie u dorosłych w porównaniu z dziećmi i nastolatkami (Willcutt 2012, Ayano 2020). Metaanaliza Song 2021 wykazała, że ADHD utrzymujące się z dzieciństwa dotyczy 2,58% dorosłych, natomiast ADHD objawowe występuje u 6,76% osób powyżej 18. roku życia, przy czym w obu grupach częstość zmniejszała się wraz z wiekiem (Song 2021). Mimo niższego rozpowszechnienia ADHD w dorosłości, zaburzenie pozostaje istotnym czynnikiem ryzyka problemów edukacyjnych, zawodowych oraz zwiększonego prawdopodobieństwa zachowań przestępczych, a osoby dorosłe z ADHD częściej trafiają do więzień i szpitali psychiatrycznych, co wpływa na ocenę rozpowszechnienia w populacji ogólnej (Baggio 2018, Young 2015).

W Europie ADHD pozostaje istotnym zaburzeniem neurorozwojowym w populacji dzieci i młodzieży, choć jego odsetek w najnowszych badaniach może być niższy niż w niektórych historycznych oszacowaniach. Z systematycznego przeglądu i metaanalizy obejmującej badania populacyjne dzieci i nastolatków w Europie (lata 2015-2020) wynika, że zbiorcze rozpowszechnienie ADHD wynosi około 2,9% (95% CI: 1,2-6,9%) (Sacco 2024). W meta-przeglądzie systematycznych przeglądów (umbrella review), raportowano średnią częstość ADHD u dzieci i młodzieży w Europie na poziomie 7,2%, chociaż autorzy zwracają uwagę na dużą zmienność metodologiczną między badaniami (Chaulagain 2023).

Dane specyficzne dla Polski

Analiza trendu czasowego ujawnia dynamiczny wzrost liczby pacjentów z ADHD w Polsce. W 2010 roku zarejestrowano 32 035 pacjentów, podczas gdy w 2024 roku liczba ta osiągnęła 64 090 osób, co oznacza wzrost o 100,1% w ciągu 15 lat. Do 2017 roku obserwowano stopniowy, ale stały wzrost liczby pacjentów, z 32 035 w 2010 roku do 40 750 w 2017 roku. Następnie nastąpiła względna stabilizacja w latach 2018-2019, z niewielkim spadkiem liczby pacjentów do około 40 600 osób. Rok 2020 przyniósł znaczący spadek do 34 972 pacjentów, co z dużą dozą prawdopodobieństwa można wiązać z pandemią COVID-19 i związanymi z nią ograniczeniami w dostępie do opieki zdrowotnej. Był to jedyny rok w całym analizowanym okresie, w którym odnotowano spadek względem roku poprzedniego. Największy wzrost nastąpił po 2022 roku. Liczba pacjentów wzrosła z 40 514 w 2022 roku do 47 988 w 2023 roku (+18,5%), a następnie do 64 090 w 2024 roku (+33,5%). Ten skok w ciągu zaledwie dwóch lat odpowiada za ponad połowę całkowitego wzrostu obserwowanego w 15-letnim okresie (NFZ 2025, Ciuryło-Siek 2025).

Ryc. 2. Liczba pacjentów z ADHD w Polsce - lata 2010-2024 (NFZ 2025).

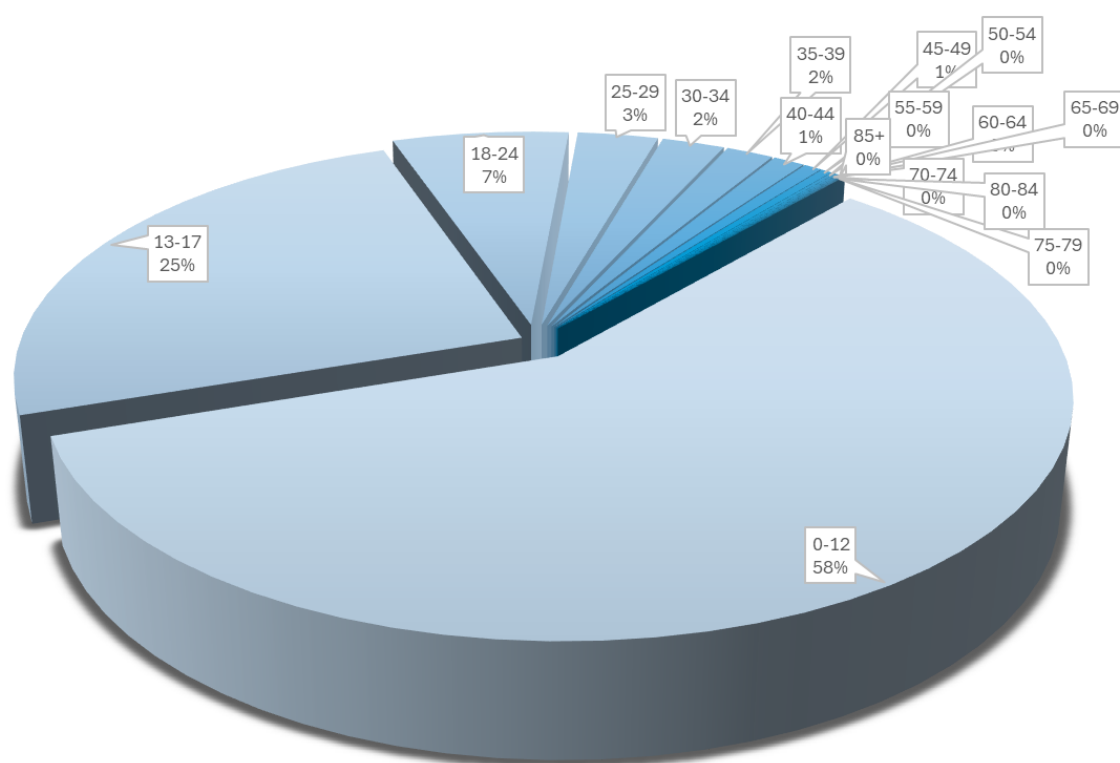


Analiza struktury wiekowej pacjentów z ADHD w Polsce w 2024 roku ujawnia wyraźną koncentrację w najmłodszych grupach wiekowych. Dzieci w wieku 0-12 lat stanowią 58,4% wszystkich pacjentów (38 676 osób), co czyni je zdecydowanie najliczniejszą grupą. Dodając do tego młodzież w wieku 13-17 lat, która stanowi 24,9% pacjentów (16 487 osób), otrzymujemy obraz, w którym 83,3% wszystkich pacjentów z ADHD to osoby poniżej 18 roku życia (NFZ 2025, Ciuryło-Siek 2025).

Ta koncentracja w grupach dziecięcych i młodzieżowych jest zgodna z obecną wiedzą medyczną, która wskazuje, że ADHD jest zaburzeniem neurorozwojowym zazwyczaj diagnozowanym w dzieciństwie (NFZ 2025, Ciuryło-Siek 2025).

Grupa wiekowa 18-24 lata obejmuje 4 405 pacjentów (6,7%), co może wskazywać na przypadki późniejszej diagnozy lub kontynuacji leczenia rozpoczętego w adolescencji. Kolejne grupy wiekowe wykazują systematyczny spadek liczby pacjentów: 25-29 lat (2 011 pacjentów, 3,0%), 30-34 lata (1 567 pacjentów, 2,4%), 35-39 lat (1 181 pacjentów, 1,8%) (NFZ 2025, Ciuryło-Siek 2025). Nawet w najstarszych grupach wiekowych odnotowuje się obecność pacjentów z ADHD, choć w bardzo małych liczbach. Grupa 40-44 lata liczy 786 pacjentów (1,2%), a kolejne grupy wiekowe wykazują dalszy spadek, osiągając minimum w najstarszych kategoriach wiekowych (NFZ 2025, Ciuryło-Siek 2025).

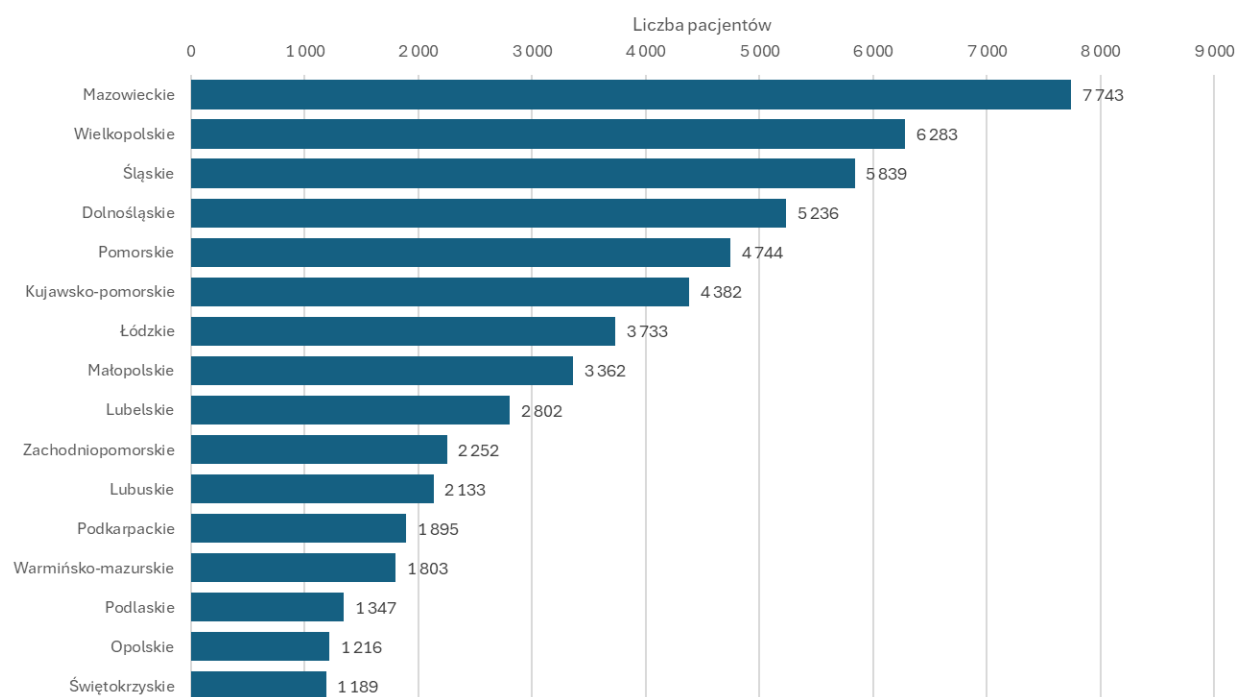
Ryc. 3. Liczba pacjentów z ADHD w Polsce - Struktura wiekowa (NFZ 2025).



Analiza rozkładu geograficznego pacjentów z ADHD według województw ujawnia znaczące różnice regionalne. Skupiając się wyłącznie na populacji pediatrycznej, województwo mazowieckie zdecydowanie dominuje z liczbą 7 743 pacjentów, co stanowi 13,8% całkowitej liczby pacjentów z tej grupy wiekowej w Polsce. Na drugim miejscu znajduje się województwo wielkopolskie z 6 283 pacjentami (11,2%), a na trzecim śląskie z 5 839 pacjentami (10,4%). Te trzy województwa koncentrują łącznie 35,5% pacjentów w wieku 0-17 lat z ADHD w Polsce, co wskazuje na ich kluczową rolę w krajowym systemie opieki nad pacjentami z tym zaburzeniem (NFZ 2025, Ciuryło-Siek 2025).

Kolejne pozycje zajmują województwa: dolnośląskie (5 236 pacjentów, 9,4%), pomorskie (4 744 pacjentów, 8,5%), kujawsko-pomorskie (4 382 pacjentów, 7,8%) i łódzkie (3 733 pacjentów, 6,7%). Te województwa, wraz z trzema pierwszymi, obejmują ponad 65% wszystkich pacjentów z ADHD w Polsce. Na przeciwnym końcu spektrum znajdują się województwa o najmniejszej liczbie pacjentów: świętokrzyskie (1 189 pacjentów, 2,1%), opolskie (1 216 pacjentów, 2,2%) i podlaskie (1 347 pacjentów, 2,4%). Te różnice mogą wynikać z kombinacji czynników demograficznych, dostępności specjalistycznej opieki zdrowotnej oraz różnic w praktykach diagnostycznych (NFZ 2025, Ciuryło-Siek 2025).

Ryc. 4. Liczba pacjentów w wieku 0-17 lat z ADHD w Polsce - Zróżnicowanie geograficzne *per capita* (NFZ 2025).



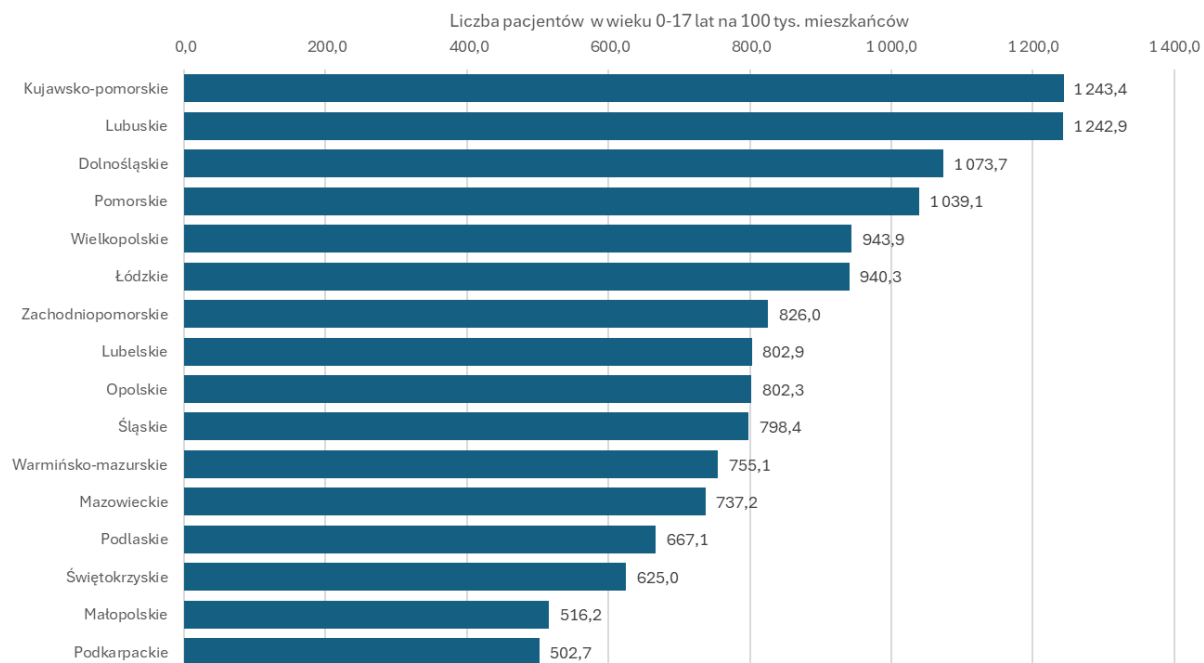
Analiza wskaźników *per capita*, Analiza wskaźników chorobowości rejestrowanej dotycząca wyłącznie osób w wieku 0-17 lat, ujawnia jeszcze większe różnice między województwami, które nie są widoczne przy analizie liczb bezwzględnych. Pomimo że województwo mazowieckie ma najwyższą liczbę pacjentów, to województwem o najwyższym wskaźniku na 100 tysięcy mieszkańców z analizowanej grupy wiekowej jest kujawsko-pomorskie z wynikiem 1 243,4 pacjentów na 100 tys. mieszkańców (NFZ 2025, GUS 2025). Tuż za nim znajduje się województwo lubuskie (1 242,9 na 100 tys.), które w liczbach bezwzględnych zajmowało dopiero 11. miejsce. Na trzecim miejscu plasuje się dolnośląskie (1 073,7 na 100 tys.). Wysokie wskaźniki *per capita* odnotowują również: pomorskie (1 039,1 na 100 tys.), wielkopolskie (943,9 na 100 tys.) i łódzkie (940,3 na 100 tys.). Te dane wskazują na istotne różnice w dostępności diagnostyki i leczenia ADHD lub w praktykach klinicznych między regionami. Na przeciwnym końcu spektrum znajdują się województwa o najniższych wskaźnikach *per capita*: podkarpackie (502,7 na 100 tys.), małopolskie (516,2 na 100 tys.) i świętokrzyskie (625,0 na 100 tys.). Różnica między najwyższym wskaźnikiem (kujawsko-pomorskie: 1 243,4) a najniższym (podkarpackie: 502,7) stanowi blisko 2,5xwartości dla województwa podkarpackiego, co stanowi bardzo znaczącą dysproporcję (NFZ 2025, GUS 2025).

Wskaźnik chorobowości rejestrowanej dla Polski wynosi około 171,0 pacjentów na 100 tysięcy mieszkańców oraz około 829,6 pacjentów na 100 tysięcy mieszkańców w populacji dzieci i młodzieży (0-17 lat) (NFZ 2025, GUS 2025).

Nie odnaleziono danych dotyczących zapadalności na ADHD w Polsce. Współczynnik ten można jednak szacunkowo obliczyć na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów z ADHD w kolejnych latach. Uwzględniając wzrost liczby rozpoznań od 32 035 chorych w 2010 roku do 64 090 chorych w 2024 roku w Polsce diagnozowano średnio 2 290 chorych rocznie (NFZ 2025). Przyjmując liczebność populacji Polski na poziomie ok. 37,5 mln, **współczynnik**

zapadalności na ADHD w Polsce można oszacować na 6,1 na 100 tysięcy mieszkańców oraz na 25,6 w populacji dzieci i młodzieży (0-17 lat) (NFZ 2025, GUS 2025).

Ryc. 5. Liczba pacjentów w wieku 0-17 lat z ADHD w Polsce - zróżnicowanie geograficzne *per capita* - analiza dotycząca osób w wieku 0-17 lat (NFZ 2025, GUS 2025).



Obciążenie chorobą

ADHD negatywnie wpływa na różne obszary funkcjonowania w trakcie rozwoju, co często może prowadzić do negatywnego postrzegania siebie w odniesieniu do miejsca danej osoby w życiu, biorąc pod uwagę systemy kulturowe i wartości, do których ta osoba należy. Upośledzenia związane z ADHD przejawiają się we współwystępujących zaburzeniach psychicznych, problemach zdrowotnych, dysfunkcjach psychologicznych, niepowodzeniach w nauce i pracy, niepełnosprawności społecznej i ryzykownych zachowaniach (Faraone 2015).

Dzieci i młodzież z ADHD są narażone na wysokie ryzyko niepowodzeń szkolnych, konfliktów z rodzicami i rodziną, odrzucenia społecznego przez rówieśników, niskiej samooceny i zachowań przestępczych (Faraone 2015). Są również bardziej narażone na ciążę w wieku nastoletnim i choroby przenoszone drogą płciową. Upośledzenia te kumulują się z czasem, obniżając samoocenę i samopoczucie oraz zwiększając ryzyko samobójstwa. Choroby współistniejące z ADHD pogarszają te skutki (Faraone 2024).

ADHD ma porównywalny ogólny wpływ na jakość życia w porównaniu z innymi zaburzeniami zdrowia psychicznego i poważnymi zaburzeniami fizycznymi. Zwiększony poziom objawów i upośledzenie przyczyniają się do pogorszenia jakości życia (Danckaerts 2010).

W ostatnim przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w celu zidentyfikowania przeglądów (systematycznych, metaanaliz i narracyjnych) badających ryzyko związane z ADHD wyróżniono trzy kluczowe obszary ryzyka związane z ADHD: zdrowie psychiczne, zdrowie fizyczne, życie społeczne i styl życia (French 2024):

- wyniki dotyczące zdrowia psychicznego, w tym uzależnienia, samookaleczenia i skłonności samobójcze, zaburzenia psychiczne i osobowościowe oraz niska samoocena, były silnie i konsekwentnie związane z ADHD w większości przeglądów uwzględnionych w syntezie;
- skutki zdrowotne, w tym sen, zdrowie jamy ustnej, waga, wypadki i urazy oraz choroby, były również silnie i konsekwentnie związane z ADHD w większości przeglądów uwzględnionych w syntezie;
- istniały spójne i mocne dowody na związek między ADHD a zachowaniami przestępczymi, słabymi wynikami w nauce i złymi relacjami, a także zwiększonym poziomem zachowań ryzykownych w tym nieplanowane ciążę i ciążę nastolatek oraz wypadki i wykroczenia związane z prowadzeniem pojazdów;
- we wszystkich przeglądach stwierdzono, że ADHD ma znaczący negatywny wpływ na jakość życia, w szczególności w obszarach funkcjonowania szkolnego i psychospołecznego oraz relacji rodzinnych i społecznych, przy czym wyniki dotyczące funkcjonowania fizycznego są mniej jednoznaczne.

Wpływ na opiekunów i rodzinę

Dodatkowy stres związany z opieką nad dzieckiem z ADHD ma również konsekwencje dla rodziców/opiekunów. Stwierdzono, że rodzice dzieci z ADHD doświadczają gorszego stanu zdrowia psychicznego, większego stresu związanego z rodzicielstwem, niższej samooceny jako rodzice, są bardziej narażeni na depresję, mają wyższy poziom niezgodności małżeńskiej, wyższy wskaźnik rozwodów i większe spożycie alkoholu niż rodzice, którzy nie mają dzieci z ADHD (Peasgood 2021). ADHD ma wpływ nie tylko na pacjentów, ale także na całą rodzinę, powodując większe trudności w życiu rodzinnym i ogólnej dynamice rodziny, gdzie odnotowuje się więcej kłótni między rodzeństwem i rodzicami (French 2024).

Rodzeństwo dzieci z ADHD również zgłasza niższy poziom zadowolenia z życia ogólnie i z życia rodzinnego. Istnieją również dowody na zwiększoną częstotliwość znęcania się między rodzeństwem w rodzinach z dzieckiem z ADHD. Obniżenie jakości życia spowodowane ADHD dotyczy zarówno dziecka z ADHD, jak i jego rodzeństwo (Peasgood 2016).

Obciążenie ekonomiczne

Wpływ ADHD przekłada się na wysokie obciążenie ekonomiczne dla pacjenta i jego rodziny, systemu opieki zdrowotnej i społeczeństwa. Oprócz bezpośredniego korzystania z usług zdrowotnych, specjalistycznej edukacji, opieki społecznej i służb wymiaru sprawiedliwości w sprawach karnych, szersze koszty dla społeczeństwa obejmują również wpływ ADHD na zatrudnienie i zdrowie psychiczne rodziców, wydatki ponoszone przez rodziny, przestępczość i wykroczenia (Harpin 2005, Sayal 2018).

W globalnym przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez Chhibbera i współpracowników roczne obciążenie ekonomiczne związane z ADHD w krajach o wysokim dochodzie oszacowano na zakres od 831 do 20 538 USD na osobę (cena referencyjna: 2019 USD). W przeglądzie stwierdzono, że badania, w których obliczono obciążenie ekonomiczne w wielu dziedzinach, obejmujące koszty bezpośrednie, pośrednie oraz koszty związane z systemem edukacji i wymiaru sprawiedliwości zarówno dla dzieci, jak i dorosłych z ADHD, wykazały wyższe koszty niż badania, które obejmowały tylko jedną dziedzinę lub grupę

wiekową. Wyniki sugerują, że ADHD stanowi znaczne obciążenie ekonomiczne dla społeczeństwa (Chhibber 2021).

Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej

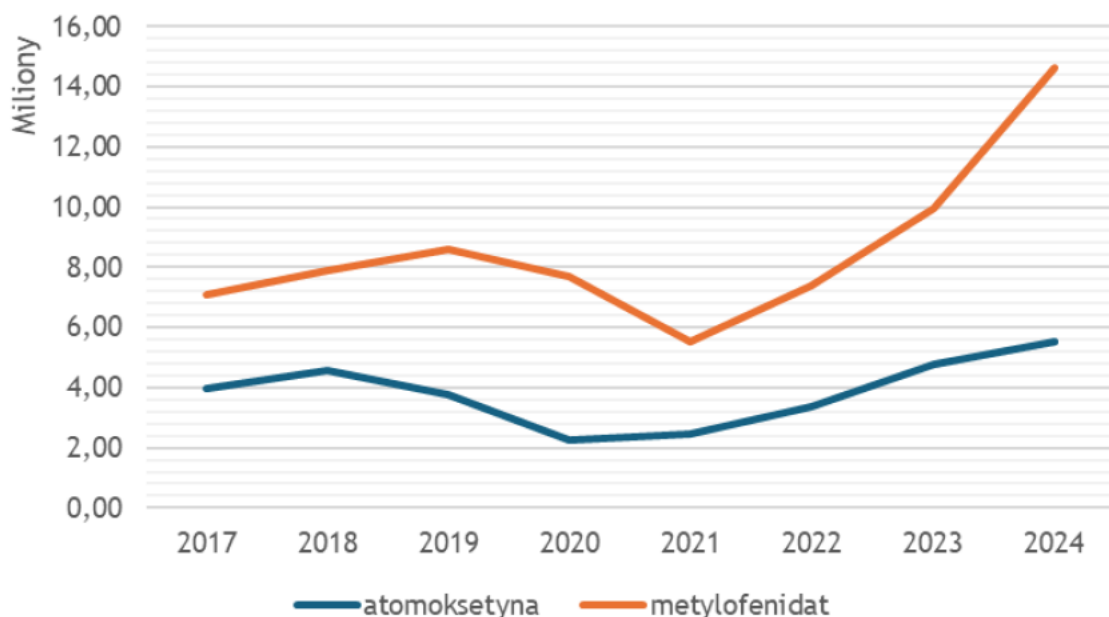
W kilku badaniach przeanalizowano bezpośrednie koszty medyczne ADHD w Europie, przy czym zgłaszane nadwyżki rocznych bezpośrednich kosztów medycznych były dość podobne we wszystkich badaniach. W badaniu przeprowadzonym w Holandii średnie bezpośrednie koszty medyczne (cena referencyjna: 2004 r.) na pacjenta z ADHD wyniosły 2 040 euro, w porównaniu z 288 euro w grupie dzieci z problemami behawioralnymi i 177 euro w grupie dzieci bez problemów behawioralnych. Bezpośrednie koszty medyczne w przypadku dzieci z współwystępującymi zaburzeniami psychicznymi były znacznie wyższe w porównaniu z dziećmi z samym ADHD (Hakkaart-van Roijen 2007). W tym samym badaniu oceniono również średnie koszty medyczne rocznie dla matek pacjentów z ADHD, które były znacznie wyższe niż w przypadku matek dzieci z problemami behawioralnymi i matek dzieci bez problemów behawioralnych, odpowiednio 728 euro, 202 euro i 154 euro. Badanie przeprowadzone w Niemczech z udziałem dzieci i nastolatków z ADHD wykazało, że grupa z ADHD miała znacznie wyższe koszty opieki zdrowotnej, bo aż 2,86 razy więcej niż ich rówieśnicy bez ADHD (dodatkowe koszty bezpośrednie: 1505,3 euro) (Hasemann 2024).

W innym badaniu przeprowadzonym w Niemczech, w którym analizowano różnice w kosztach między pacjentami z ADHD a grupą kontrolną bez ADHD, stwierdzono, że dodatkowe koszty roczne dla osób z ADHD w porównaniu z osobami bez ADHD wyniosły 1 500 euro. Głównymi czynnikami wpływającymi na koszty były opieka szpitalna, konsultacje psychiatrów i psychoterapeutów. Zaburzenia nastroju, lęki, zaburzenia związane z używaniem substancji psychoaktywnych i otyłość występowały znacznie częściej u pacjentów z ADHD, a dodatkowe koszty wynikające z chorób współistniejących wyniosły 2800 euro (Libutzki 2019).

W Wielkiej Brytanii w badaniu przeprowadzonym przy użyciu bazy danych *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) oszacowano, że średnie roczne całkowite koszty opieki zdrowotnej były wyższe w przypadku osób z ADHD niż osób bez ADHD (1327 funtów w porównaniu z 328 funtami rocznie w pierwszym roku badania) (Sayal 2018).

W Polsce w leczeniu ADHD we wnioskowanej populacji pacjentów z ADHD stosowane są 2 leki refundowane - metylofenidat i atomoksetyną. Zarówno liczby opakowań, jak i kwoty refundacji (patrz Ryc. 6) przeznaczane na zakup opakowań tych preparatów rosną z roku na rok. W 2024 r. na refundację obydwu preparatów w grupie wiekowej 7-17 lat przeznaczono ponad 20 mln PLN, przy łącznej dopłacie pacjentów wynoszącej ok. 2,7 mln PLN - patrz Tab. 2 (NFZ Statystyki 2024).

Ryc. 6. Kwoty refundacji preparatów zawierających metylofenidat i atomoksetynę w populacji pacjentów w wieku 7-17 lat na przestrzeni lat w Polsce ((NFZ Statystyki 2024).

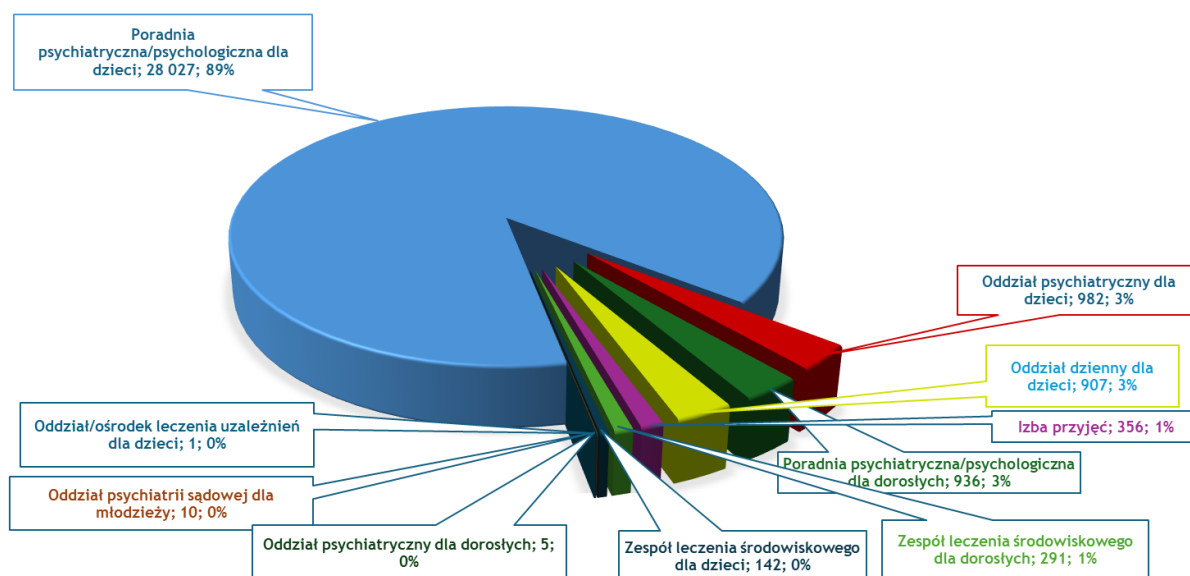


Tab. 2. Zestawienie zrefundowanych produktów leczniczych dedykowanych ADHD na przestrzeni lat w Polsce - pacjenci w wieku 7-17 lat (NFZ Statystyki 2024).

Rok	Liczba opakowań	Kwota refundacji, PLN	Kwota dotacji w refundacji, PLN	Dopłata pacjenta, PLN	Wartość leku, PLN
Atomoksetyna					
2017	14 592,00	3 978 084,12	0,00	328 006,68	4 306 090,80
2018	16 433,00	4 566 736,98	0,00	345 030,85	4 911 767,83
2019	17 110,50	3 756 510,94	0,00	475 060,50	4 231 571,44
2020	23 838,00	2 247 000,25	0,00	368 986,66	2 615 986,91
2021	29 923,00	2 440 347,37	0,00	334 262,00	2 774 609,37
2022	47 234,00	3 358 446,68	0,00	563 715,58	3 922 162,26
2023	67 910,00	4 761 650,27	64 164,19	553 275,24	5 314 925,51
2024	77 616,00	5 537 090,37	147 988,61	267 841,27	5 804 931,64
Metylofenidat					
2017	123 247,00	7 090 613,97	0,00	1 353 638,98	8 444 252,95
2018	141 170,67	7 870 125,15	0,00	1 751 405,15	9 621 530,30
2019	159 683,67	8 616 213,31	0,00	1 718 041,82	10 334 255,13
2020	141 048,67	7 691 185,04	0,00	1 503 935,50	9 195 120,54
2021	134 894,00	5 526 180,42	0,00	2 407 634,59	7 933 815,01
2022	187 368,50	7 393 692,24	0,00	3 242 139,54	10 635 831,78
2023	243 206,33	9 931 492,51	658 722,93	3 531 093,72	13 462 586,23
2024	307 480,33	14 606 779,87	1 655 071,36	2 462 638,54	17 069 418,41

Zgodnie z danymi sprawozdawczymi Ministerstwa Zdrowia, w 2024 roku świadczenia udzielono 30 195 osobom w wieku 0-17 lat z zaburzeniami hiperkinetycznymi w Polsce. 96,6% (29 167 osób) tej populacji stanowili pacjenci w wieku 6-17 lat. 89% wszystkich świadczeń stanowiły porady psychologiczne/psychiatryczne dla dzieci - patrz Ryc. 7 (MPZ 2022-2026).

Ryc. 7. Liczba pacjentów w wieku 0-17 lat z zaburzeniami hiperkinetycznymi, którym udzielono poszczególnych rodzajów świadczeń w 2024 r (MPZ 2022-2026).



Koszty pośrednie (m.in. obniżenie wynagrodzenia, spadek wydajności)

Problemy z koncentracją uwagi i nadpobudliwość w wieku 10 lat wiążą się z niższym poziomem zatrudnienia i zarobków w wieku 30 lat (Sayal 2018). W badaniu przeprowadzonym przez Hakkarta i współpracowników w Holandii średnie roczne koszty pośrednie związane z nieobecnością w pracy i obniżoną wydajnością pracy wyniosły 2 243 euro w przypadku matek pacjentów z ADHD w porównaniu z 408 euro w przypadku matek dzieci z problemami behawioralnymi i 674 euro w przypadku matek dzieci bez problemów behawioralnych (Hakkaart-van Roijen 2007).

Koszty edukacyjne

Wpływ ADHD na usługi edukacyjne został potwierdzony w badaniach longitudinalnych, a edukacja stanowiła główną kategorię kosztów spośród wszystkich analizowanych kosztów (Sayal 2018).

W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii oszacowano koszty wykorzystania zasobów w próbie 12-18-latków, którzy zostali skierowani do specjalistycznych placówek opieki zdrowotnej i otrzymali kliniczną diagnozę ADHD 5 lat wcześniej. Oszacowano koszty poniesione przez NHS, opiekę społeczną i usługi edukacyjne. Większość kosztów związanych ze zdrowiem psychicznym (76%) dotyczyła sektora edukacji (Sayal 2018).

W innym badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, obejmującym okres obserwacji od 11 do 22 lat, próba społeczna 3-letnich dzieci zagrożonych ADHD miała średnio 17,6 razy wyższe koszty roczne niż grupa kontrolna w większości dziedzin. Koszty edukacyjne stanowiły prawie 50% całkowitych kosztów, a następnie koszty opieki psychiatrycznej (32%)

i koszty wymiaru sprawiedliwości w sprawach karnych (13%). W badaniu tym nie oceniono kosztów pośrednich (Chorozoglou 2015).

W systemowym przeglądzie europejskich badań dotyczących kosztów ADHD, w którym koszty odniesiono do Holandii, największą kategorią kosztów była edukacja, stanowiąca odpowiednio 62% i 42% niskich i wysokich szacunków krajowych. Dla porównania, koszty opieki zdrowotnej pacjentów z ADHD wynosiły od 8 do 25%, a koszty usług socjalnych stanowiły 0,3-0,4%. Chociaż większość kosztów ponosili sami pacjenci z ADHD, 11-15% stanowiły koszty opieki zdrowotnej członków rodziny związane z posiadaniem dziecka/nastolatka z ADHD. Ponadto straty w wydajności członków rodziny stanowiły 14-22% całkowitych kosztów (Le 2014).

Inne koszty

Wpływ ADHD odnosi się również do innych dziedzin poza kosztami opieki zdrowotnej, utratą produktywności i kosztami edukacji. Problemy w sferze społecznej i prawnej również stanowią duże obciążenie dla pacjentów z ADHD. Sfera społeczna obejmuje kwestie związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, relacjami międzyludzkimi (rozwoły, problemy w związkach intymnych, problemy z dziećmi...) oraz bezpieczeństwem osobistym (ryzykowne zachowania i samobójstwa). Dziedzina prawna dotyczy kwestii związanych z prowadzeniem pojazdów (mandaty drogowe, cofnięcie prawa jazdy, wypadki drogowe) oraz problemów z systemem prawnym, takich jak aresztowanie i pozbawienie wolności (Merino 2024).

Model ekonomiczny opracowany z perspektywy społecznej, w którym oszacowano koszty opieki zdrowotnej, utratę produktywności oraz koszty społeczne i prawne (nie uwzględniono kosztów edukacyjnych), sugerował, że 50% całkowitych rocznych kosztów powtarzalnych było związanych z utratą produktywności, 28% z problemami w dziedzinie społecznej, 22% z obciążeniem opieki zdrowotnej, a mniej niż 1% z kosztami prawnymi. W analizie oszacowano również koszty jednorazowe, których głównymi czynnikami były koszty opieki zdrowotnej (52%) i koszty prawne (42%) (Merino 2024).

Choroby współistniejące związane z zachowaniem również zwiększają obciążenie ekonomiczne ADHD. W 20-letnim badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w społeczności lokalnej podkreślono znaczenie współistniejących problemów behawioralnych w dzieciństwie pod względem ponoszenia ostatnich kosztów związanych z otrzymywaniem świadczeń państwowych oraz korzystaniem z ogólnych usług opieki zdrowotnej i społecznej (Sayal 2018).

Opóźnienia w postawieniu diagnozy klinicznej ADHD powodują również większe koszty długoterminowe : osoby, u których zdiagnozowano ADHD dopiero w wieku dorosłym, generowały koszty społeczne o 13 608 euro wyższe rocznie niż ich rodzeństwo tej samej płci, szczególnie w odniesieniu do niskiej produktywności ekonomicznej, pobierania większej ilości świadczeń państwowych oraz wyższych kosztów opieki zdrowotnej i społecznej (Sayal 2018).

Utrata lat życia skorygowanych niepełnosprawnością

ADHD wiąże się ze znacznym obciążeniem dla pacjentów. Lata życia skorygowane o niepełnosprawność (DALY) to miara sumy lat utraconych z powodu przedwczesnej śmiertelności z powodu danego schorzenia oraz lat życia z niepełnosprawnością, skorygowana o stopień nasilenia. W związku z tym wskaźnik DALY stanowi znormalizowaną

miarę całkowitego obciążenia daną chorobą. Według szacunków WHO *Global Burden of Disease* w 2021 r. ADHD spowodowało 1,03 mln globalnych DALY (Gao 2025).

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie ADHD u dzieci i młodzieży - podejście multimodalne i farmakoterapia

Leczenie ADHD u dzieci i młodzieży powinno opierać się na podejściu multimodalnym, integrującym interwencje psychospołeczne oraz farmakoterapię, dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta, jego wieku, nasilenia objawów oraz kontekstu rodzinno-szkolnego. Interwencje psychospołeczne obejmują terapię behawioralną, psychoedukację, treningi dla rodziców, wsparcie w środowisku szkolnym oraz modyfikacje środowiska domowego. Zalecane są one przede wszystkim u młodszych dzieci lub w przypadkach, gdy objawy nie prowadzą do znaczącego upośledzenia funkcjonowania, a także jako element uzupełniający farmakoterapię w starszych grupach wiekowych. Istotnym elementem interwencji psychospołecznych jest systematyczne monitorowanie zachowań dziecka w różnych środowiskach oraz regularna współpraca z nauczycielami i rodzicami (NICE 2019, Coghill 2023, CBT 2023, NICE 2019).

Pierwsza linia farmakoterapii - leki stymulujące

Farmakoterapia wskazana jest u dzieci i młodzieży, u których objawy ADHD w znacznym stopniu upośledzają funkcjonowanie i nie ulegają poprawie po wdrożeniu odpowiednich interwencji psychospołecznych. Leki stymulujące, w tym metylofenidat i amfetaminy, są rekomendowane jako pierwsza linia leczenia ze względu na wysoką skuteczność w redukcji objawów nadpobudliwości, impulsywności oraz zaburzeń uwagi. W Polsce metylofenidat jest lekiem objętym refundacją, co zwiększa dostępność terapii dla dzieci i młodzieży (Obwieszczenie MZ). **Preferowane są postacie o przedłużonym uwalnianiu, umożliwiające jednorazowe podanie dziennie, co poprawia przestrzeganie zaleceń oraz ogranicza ryzyko niewłaściwego stosowania.** Dobór konkretnego leku stymulującego powinien uwzględniać odpowiedź kliniczną, profil działań niepożądanych oraz indywidualne preferencje pacjenta i jego opiekunów (CADDRA 2020, Coghill 2023, Cortese 2023).

Druga linia farmakoterapii - leki niestymulujące

W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji leków stymulujących, zaleca się zastosowanie leków niestymulujących, w tym atomoksetyny (również objętej refundacją w Polsce) oraz guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu. Guanfacyna to agonista receptora α_2A adrenergicznego, działający jako neuromodulator, zwiększający efektywność funkcji wykonawczych w korze przedczołowej. Atomoksetyna to inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NET), który zwiększa stężenie noradrenaliny (i pośrednio dopaminy) w synapsach. Choć oba leki mogą prowadzić do poprawy podobnych parametrów klinicznych (uwaga, kontrola impulsów), ich sposób działania jest odmienny na poziomie molekularnym. Guanfacyna jest szczególnie wskazana u dzieci, które nie tolerują stymulantów lub u których istnieją przeciwwskazania do ich stosowania, a także u pacjentów ze współistniejącymi tikami, zaburzeniami lękowymi lub zaburzeniami snu. Terapia rozpoczyna się od niskiej dawki, z powolną titracją co 1-2 tygodnie, w celu osiągnięcia dawki skutecznej i dobrze tolerowanej. Podczas leczenia konieczne jest monitorowanie ciśnienia tętniczego oraz tętna, a w przypadku opuszczenia kilku dawek ponowne wprowadzenie leku należy

przeprowadzić ostrożnie ze względu na ryzyko nadciśnienia z odbicia (ChPL Paxeury, NHS 2024, NICE 2019, ChPL Auroxetyn).

Trzecia linia farmakoterapii - leki alternatywne i schematy skojarzone

U pacjentów, u których leczenie drugiej linii jest nieskuteczne lub nietolerowane, stosuje się kolejną linię terapii obejmującą leki takie jak klonidyna, bupropion, imipramina oraz modafinil. Guanfacyna może również stanowić element terapii trzeciej linii, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami niestymulującymi, szczególnie w przypadkach opornych na wcześniejsze interwencje. W tej fazie leczenia kluczowe jest indywidualne dostosowanie dawki i schematu dawkowania oraz systematyczne monitorowanie efektów klinicznych i działań niepożądanych, w tym wpływu terapii na ciśnienie krwi, tętno, masę ciała i wzrost dziecka (CADDRA 2020, Cortese 2023).

Monitorowanie terapii i współpraca wielodyscyplinarna

Leczenie farmakologiczne powinno być prowadzone równolegle z interwencjami psychospołecznymi i środowiskowymi, z uwzględnieniem opinii pacjenta, jego rodziców oraz nauczycieli. Wskazane jest regularne ocenianie skuteczności terapii oraz bieżące monitorowanie działań niepożądanych, w tym zaburzeń snu, apetytu, nastroju oraz parametrów somatycznych. W przypadkach trudnych klinicznie lub opornych na standardowe leczenie, pacjent powinien zostać skierowany do ośrodków specjalistycznych, co zapewnia dostęp do pełnego zakresu terapii oraz wsparcia wielodyscyplinarnego (CADDRA 2020, NICE 2019, CBT 2024, NHS 2024, NPA 2019).

2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono najnowsze wytyczne praktyki klinicznej, uwzględniające zasady postępowania w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi u dzieci i młodzieży, opracowane przez:

- *National Health Service Lanarkshire* w 2024 roku (NHS 2024) - wytyczne szkockie;
- *Community Behavioral Health* w 2024 r. (CBH 2024) - wytyczne amerykańskie;
- Centrum Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży/Poradnia Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży/Oddziały Dienne Psychiatryczne dla Dzieci i Młodzieży oraz Ośrodki Wysokospecjalistycznej Całodobowej Opieki Psychiatrycznej/Izby Przyjęć w 2023 roku (CBT 2023) - wytyczne polskie;
- *Australasian ADHD Professionals Association* w 2022 roku (AADPPA 2022) - wytyczne australijskie;
- *Canadian ADHD Resource Alliance* w 2020 roku (CADDRA 2020) - wytyczne kanadyjskie;
- *Canadian ADHD Resource Alliance* (NICE 2019) - wytyczne brytyjskie;
- *Netherlands Psychiatric Association* w 2019 roku (NPA 2019) - wytyczne holenderskie;
- *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* w 2018 roku (AWMF 2018) - wytyczne niemieckie.

Leczenie ADHD u dzieci powinno opierać się na złożonym podejściu łączącym interwencje psychospołeczne z farmakoterapią, co potwierdzają wytyczne CBT 2023 oraz AADPPA 2022.

U dzieci w wieku przedszkolnym preferowane są wyłącznie interwencje psychospołeczne, natomiast u dzieci szkolnych i młodzieży wskazane jest stosowanie leków zatwierdzonych przez odpowiednie agencje, przede wszystkim leków stymulujących (CBT 2023, CADRA 2020). Metylofenidat w formie o przedłużonym uwalnianiu jest lekiem pierwszego wyboru ze względu na lepszą tolerancję i wygodę stosowania (CADRA 2020, NICE 2019), a w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji dopuszcza się stosowanie innych stymulantów, takich jak deksamfetamina lub lisdeksamfetamina (AADM 2022, CADRA 2020). W sytuacjach, gdy stymulanty są nieskuteczne lub źle tolerowane, zaleca się rozważenie leków niestymulujących, w tym atomoksetyny oraz guanfacyny, która stanowi ważną alternatywę farmakologiczną i może być stosowana w terapii drugiej lub trzeciej linii (NHS 2024, NPA 2019). Wszystkie etapy terapii wymagają indywidualnego dostosowania dawki oraz systematycznego monitorowania efektów i działań niepożądanych (CBT 2023, AADPA 2022). W sytuacjach trudnych, opornych lub skomplikowanych klinicznie należy skierować pacjenta do ośrodków specjalistycznych, co jest podkreślane w wytycznych CADRA 2020 i NHS 2024.

Tab. 3. Przegląd interwencji farmakoterapeutycznych wg wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia wnioskowanej populacji chorych.

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
NHS 2024 (Wielka Brytania, Szkocja)	Leczenie farmakologiczne ADHD u dzieci zależy od wieku oraz odpowiedzi na wcześniejsze interwencje niemedyczne. U dzieci poniżej 6. roku życia farmakoterapia nie jest zalecana - żadne leki nie są dopuszczone do stosowania w tej grupie wiekowej, dlatego leczenie opiera się wyłącznie na modyfikacjach środowiskowych i interwencjach niefarmakologicznych. W wieku 6-17 lat farmakoterapia jest leczeniem drugiego rzutu, stosowanym wtedy, gdy objawy ADHD nadal istotnie wpływają na funkcjonowanie dziecka pomimo wdrożenia odpowiednich zmian środowiskowych i terapii psychospołecznej. Lekami pierwszego wyboru są stymulanty, głównie metylofenidat, preferowany w postaci o modyfikowanym uwalnianiu (MR) ze względu na wygodę stosowania, lepsze przestrzeganie zaleceń oraz niższe ryzyko nadużywania. Preparaty o natychmiastowym uwalnianiu (IR) mogą być stosowane na początku leczenia w celu oceny tolerancji lub w elastycznych schematach dawkowania. Jeżeli po sześciu tygodniach leczenia stymulantem w odpowiedniej dawce nie uzyskuje się zadowalających efektów, należy rozważyć zmianę leku na lisdeksamfetaminę. W przypadku dobrej odpowiedzi na lisdeksamfetaminę, ale trudności w tolerancji jej długiego działania, możliwe jest przejście na deksamfetaminę. Leki niestymulujące stanowią trzecią linię leczenia farmakologicznego. Należą do nich atomoksetyna oraz guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu. W typowej sekwencji terapeutycznej są one stosowane dopiero po nieskuteczności lub nietolerancji obu stymulantów. Jednak w sytuacjach, gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania stymulantów (np. ryzyko nadużywania, współistniejące schorzenia somatyczne), możliwe jest zastosowanie atomoksetyny już w terapii drugiego rzutu. Guanfacyna jest zarejestrowana wyłącznie dla dzieci i młodzieży i nie powinna być stosowana u dorosłych. Ze względu na działanie hipotensyjne, w przypadku opuszczenia dwóch lub więcej dawek, wymagane jest ponowne ostrożne wprowadzenie leku ze względu na ryzyko nadciśnienia z odbicia. Skuteczność leczenia stymulantami ocenia się po minimum 6 tygodniach terapii w odpowiedniej dawce, natomiast przy stosowaniu niestymulantów ocena skuteczności powinna nastąpić po co najmniej 12 tygodniach po zakończeniu titracji. Leczenie farmakologiczne powinno być prowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu ADHD, przy znajomości właściwości farmakokinetycznych i profilu działań niepożądanych leków. Leki powinny być wprowadzane zgodnie z zasadą „start low, go slow”, z uważnym monitorowaniem

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	objawów, efektów ubocznych i parametrów somatycznych dziecka (ciśnienie, tętno, masa ciała, wzrost). Informacje zwrotne od rodziców, nauczycieli i samego dziecka są niezbędne przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Leczenie farmakologiczne powinno być zawsze stosowane równolegle z interwencjami psychologicznymi i środowiskowymi. Po ustabilizowaniu dawki i schematu leczenia możliwe jest przekazanie opieki do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej w ramach modelu współdzielonej opieki.
CBH 2024 (USA)	Wytyczne dotyczą leczenia ADHD u dzieci i młodzieży (na podstawie wytycznych AAP - <i>American Academy of Pediatrics</i>, z 2019 r.) U dzieci w wieku szkolnym (6-11 lat) zaleca się stosowanie leków na ADHD zatwierdzonych przez FDA i/lub terapii behawioralnej o udowodnionej skuteczności, prowadzonej przez rodzica i/lub nauczyciela, przy czym najkorzystniejsze jest łączenie obu metod. Najsilniejsze dowody skuteczności dotyczą leków stymulujących, natomiast dowody na skuteczność atomoksetyny, guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu oraz klonidyny o przedłużonym uwalnianiu są wystarczające, choć mniej mocne (w tej kolejności). U nastolatków (12-18 lat) zaleca się stosowanie leków na ADHD zatwierdzonych przez FDA, po uzyskaniu zgody pacjenta, oraz - w miarę możliwości - terapii behawioralnej, przy czym najlepsze efekty osiąga się przy równoczesnym zastosowaniu obu metod. Leki stymulujące wykazują wysoką skuteczność w redukcji podstawowych objawów ADHD w tej grupie wiekowej.
CBT 2023 [^] (Polska)	Standardy: • Jeśli w ciągu 12 tygodni po zakończeniu wprowadzania interwencji psychologicznych /środowiskowych bądź od początku obserwuje się znaczne nasilenie objawów utrudniające funkcjonowanie dziecka/nastolatka, zaburzające życie rodzinne i utrudniające znacząco edukację, to należy skierować dziecko/nastolatka do ośrodka II poziomu w celu diagnozy psychiatrycznej i ewentualnego rozpoczęcia leczenia farmakologicznego. • Podstawowe zalecenia związane z prowadzeniem leczenia farmakologicznego dzieci/nastolatków z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej obejmują: ○ prowadzenie leczenia tak długo, jak jest ono potrzebne, ○ wprowadzenie wakacji lekowych w celu oceny wskazań do dalszego leczenia, ○ monitorowanie działań niepożądanych, zgodnie z zaleceniami dla danego leku. Zasady prowadzenia leczenia farmakologicznego (w tym możliwe skutki uboczne, konieczność przyjmowania leku zgodnie z zaleceniami, opóźnienie wystąpienia odpowiedzi terapeutycznej, czas trwania leczenia) i jego monitorowania należy omówić z dzieckiem/adolescentem oraz jego rodzicami/opiekunami i odnotować w historii choroby. Rekomendacje: • przed włączeniem leczenia farmakologicznego należy wykonać badanie pediatryczne dziecka/nastolatka, łącznie z oceną masy ciała, wzrostu, ciśnienia krwi i tętna. W przypadku wskazań klinicznych wykonywana jest dodatkowa diagnostyka laboratoryjna, badanie EKG. Konieczne jest również zebranie wywiadu w kierunku zaburzeń kardiologicznych, zarówno w rodzinie pacjenta, jaki i występujących u samego pacjenta. W następujących przypadkach niezbędna jest konsultacja kardiologiczna przed włączeniem leku: ○ obecność wrodzonej wady serca lub stan po operacji kardiologicznej;

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	○ nagły zgon sercowy poniżej 40 r.ż. u krewnego pierwszego stopnia, o kołatanie serca, o ból stenokardialny, o objawy niewydolności krążenia; ○ szmery patologiczne serca; ○ nadciśnienie tętnicze; ○ omdlenia, o duszność wysiłkowa. • Zalecane jest rozpoczęcie leczenia farmakologicznego dzieci/nastolatków z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej od włączenia leku psychostymulującego lub atomoksetyny. W przypadku braku skuteczności najwyższej dopuszczalnej lub tolerowanej dawki przez co najmniej 6 tygodni należy dokonać zmiany na inny lek podstawowy (inny psychostymulujący lub atomoksetynę, jeśli nie była stosowana), w następnej kolejności na leki niestymulujące, inne niż atomoksetyna (guanfacyna², klonidyna). • Ze względu na ryzyko negatywnego wpływu leczenia farmakologicznego na masę ciała i wzrost, a także proces wzrastania konieczne jest monitorowanie łaknienia, masy ciała i wzrostu co 3 miesiące, nanoszenie danych na siatki centylowe i ocena procesu wzrastania. W przypadku zahamowania wzrastania zaleca się wdrożenie wakacji lekowych, zmianę preparatu leku psychostymulującego lub zmianę na lek z innej grupy. Podsumowanie schematu postępowania w leczeniu ADHD przedstawiono na Ryc. 8.
AADPA 2022 (Australia)	<u>Wytyczne dotyczą diagnostyki i postępowania w ADHD^c</u> <i>Wybór leków - dzieci i młodzież (w wieku od 5 do 17 lat)</i> Metylofenidat, deksamfetamina lub lisdeksamfetamina powinny być proponowane jako leki pierwszego rzutu w farmakologicznym leczeniu osób z ADHD, u których objawy powodują znaczące upośledzenie funkcjonowania****. Decyzja o rozpoczęciu terapii preparatem o krótkim lub długim^a czasie działania powinna być podejmowana przez lekarza, uwzględniając preferencje pacjenta z ADHD lub jego rodziny oraz analizę korzyści i ryzyka związanego z zastosowaniem każdego leku. Na przykład preparat o krótkim czasie działania może być preferowany, gdy wymagane jest ściśle monitorowanie stanu zdrowia, natomiast preparat o przedłużonym działaniu ze względu na wygodę stosowania lub istnienie przeciwwskazań medycznych^b. Ponadto, istotne jest rozważenie wszelkich potencjalnych implikacji kosztowych związanych z terapią. W przypadku, gdy dany lek stymulujący lub jego forma działania są nieskuteczne lub źle tolerowane, należy rozważyć zmianę na inny lek z tej grupy. Atomoksetyna, guanfacyna lub klonidyna powinny być oferowane dzieciom i młodzieży, jeśli występuje którakolwiek z poniższych sytuacji****: przeciwwskazania do stosowania leków pobudzających, nietolerancja metylfenidatu, deksamfetaminy lub lisdeksamfetaminy, brak efektu terapeutycznego po zastosowaniu tych leków w odpowiednich dawkach, bądź też lekarz uznaje, że dodanie jednego z tych leków może być korzystne jako uzupełnienie obecnego schematu leczenia. Należy szczególnie uwzględnić konieczność rozważenia ryzyka i bezpieczeństwa terapii, zwłaszcza gdy leki mają być stosowane łącznie.
CADDRA 2020 (Kanada)	Leczenie ADHD u dzieci powinno łączyć interwencje psychospołeczne z farmakoterapią, co pozwala łagodzić objawy i poprawiać jakość życia. Terapia psychospołeczna jest preferowaną metodą u dzieci w wieku przedszkolnym oraz podczas kluczowych etapów rozwojowych, obejmując m.in. podejścia poznawczo-behawioralne, treningi rodziców i umiejętności społecznych. Farmakoterapia powinna być stosowana w sposób ukierunkowany na objawy powodujące

² Zalecenia dotyczące stosowania atomoksetyny przed guanfacyną prawdopodobnie w momencie konstruowania wytycznych były podyktowane faktem dostępności tylko refundowanej atomoksetyny w Polsce oraz utrudnionym dostępem do guanfacyny.

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	upośledzenie funkcjonowania, po wcześniejszej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz uwzględnieniu indywidualnych i rodzinnych preferencji. Leczenie ADHD jest procesem przewlekłym, wymagającym regularnej oceny efektów, monitorowania współistniejących czynników i dostosowywania terapii, a jego przerwanie lub zmiana dawkowania możliwe są jedynie w określonych sytuacjach klinicznych lub organizacyjnych. Leczenie farmakologiczne pierwszej linii (dzieci i młodzież w wieku 6-17 lat): • długodziałające (XR, ER, SR) psychostymulanty (metylofenidat, amfetaminy); Leczenie farmakologiczne drugiej linii - stosowane u pacjentów, którzy źle tolerują leczenie i linii, występują u nich znaczne skutki uboczne lub występują przeciwwskazania do stosowania psychostymulantów: • atomoksetyna, guanfacyna XR, krótko-/ średnio działające (IR) psychostymulanty; Leczenie farmakologiczne trzeciej linii - zwykle dotyczy przypadków opornych na leczenie: bupropion, klonidyna, imipramina i modafinil.
NICE 2019 (Wielka Brytania)	Farmakoterapia ADHD u dzieci w wieku 5 lat i starszych powinna być rozważana wyłącznie wtedy, gdy mimo wdrożenia i oceny odpowiednich modyfikacji środowiskowych objawy nadal powodują istotne i trwałe zaburzenia funkcjonowania w co najmniej jednej sferze życia. Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest omówienie z rodziną potencjalnych korzyści i ryzyk terapii oraz wykonanie pełnej oceny wyjściowej. Pierwszym wyborem farmakologicznym jest metylofenidat (zarówno w postaci krótko-, jak i długo działającej), niezależnie od tego, czy dziecko ma 5 czy więcej lat – choć u pięcioletków jest to zastosowanie <i>off-label</i>. W przypadku braku skuteczności po sześciu tygodniach stosowania metylofenidatu w odpowiedniej dawce należy rozważyć zmianę na lisdexamfetaminę, a jeśli ta również jest źle tolerowana lub jej długi profil działania nie jest odpowiedni - dopuszcza się stosowanie deksamfetaminy. Jeśli dziecko nie toleruje stymulantów lub nie uzyskuje poprawy pomimo odpowiednio przeprowadzonych prób terapeutycznych zarówno metylofenidatem, jak i lisdexamfetaminą, zaleca się włączenie leków niestymulujących - w tym guanfacyny lub atomoksetyny. Wybór leku, jego dawka oraz schemat dawkowania powinny być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta, przy regularnym monitorowaniu efektów klinicznych, działań niepożądanych oraz parametrów somatycznych. Leczenie farmakologiczne nie powinno być prowadzone w oderwaniu od interwencji nefarmakologicznych i modyfikacji środowiskowych – wszystkie działania powinny być skoordynowane i ukierunkowane na poprawę funkcjonowania dziecka w domu, szkole i środowisku społecznym.
NPA 2019 (Holandia)	W leczeniu farmakologicznym dzieci w wieku ≥6. roku życia z ADHD leczenie początkowe powinno być prowadzone przy użyciu metylofenidatu, z preferencją dla postaci o kontrolowanym uwalnianiu, umożliwiającym jednorazowe podanie dziennie zamiast dwóch-trzech dawek. W przypadku nieskuteczności lub złej tolerancji metylofenidatu, w kroku drugim można zastosować deksamfetaminę, a w kroku trzecim - atomoksetynę lub guanfacynę. W sytuacji niewystarczającego efektu po drugim kroku, a szczególnie po kroku trzecim, zaleca się skierowanie pacjenta do specjalistycznej opieki zdrowia psychicznego dla dzieci i młodzieży lub do innych świadczeniodawców z odpowiednią wiedzą specjalistyczną, np. do ośrodków specjalistycznych ADHD. Konsultacja specjalistyczna jest także wskazana w celu rozważenia zastosowania innych leków, takich jak klonidyna czy nortryptylina.

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
AWMF 2018 (Niemcy)	W przypadku wskazań do leczenia farmakologicznego ADHD należy rozważyć stosowanie stymulantów (metylofenidat, amfetamina, lisdeksamfetamina), atomoksetyny oraz guanfacyny. Po podjęciu decyzji o rozpoczęciu farmakoterapii lekarz prowadzący, uwzględniając obowiązujące przeciwwskazania, powinien postępować zgodnie z następującymi wytycznymi: • u pacjentów z ADHD bez istotnych chorób współistniejących leczenie należy rozpocząć od stymulantów; • u pacjentów z ADHD i współwystępującym zaburzeniem zachowania lub antyspołeczną osobowością początkową terapią powinny być stymulanty; • u pacjentów z ADHD i współwystępującymi tikami zaleca się zastosowanie stymulantów lub - alternatywnie - atomoksetyny bądź guanfacyny; • u pacjentów z ADHD i współwystępującymi zaburzeniami lękowymi leczenie powinno obejmować stymulanty lub - alternatywnie - atomoksetynę; • u pacjentów z ADHD i współistniejącym używaniem substancji psychoaktywnych, u których występuje zwiększone ryzyko niewłaściwego stosowania leków, należy rozważyć długodziałające stymulanty lub - alternatywnie - atomoksetynę bądź guanfacynę; • u pacjentów, u których leczenie stymulantami okazało się nieskuteczne mimo zwiększenia dawki do maksymalnie tolerowanej, wskazane jest zastosowanie innego stymulanta, atomoksetyny lub guanfacyny.

[^] Opracowano na podstawie AWA Attentin.

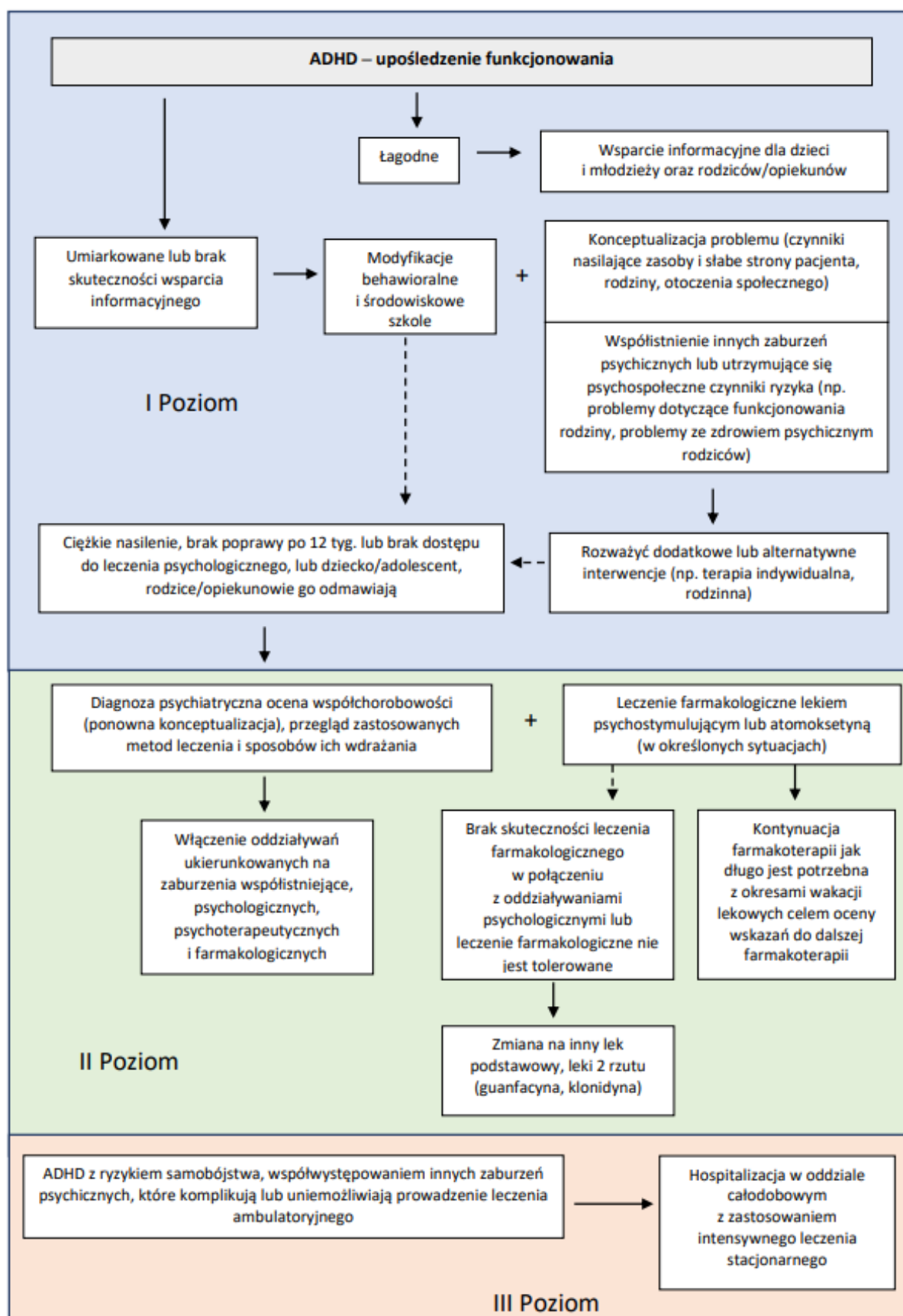
^a Oceniono dowody naukowe dotyczące następujących stymulantów dostępnych w Australii:

- krótko działające: metylofenidat o natychmiastowym uwalnianiu lub deksamfetamina,
- długo działające: metylofenidat o zmodyfikowanym uwalnianiu lub lisdeksamfetamina

^b Na przykład niektóre krótko działające stymulanty zawierają gluten i/lub laktozę; u osób z nietolerancją glutenu lub laktozy należy stosować preparaty długo działające wolne od tych substancji.

^c Siła zaleceń: **** silna rekomendacja dla opcji; *** warunkowe zalecenie dla opcji; ** zalecenie warunkowe dla opcji lub komparatora; * warunkowe odrzucenie wariantu.

Ryc. 8. Schemat postępowania w leczeniu ADHD według wytycznych CBT 2023.



2.1.7.1 Pozycjonowanie guanfacyny

Wytyczne i zalecenia pozycjonują guanfacynę jako lek niestymulujący stosowany przede wszystkim u dzieci i młodzieży z ADHD, szczególnie gdy leczenie lekami stymulującymi jest nieskuteczne lub źle tolerowane. Może być stosowana jako alternatywa lub uzupełnienie terapii, zwłaszcza w przypadku współistniejących tików lub przeciwwskazań do stymulantów (NHS 2024, NPA 2019). Guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu jest wskazana w leczeniu pacjentów, którzy nie osiągają poprawy po zastosowaniu stymulantów (CBH 2024, AADPA 2022, NICE 2019). Lek ten wymaga ostrożnego dawkowania i regularnego monitorowania, ze względu na ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego (CBT 2023). W przypadkach opornych na standardowe leczenie guanfacyna może być stosowana w specjalistycznych ośrodkach, pod nadzorem doświadczonych lekarzy (CADRA 2020).

Poniżej w formie tabelarycznej zestawiono podsumowanie opisanych wytycznych klinicznych, dotyczących stosowania guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży.

Tab. 4. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących stosowania guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży.

Wytyczne	Opis miejsca terapeutycznego guanfacyny
NHS 2024 (Wielka Brytania, Szkocja)	Guanfacynę o przedłużonym uwalnianiu należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat w leczeniu ADHD jako lek trzeciej linii (drugiej linii leczenia farmakologicznego, alternatywnie do atomoksetyny), po nieskuteczności lub nietolerancji stymulantów, lub wcześniej w przypadku przeciwwskazań do stosowania leków pobudzających.
CBH 2024 (USA)	U dzieci w wieku 6-11 i 12-18 lat guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu może być stosowana jako alternatywna opcja farmakologiczna - przy czym najsilniejsze dowody skuteczności dotyczą leków stymulujących, natomiast dowody na skuteczność atomoksetyny, guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu oraz klonidyny o przedłużonym uwalnianiu są wystarczające, choć mniej mocne (w tej kolejności).
CBT 2023 (Polska)	Guanfacyna ³ powinna być stosowana u dzieci i młodzieży z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej jako leczenie trzeciego rzutu, po niewystarczającej skuteczności lub nietolerancji psychostymulujących leków podstawowych oraz atomoksetyny przez co najmniej 6 tygodni.
AADPA 2022 (Australia)	Guanfacynę należy stosować u dzieci i młodzieży z ADHD jako alternatywę lub uzupełnienie leczenia w przypadku przeciwwskazań do leków stymulujących, nietolerancji metylfenidatu, deksamfetaminy lub lisdksamfetaminy, braku efektu terapeutycznego po odpowiednich dawkach tych leków, lub gdy lekarz uzna, że jej dodanie może korzystnie wspomóc obecny schemat terapii.
CADDRA 2020 (Kanada)	Guanfacynę XR należy stosować jako lek drugiej linii u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat z ADHD, gdy leczenie pierwszej linii długodziałającymi psychostymulantami jest źle tolerowane, powoduje istotne skutki uboczne lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania. W takich przypadkach guanfacyna XR może być stosowana samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami, w zależności od oceny klinicznej i indywidualnych potrzeb pacjenta.

³ Zalecenia dotyczące stosowania atomoksetyny przed guanfacyną prawdopodobnie w momencie konstruowania wytycznych były podyktowane faktem dostępności tylko refundowanej atomoksetyny w Polsce oraz utrudnionym dostępem do guanfacyny.

Wytyczne	Opis miejsca terapeutycznego guanfacyny
NICE 2019 (Wielka Brytania)	Guanfacynę lub atomoksetynę należy stosować u dzieci w wieku 5 lat i starszych oraz u młodzieży, które nie tolerują stymulantów - nie tolerują one metylofenidatu lub lisdeksamfetaminy lub ich objawy nie zmniejszyły się po 6-tygodniowych próbach leczenia lisdeksamfetaminą i metylofenidatem, przy rozważeniu alternatywnych preparatów oraz zapewnieniu odpowiednich dawek
NPA 2019 (Holandia)	Guanfacynę należy stosować u dzieci i młodzieży z ADHD w trzeciej linii leczenia, alternatywnie do atomoksetyny, po nieskuteczności lub złej tolerancji zarówno metylofenidatu (I linia leczenia), jak i deksamfetaminy (II linia leczenia).
AWMF 2018 (Niemcy)	Guanfacynę należy stosować u dzieci i młodzieży z ADHD w sytuacjach, gdy stymulanty są nieskuteczne, źle tolerowane lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania, a także u pacjentów z współistniejącymi tikami lub zwiększonym ryzykiem niewłaściwego używania leków.

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej stanowią dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD), dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne. Wnioskowane jest stosowanie guanfacyny w terapii dodanej do kompleksowego programu⁴ leczenia ADHD.

Populacja wnioskowana jest zgodna z populacją, w której preparat Paxneury® jest zarejestrowany.

2.2.1.1 Liczebność populacji docelowej

Jedynym komparatorem dla guanfacyny jest aktualnie stosowana atomoksetyna. Stąd założono, że aby odzwierciedlić rzeczywistą liczebność populacji docelowej najbardziej wiarygodnym podejściem będzie wykorzystanie danych sprzedażowych dla atomoksetyny.

Populacja docelowa, która aktualnie wymagana refundowanego leczenia atomoksetyną, będzie najbliższa realnej praktyce klinicznej i będzie stanowić odpowiedni punkt wyjścia do dalszych oszacowań. Dlatego do oszacowań posłużono się danymi sprawozdawczymi NFZ.

Założono, że całkowita liczebność populacji będzie równa liczebności populacji aktualnie leczonej refundowaną atomoksetyną z uwzględnieniem dodatkowego rocznego przyrostu liczby pacjentów, związanego m.in. z powiększającym się rozpowszechnieniem choroby oraz liczebności populacji aktualnie leczonej guanfacyną poza systemem refundacji.

Rosnącą liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku oszacowano na [REDACTED]

Oszacowaną liczebność skorygowano o alternatywne odsetki przejmowania rynku atomoksetyny.

⁴ Kompleksowy program leczenia ADHD, poza leczeniem farmakologicznym, zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne.

Zestawienie oszacowań populacji docelowej w wariancie podstawowym, maksymalnym i minimalnym przedstawiono w Tab. 5. W wariancie podstawowym, wielkość docelowej populacji chorych, którzy będą leczeni refundowaną guanfacyną wynosi [REDACTED]

Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej przedstawiono w osobnym dokumencie - patrz BIA Paxneury.

Tab. 5. Liczba pacjentów leczonych guanfacyną w kolejnych latach analizy w zależności od wariantu, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatów Paxneury® (dane Wnioskodawcy).

Wariant analizy	% przejmowania rynku atomoksetyny*		Przewidywana liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* dane Wnioskodawcy.

3 Interwencja

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące guanfacyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) preparatu Paxneury dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA; ChPL Paxneury).

Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Paxneury, białe, owalne, dwuwypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu, zawierające chlorowoderek guanfacyny w dawkach 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg. Produkt Paxneury® dostępny jest w następujących opakowaniach: • 1 mg guanfacyny, 28 tabl., Rpz, 08436027473572, nr EU: EU/1/24/1908/001; • 2 mg guanfacyny, 28 tabl., Rpz, 08436027473589, nr EU: EU/1/24/1908/002; • 3 mg guanfacyny, 28 tabl., Rpz, 08436027473596, nr EU: EU/1/24/1908/003; • 4 mg guanfacyny, 28 tabl., Rpz, 08436027473602, nr EU: EU/1/24/1908/004; • 5 mg guanfacyny, 28 tabl., Rpz, 08436027473619, nr EU: EU/1/24/1908/005; • 6 mg guanfacyny, 28 tabl., Rpz, 08436027473626, nr EU: EU/1/24/1908/006; • 7 mg guanfacyny, 28 tabl., Rpz, 08436027473633, nr EU: EU/1/24/1908/007.
Kod ATC i nazwa grupy	kod ATC: C02AC02 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej, leki adrenolityczne działające ośrodkowo.
Substancja czynna	Guanfacyna
Wskazanie rejestracyjne	Produkt Paxneury wskazany jest w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>; 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. Produkt Paxneury może być stosowany wyłącznie jako część kompleksowego programu leczenia zespołu ADHD, który zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne.
Wnioskowane wskazanie	Guanfacyna (Paxneury®) w terapii dodanej do kompleksowego programu* leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> , 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.
Dawkowanie	Leczenie musi być rozpoczynane pod nadzorem lekarza specjalisty w leczeniu zaburzeń zachowania okresu dziecięcego i (lub) okresu dorastania. <i>Badanie przed rozpoczęciem leczenia</i> 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 sercowej i niewyjaśnionych zgonów

	oraz dokładny pomiar wzrostu i wagi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia odnotowany w karcie rozwoju. Rozpoczynając leczenie, konieczne jest staranne dostosowanie dawki i monitorowanie stanu pacjenta, ponieważ poprawa kliniczna, a także ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych (omdlenia, niedociśnienie tętnicze, bradykardia, senność i sedacja) zależne są od wielkości dawki oraz narażenia na lek. Należy poinformować pacjentów, że może wystąpić senność i sedacja, szczególnie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Jeżeli senność i sedacja utrzymują się lub zostaną uznane za klinicznie istotne, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. U wszystkich pacjentów zalecana dawka początkowa to 1 mg guanfacyny, przyjmowana doustnie raz na dobę. Dawkę można dostosować, zwiększając ją stopniowo maksymalnie o 1 mg na tydzień. Dawkę należy dostosować do każdego pacjenta indywidualnie w zależności od jego odpowiedzi na leczenie i tolerancji leku. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie oraz tolerancji produktu Paxneur, zalecana dawka podtrzymująca mieści się w przedziale 0,05-0,12 mg/kg m.c./dobę. Poniżej przedstawiono zalecany schemat zwiększania dawki u dzieci i młodzieży (patrz Tab. 7). Dostosowanie dawki (jej zwiększenie lub zmniejszenie) do maksymalnej tolerowanej dawki mieszczącej się w zalecanym przedziale optymalnego dawkowania uwzględniającego masę ciała pacjenta, na podstawie klinicznej oceny odpowiedzi na leczenie i tolerancji na lek można przeprowadzić w odstępie tygodniowym po podaniu dawki inicjującej. <i>Monitorowanie podczas dostosowywania dawki</i> W okresie dostosowywania dawki należy raz w tygodniu sprawdzać, czy nie wystąpiły przedmiotowe lub podmiotowe objawy senności i sedacji, niedociśnienia tętniczego i bradykardii. <i>Bieżące monitorowanie</i> W pierwszym roku leczenia co najmniej raz na 3 miesiące należy zbadać pacjenta w kierunku wystąpienia: • objawów przedmiotowych i podmiotowych: ○ senności i sedacji; ○ niedociśnienia tętniczego; ○ bradykardii; • zwiększenia masy ciała/ryzyka otyłości. Zaleca się, aby w tym czasie przeprowadzić ocenę kliniczną. Następnie badania kontrolne należy przeprowadzać co 6 miesięcy, a po każdej zmianie dawkowania - częściej. 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. Powinien także rozważyć podjęcie próby odstawienia leku, najlepiej w okresie wakacji szkolnych, aby ocenić funkcjonowanie pacjenta bez farmakoterapii. <i>Zmniejszanie dawki i zakończenie leczenia</i> Pacjentów / opiekunów pacjentów należy pouczyć, aby nie przerywali stosowania guanfacyny bez konsultacji z lekarzem prowadzącym. W przypadku przerywania leczenia dawkę należy zmniejszać stopniowo, o nie więcej niż 1 mg co 3 do 7 dni, oraz monitorować ciśnienie tętnicze krwi i tętno, aby ograniczyć do minimum możliwe działania niepożądane wynikające z odstawienia, a w szczególności wzrost ciśnienia tętniczego krwi i przyspieszenie tętna.
Sposób podawania	Podanie doustne. Guanfacynę przyjmuje się raz na dobę, rano lub wieczorem. Tabletek nie należy przed połknięciem kruszyć, żuć ani przełamywać, ponieważ zwiększa to tempo uwalniania guanfacyny. Zaleca się, aby leczenie podejmować jedynie u dzieci,

	które są w stanie bez problemu połknąć tabletkę w całości. Guanfacynę można podawać niezależnie od posiłków, jednak nie należy podawać jej z pokarmami wysokotłuszczowymi, ze względu na zwiększone narażenie na lek. Guanfacyny nie należy podawać razem z sokiem grejpfrutowym.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Guanfacyna jest wybiórczym agonistą receptora adrenergicznego α_{2A} , wykazującym od 15 do 20 razy wyższe powinowactwo do tego podtypu receptora niż do podtypów α_{2B} i α_{2C} . Guanfacyna jest lekiem niestymulującym. Mechanizm działania guanfacyny w zespole ADHD nie został do końca ustalony. Badania przedkliniczne wskazują, że guanfacyna moduluje przepływ sygnałów w obrębie kory przedczołowej i jąder podstawy, na drodze bezpośredniej modyfikacji transmisji synaptycznej noradrenaliny na receptorach α_{2A} adrenergicznych.

* Kompleksowy program leczenia ADHD, poza leczeniem farmakologicznym, zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne.

Tab. 7 Schemat zwiększania dawki preparatu Paxneury® (Paxneury ChPL).

Grupa wagowa	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.	Tydzień 5.	Tydzień 6.	Tydzień 7.
Schemat zwiększania dawki u dzieci w wieku od 6 do 12 lat							
25 kg i powyżej Dawka maksymalna= 4mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	-	-	-
Schemat zwiększania dawki u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) ^a							
34-41,4 kg Dawka maksymalna= 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5-49,4 kg Dawka maksymalna= 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5-58,4 kg Dawka maksymalna= 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg i powyżej Dawka maksymalna= 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg ^b

^a Pacjent musi ważyć co najmniej 34 kg; ^b pacjentom ważącym 58,5 kg i więcej można zwiększyć dawkę do 7 mg/dobę, jeżeli uprzednio przez co najmniej tydzień podawano im dawkę 6 mg/dobę i jeżeli lekarz przeprowadził dokładną ocenę tolerancji i skuteczności leku u pacjenta.

3.1.1 Status rejestracyjny technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze pozwolenie a na dopuszczenie do obrotu: 26.02.2025 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/24/1908/001-007.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Paxneury wskazany jest w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> ; 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. Produkt Paxneury może być stosowany wyłącznie jako część kompleksowego programu leczenia zespołu ADHD, który zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne.
Status leku sierocego	Nie

Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> , PSURs). Podmiot odpowiedzialny przedkłada okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i opublikowanym na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
--------------------------------	---

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tj.: hypromeloza (2208), celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna, bezwodna laktoza jednowodna, powidon K30, krospowidon (typu A), kopolimer kwasu metakrylowego i akrylanu etylu (typu A), sodu laurylosiarczan, polisorbit 80, kwas fumarowy, glicerolu dibehenian.

3.1.3 Przedawkowanie

Przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania mogą obejmować niedociśnienie tętnicze, początkowy wzrost ciśnienia tętniczego, bradykardię, letarg, depresję oddechową. Niestabilność hemodynamiczna towarzyszyła również przedawkowaniu guanfacyny 3 razy ponad zalecaną dawkę dobową. Postępowanie w razie przedawkowania guanfacyny powinno obejmować monitorowanie i leczenie wymienionych objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Pacjenci pediatryczni (dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat włącznie), u których wystąpił letarg, powinni być poddani obserwacji pod kątem wystąpienia poważniejszych skutków toksyczności, takich jak śpiączka, bradykardia i niedociśnienie tętnicze. Obserwacja powinna trwać do 24 godzin ze względu na możliwość opóźnionego wystąpienia wymienionych objawów.

Leczenie przedawkowania może obejmować płukanie żołądka, jeśli przeprowadzone zostanie w niedługim czasie po zażyciu leku. Przydatne może być podanie węgla aktywnego w celu ograniczenia wchłaniania. Guanfacyna nie podlega dializie w takich ilościach, aby miało to znaczenie kliniczne (2,4%).

3.1.4 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: senność (40,6%), ból głowy (27,4%), zmęczenie (18,1%), ból w nadbrzuchu (12,0%) i sedacja (10,2%). Do często zgłaszanych najcięższych działań niepożądanych należą: niedociśnienie tętnicze (3,2%), zwiększenie masy ciała (2,9%), bradykardia (1,5%) oraz omdlenia (0,7%). Działania niepożądane senność i sedacja występowały głównie na początku leczenia i zazwyczaj mogą utrzymywać się przez 2-3 tygodnie, a w niektórych przypadkach dłużej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej zebrano wszystkie działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych i ze spontanicznych zgłoszeń. Wszystkie działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oznaczono kursywą.

Częstość działań niepożądanych sklasyfikowana jest następująco:

- bardzo często: $\geq 1/10$;
- często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$;
- niezbyt często: $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$;
- rzadko: $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$;
- bardzo rzadko: $< 1/10\,000$;
- nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Tab. 9. Częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych dla produktu Paxneury®.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość.	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu.	Często
Zaburzenia psychiczne	Depresja, lęk, chwiejność emocjonalna, bezsenność, budzenie się w nocy, koszmary senne.	Często
	Pobudzenie, agresja, omamy.	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, ból głowy.	Bardzo często
	Sedacja, zawroty głowy, letarg.	Często
	Omdlenie/ utrata przytomności, zawroty głowy przy zmianie pozycji ciała.	Niezbyt często
	Hipersomnia.	Rzadko
Zaburzenia serca	Bradykardia.	Często
	Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, częstoskurcz, arytmia zatokowa.	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne.	Często
	Bladość.	Niezbyt często
	Nadciśnienie tętnicze.	Rzadko
	<i>Encefalopatia nadciśnieniowa.</i>	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma.	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha.	Bardzo często
	Wymioty, biegunka, nudności, zaparcia, uczucie dyskomfortu w brzuchu/żołądku, suchość w jamie ustnej.	Często
	Niestrawność.	Niezbyt często
	<i>Wysypka.</i>	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd.	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Moczenie się mimowolne.	Często
	Częstomocz.	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji.	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie.	Bardzo często
	Drażliwość.	Często
	Astenia, ból w klatce piersiowej.	Niezbyt często
	Złe samopoczucie.	Rzadko
Badania diagnostyczne	Obniżone ciśnienie tętnicze krwi, zwiększenie masy ciała.	Często
	Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, spowolnienie akcji serca, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej.	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Senność/sedacja, niedociśnienie tętnicze, bradykardia i omdlenia

W ogólnej puli pacjentów stosujących guanfacynę senność wystąpiła u 40,6%, a sedacja u 10,2% takich pacjentów. Bradykardia wystąpiła u 1,5%, niedociśnienie tętnicze u 3,2%, a omdlenia u 0,7% wszystkich pacjentów otrzymujących guanfacynę. Senność/sedacja oraz niedociśnienie tętnicze szczególnie często występowały w pierwszych tygodniach leczenia, po czym stopniowo ustępowały.

Wpływ na wzrost, masę ciała i wskaźnik masy ciała (BMI)

Starannie prowadzone pomiary masy ciała na wizytach kontrolnych wskazują, że u dzieci i młodzieży przyjmujących guanfacynę w trakcie trwania badania (tj. leczenie przez 7 dni w tygodniu przez rok) następowała średnia zmiana wskaźnika masy ciała (BMI) wynosząca - po ujednoczeniu dla wieku i płci - 4,3 centyla przez 1 rok (średnie wartości centylowe na początku badania i po 12 miesiącach wynosiły odpowiednio 68,3 i 73,1). Z tego względu w ramach rutynowych badań kontrolnych należy wykonywać pomiar wzrostu, masy ciała i wskaźnika BMI przed rozpoczęciem leczenia, co 3 miesiące przez pierwszy rok leczenia, a następnie co 6 miesięcy, z uwzględnieniem oceny klinicznej. Należy również prowadzić odpowiednie zapisy w karcie rozwoju.

Dokładne badanie odstępu QT/QTc

Wpływ guanfacyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu na odstęp QT dla dwóch poziomów dawkowania (4 mg i 8 mg) oceniano w randomizowanym, krzyżowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, z placebo i leczeniem aktywnym w grupie kontrolnej, przeprowadzonym z udziałem zdrowych osób dorosłych. Dla obydwu poziomów dawkowania zaobserwowano wyraźne zwiększenie średniej wartości odstępu QTc. Dotychczas nie stwierdzono, aby spostrzeżenie to miało znaczenie kliniczne. W randomizowanych badaniach fazy II i III, z podwójnie ślepą próbą, oceniających stosowanie w monoterapii, wydłużenie odstępu QTc o >60 ms w stosunku do wartości wyjściowych, skorygowane zgodnie ze wzorem Fridericia i wzorem Bazzeta, odnotowano odpowiednio o 0 (0,0%) oraz 2 (0,3%) pacjentów w grupie placebo i u 1 (0,1%) oraz 1 (0,1%) pacjenta w grupie otrzymującej guanfacynę. Nie ma pewności, czy spostrzeżenie to ma znaczenie kliniczne.

Wzrost ciśnienia tętniczego krwi i przyspieszenie tętna po zaprzestaniu leczenia guanfacyną

Po przerwaniu leczenia guanfacyną może wystąpić wzrost ciśnienia tętniczego krwi i przyspieszenie tętna. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo rzadkie przypadki encefalopatii nadciśnieniowej po nagłym zaprzestaniu stosowania guanfacyny (patrz punkt 4.4). W badaniu oceniającym długoterminową skuteczność u dzieci i młodzieży, po zaprzestaniu stosowania guanfacyny obserwowano wzrost średnich wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o około 3 mmHg i 1 mmHg powyżej wartości wyjściowych. U poszczególnych osób wzrost ciśnienia może być jednak wyższy, niż wynikałoby to z podanych wartości uśrednionych. Wzrost ciśnienia krwi u niektórych osób był obserwowany pod koniec okresu obserwacji, który trwał od 3 do 26 tygodni po podaniu ostatniej dawki (patrz punkt 4.2 i 5.1).

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) guanfacyna nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu.

3.2.1 Warunki refundacji dla guanfacyny

Wnioskowane warunki objęcia refundacją guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w postaci preparatów Paxneury® obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Wnioskowane ceny producenta (ceny zbytu netto)

Tab. 10. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Paxneury®, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: •
Kategoria dostępności refundacyjnej	Katalog A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	Utworzenie nowej grupy limitowej.

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	
---	--

Tab. 11. Wnioskowane wskazanie.

Wnioskowane wskazanie	Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> , 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, w terapii dodanej do kompleksowego programu* leczenia ADHD**.
-----------------------	---

* Kompleksowy program leczenia ADHD, poza leczeniem farmakologicznym, zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne; ** wskazanie spójne ze wskazaniem rejestracyjnym - patrz ChPL Paxneur.

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla guanfacyny

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują wprowadzenie finansowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (Paxneur®) w terapii dodanej do kompleksowego programu⁵ leczenia 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.

Guanfacyna nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu w żadnej grupie limitowej (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z art. 1 pkt 15 ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw: „Do grupy limitowej kwalifikuje się (Ustawa refundacyjna):

- 1) lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania;
- 2) środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:
 - a) tych samych lub zbliżonych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
 - b) podobnej skuteczności.

Zgodnie z wykonaną Analizą kliniczną, na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych można uznać, że guanfacyna charakteryzuje się porównywalną skutecznością i bezpieczeństwem w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi u dzieci i młodzieży co atomoksetyna, która jest refundowana w Polsce w ramach grupy limitowej 185.1, Leki psychoanaleptyczne - atomoksetyna (patrz Analiza kliniczna).

Guanfacyna to agonista receptora α_2A adrenergicznego, działający jako neuromodulator, zwiększający efektywność funkcji wykonawczych w korze przedczołowej. Atomoksetyna to inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NET), który zwiększa stężenie noradrenaliny (i pośrednio dopaminy) w synapsach. Choć oba leki mogą prowadzić do poprawy podobnych parametrów klinicznych (uwaga, kontrola impulsów), ich sposób działania jest zasadniczo

⁵ Kompleksowy program leczenia ADHD, poza leczeniem farmakologicznym, zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne.

odmienny na poziomie molekularnym. **Z uwagi na ten zasadniczo różny mechanizm działania, zgodnie z art. 15 ust. 2 pkt 2 ustawy refundacyjnej, wnioskowane jest przypisanie guanfacyny do oddzielnej grupy limitowej, niezależnie od atomoksetyny.** Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla guanfacyny może być szczególnie uzasadnione, ponieważ mechanizm jej działania (modulacja α_2A) wpływa na profil terapeutyczny, ryzyko działań niepożądanych i kosztową-efektywność w sposób odmienny niż atomoksetyna.

Guanfacyna i atomoksetyna spełniają warunek „odmienny mechanizm działania” mimo częściowej zbieżności efektów terapeutycznych – co jest zgodne z przesłanką do utworzenia odrębnej grupy. Ponadto praktyka kliniczna wskazuje, że poszczególne leki stosowane w leczeniu ADHD umieszczone są w odrębnych grupach limitowych - patrz Obwieszczenie MZ grupa 185.0, Leki psychoanaleptyczne - metylofenidat i grupa 185.1, Leki psychoanaleptyczne - atomoksetyna.

Zgodnie z Ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności (Ustawa refundacyjna):

1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

[Redacted signature block]

[illegible]

Tab. 13. Wcześniejsze opinie Agencji dotyczące guanfacyny.

Nr i data wydania	Opinia/ stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
SRP nr 96/2025 z dnia 23 lipca 2025 roku, Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 103/2025 z dnia 25 lipca 2025 r.	<u>Treść stanowiska:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Intuniv (guanfacinum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniach: • zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), • zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Intuniv (guanfacyna), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniu: • zespół Tourette'a. <u>Główne argumenty decyzji:</u> • odnalezione dowody naukowe i aktualne wytyczne kliniczne potwierdzają użyteczność guanfacyny, zastosowanej w drugiej lub kolejnej linii leczenia u pacjentów z ADHD lub zespołem Tourette'a ze współtowarzyszącym ADHD, • brak jest nowych dowodów wpływających na ocenę profilu bezpieczeństwa wnioskowanego produktu u pacjentów z ADHD lub zespołem Tourette'a ze współtowarzyszącym ADHD,	<u>Treść rekomendacji:</u> 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. <u>Uzasadnienie:</u> 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.

Nr i data wydania	Opinia/ stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	wcześniejsze wyniki badań klinicznych w zespole Tourette'a nie były spójne i nie pojawiły się nowe wyniki badań przemawiające za skutecznością leku w tym wskazaniu.	
SRP nr 137/2021 z dnia 6 grudnia 2021 roku, Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 137/2021 z dnia 10 grudnia 2021 r.	<u>Treść stanowiska:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacinum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu à 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w drugiej lub kolejnych liniach leczenia. <u>Główne argumenty decyzji:</u> Odnalezione dowody naukowe wskazują na możliwą użyteczność guanfacyny, w skojarzeniu z innymi lekami, w redukowaniu objawów i negatywnych konsekwencji ADHD. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych, w populacji dzieci i młodzieży, należy ją stosować ostrożnie, szczególnie unikając jej w pierwszej linii leczenia.	<u>Treść rekomendacji:</u> Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv, Guanfacinum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu à 1 mg, 2 mg, 3 mg oraz 4 mg, we wskazaniu: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), pod warunkiem stosowania w drugiej lub kolejnych liniach leczenia. <u>Uzasadnienie:</u> W wyniku aktualizacji dowodów naukowych względem treści uwzględnionych w rekomendacji nr 45/2018 z dnia 16 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacyna), we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, zidentyfikowano badania, które są zbieżne z wynikami przedstawionymi we wspomnianej wyżej rekomendacji. Zapisy odnalezionych w ramach aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej są zgodne z zaleceniami uwzględnionymi w rekomendacji nr 45/2018 z dnia 16 maja 2018 r. Guanfacyna jest wskazywana jako jedna z opcji leczenia po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem stymulantów. Jednocześnie wskazano, że z uwagi na związane z nagłym zaprzestaniem terapii ryzyko wystąpienia groźnego dla zdrowia obniżenia ciśnienia krwi oraz spadku czynności serca, ewentualne odstawianie leczenia powinno być realizowane stopniowo. Produkt leczniczy Intuniv był w latach 2020-2021 finansowany w ramach importu docelowego dla jednego pacjenta, zaś kwota na jaką wydano zgody na refundację wyniosła 3 474,83 zł. W wyniku aktualizacji nie zidentyfikowano danych, które wskazywałyby na zmianę wnioskowania względem stanu z roku 2018, w związku z czym kontynuowanie finansowania ze środków publicznych guanfacyny w omawianym wskazaniu można uznać za zasadne. Przy czym z uwagi na działania niepożądane obserwowane w populacji dzieci i młodzieży, nie rekomenduje się stosowania guanfacyny w pierwszej linii leczenia.
SRP nr 88/2020 z dnia 30 listopada 2020	<u>Treść stanowiska:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Intuniv	<u>Treść rekomendacji:</u> Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacyna), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniu:

Nr i data wydania	Opinia/ stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
roku, Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 88/2020 z dnia 30 listopada 2020 r.	(guanfacyna), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniu: zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Intuniv (guanfacyna), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniu: zespół Tourette'a. <u>Główne argumenty decyzji:</u> • Skuteczność wykazana w jednym badaniu klinicznym Scahill 2001; • wytyczne - amerykańska AAN 2019 oraz polskie Janik 2018 - wymieniają guanfacynę, obok innych leków z grupy agonistów α-adrenergicznych, tj. klonidyny, do leczenia tików/zespołu Tourette'a; • lek jest tani i ma mały wpływ na budżet płatnika.	• zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacyna), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniu: • zespół Tourette'a. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu: zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu zespół Tourette'a. Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu, do której włączono 3 badania kliniczne z randomizacją (Murphy 2017 w populacji pacjentów z zespołem Tourette'a i ADHD, Cummings 2002 w populacji pacjentów z łagodną postacią zespołu Tourette'a i cechami ADHD, Scahill 2001 w populacji pacjentów z ADHD i zaburzeniami tikowymi), w których guanfacynę (GUA) porównywano z placebo (PLC), a także 1 badanie jednoramienne (Boon-yasidhi 2005) w populacji pacjentów z ADHD i zaburzeniami tikowymi, w tym z zespołem Tourette'a. Należy zaznaczyć, że nie zidentyfikowano badań, w których populację stosującą guanfacynę stanowiliby wyłącznie pacjenci z zespołem Tourette'a. Należy mieć na względzie, że odnalezione dowody potwierdzają istotne statystycznie różnice na korzyść GUA vs PLC (badanie Scahill 2001) i dotyczą one oceny w skali ADHD RS, CGI-I: GUA oraz YGTSS (wynik na granicy istotności statystycznej). W dwóch pozostałych badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do punktu końcowego dotyczącego zmiany nasilenia tików (tj. wyników w skali YGTSS). Ponadto, odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają guanfacynę, obok innych leków z grupy agonistów α-adrenergicznych, tj. klonidyny, jako leki do leczenia tików/zespołu Tourette'a ze współtowarzyszącym ADHD. Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, wskazana cena leku oraz mała liczba wniosków o refundację we wnioskowanym wskazaniu nie powinny przekładać się na istotne obciążenia budżetu płatnika publicznego. Mając na uwadze powyższe za zasadne uznaje się finansowanie ocenianej technologii w populacji pacjentów z zespołem Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.

Nr i data wydania	Opinia/ stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
SRP nr 46/2018 z dnia 7 maja 2018 roku, Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 45/2018 z dnia 16 maja 2018 r.	<u>Treść stanowiska:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Intuniv (guanfacyna) we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. <u>Główne argumenty decyzji:</u> Rada zwraca uwagę, że omawiany lek w przedmiotowym wskazaniu jest stosowany w II lub III linii leczenia. Leki umożliwiające prawidłowy rozwój osobisty, społeczny oraz umożliwiające normatywną socjalizację dzieci i młodzieży powinny być finansowane ze środków NFZ. Dostęp do odpowiedniego leczenia stanowi profilaktykę poważniejszych zaburzeń psychicznych pojawiających się jako powikłanie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Właściwe, indywidualnie dobrane leczenie daje szansę na satysfakcjonujące funkcjonowanie i zapobiega wykluczeniu społecznemu.	<u>Treść rekomendacji:</u> Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (<i>guanfacine hydrochloride</i>), tabletki o przedłużonym uwalnianiu (1 mg, 2 mg, 3 mg, 4mg) we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>; ADHD). <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne oraz opinie ekspertów uzasadniają finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparto na dwóch przeglądach systematycznych z metaanalizą sieciową - Padilha 2018 i Luan 2018. Uwzględnione przeglądy systematyczne porównywały guanfacynę z metylofenidatem oraz pośrednio zestawiały guanfacynę z atomoksetyną. W wyniku przeglądu Padilha 2018 stwierdzono istotną statystycznie przewagę na korzyść guanfacyny. Autorzy przeglądu wskazali, iż prawdopodobieństwo skuteczności guanfacyny w porównaniu do atomoksetyny oszacowano na 80%. Natomiast w odnalezionym przeglądzie Luan 2018 nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie skuteczności guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną. Profil bezpieczeństwa był akceptowalny. W uwzględnionych przeglądach systematycznych nie wskazano ciężkich zdarzeń niepożądanych. W interpretacji wyników analizy klinicznej należy wziąć pod uwagę fakt, że pochodzą one z porównań pośrednich, tym samym wnioskowanie jest ograniczone z uwagi na charakter tej metody porównania. Aktualne wytyczne kliniczne rekomendują guanfacynę jako jedną z opcji terapeutycznych we wnioskowanym wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że zastosowanie guanfacyny jest zalecane w drugiej lub trzeciej linii leczenia. Eksperti wskazują na zasadność finansowania produktu leczniczego Intuniv w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Zastosowanie guanfacyny jest zasadne w przypadku lekooporności lub ze względów bezpieczeństwa farmakoterapii u dzieci i młodzieży chorujących na zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, u których nie udało się osiągnąć poprawy podczas leczenia metylofenidatem lub atomoksetyną.

Nr i data wydania	Opinia/ stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
		Oszacowania Agencji wskazują, że koszt terapii jednego pacjenta może wynosić od 12 950,20 do 19 425,30 zł, w zależności od koniecznego dawkowania, które jest ściśle zależne od masy ciała pacjenta. Z tego względu przedstawione oszacowania mają charakter poglądowy i należy je traktować z ostrożnością.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla guanfacyny w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 02.12.2025 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.govt.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/> oraz <https://www.dmp.no>.

Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla guanfacyny w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	-	Nie odnaleziono formalnych rekomendacji. Guanfacyna jest rekomendowana w ramach wytycznych klinicznych po nietolerancji lub nieskuteczności leków stymulujących.
SMC 2016	Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leki stymulujące są niewskazane, nietolerowane lub okazały się nieskuteczne. Leczenie musi stanowić element kompleksowego programu terapeutycznego ADHD, który zazwyczaj obejmuje oddziaływania psychologiczne, edukacyjne oraz społeczne.	Guanfacyna (Intuniv®) została formalnie dopuszczona do finansowania i stosowania klinicznego w systemie publicznej opieki zdrowotnej Szkocji (NHS Scotland) na określonych warunkach.
AWMSG 2025	-	Guanfacyna (Intuniv®) jest rekomendowana do stosowania w ocenianym wskazaniu. LOWMAG uważa, że wprowadzenie guanfacyny do rutynowego stosowania w całym NHS Wales będzie miało niewielki wpływ na budżet oraz na funkcjonowanie usług.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2023		Rekomendacja negatywna.
HAS 2017		HAS rekomenduje wpisanie guanfacyny (Intuniv®) na listę leków refundowanych, dostępnych w aptekach oraz do stosowania w szpitalach.
ZN 2016	Leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leki stymulujące są niewskazane, źle tolerowane lub wykazano ich nieskuteczność, jako część kompleksowego programu leczenia ADHD, który zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne.	Instytut Zdrowia rekomenduje włączenie guanfacyny (Intuniv®) do Systemu Refundacji Leków (GVS) w leczeniu ADHD w załączniku 1A, w klastrze ON06BAAO V, ze standardową dawką wynoszącą 3 mg.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC 2017	Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u pacjentów, którzy: (I) mają przeciwwskazania do stosowania leków stymulujących (stosowane jako monoterapia), (II) nie tolerują leków stymulujących (stosowane jako monoterapia) oraz (III) nie osiągają odpowiedniej odpowiedzi na leczenie stymulantami (stosowane jako monoterapia lub jako terapia uzupełniająca wraz ze stymulantami).	PBAC rekomenduje wpisanie guanfacyny (Intuniv®) na listę leków refundowanych w leczeniu pacjentów, u których stosowanie leków stymulujących jest przeciwwskazane lub nietolerowane. Nie rekomenduje z kolei refundacji guanfacyny we wskazaniu obejmującym terapię uzupełniającą lub monoterapię u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na stymulanty.
PBAC 2018	Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) w terapii dodanej u określonych pacjentów (dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat z ADHD), u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na zoptymalizowaną terapię stymulantami.	PBAC rekomenduje wpisanie guanfacyny (Intuniv®) na listę leków refundowanych w analizowanym wskazaniu.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH 2013	Leczenie w monoterapii dzieci w wieku od 6 do 12 lat chorych na ADHD z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą metylofenidatu i amfetaminy lub u których leki te są przeciwwskazane lub niewskazane, a także jako terapia wspomagająca w leczeniu ADHD u dzieci w wieku od 6 do 12 lat z suboptymalną odpowiedzią na psychostymulanty.	Rekomendacja negatywna ze względu na niewystarczające dowody kliniczne z randomizowanych badań kontrolowanych.
CADTH 2025	Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Ocena w toku.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	u dzieci od 6 do 17 roku życia - stosowanie guanfacyny w monoterapii.	
CADTH 2025a	Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci od 6 do 17 roku życia - stosowanie guanfacyny w terapii dodanej.	Ocena w toku.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
DMP	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

LOWMAG - Licencjonowana Grupa ds. Oceny Leków One Wales (ang. *Licensed One Wales Medicines Assessment Group Recommendation*).

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Guanfacyna (Paxneur®) nie jest obecnie refundowana w Polsce w żadnym wskazaniu (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży refundowane są obecnie: metylofenidat i atomoksetyna.

Leki te należą do dwóch niezależnych grup terapeutycznych:

- metylofenidat - lek z grupy leków stymulujących - pierwsza linia leczenia ADHD;
- atomoksetyna - lek z grupy leków niestymulujących - druga linia leczenia ADHD.

Szczegółowe informacje wraz z zakresami wskazań objętych refundacją zostały zamieszczone w Tab. 15.

Tab. 15. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży, wraz z dokładnymi zakresami wskazań.

Nr. grupy	Nazwa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza-rejestrowanych objętych refundacją
185.0	Leki psychoanaleptyczne - metylofenidat	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD, wg ICD-10 F90) wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego oddziaływania psychospołeczne) leczenia u dzieci powyżej 6 r.ż.	-
185.1	Leki psychoanaleptyczne - atomoksetyna	Nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette'a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną	-

Nr. grupy	Nazwa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza-rejestracyjnych objętych refundacją
		nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 roku życia oraz u młodzieży.	

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie 7.1.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

W ramach niniejszego raportu wnioskowane jest finansowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury®) w terapii dodanej do kompleksowego programu⁶ leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (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.

Według zidentyfikowanych zaleceń krajowych i zagranicznych, leczenie ADHD u dzieci i młodzieży powinno opierać się na złożonym podejściu łączącym interwencje psychospołeczne z farmakoterapią, co potwierdzają wytyczne CBT 2023 oraz AADPA 2022. U dzieci w wieku przedszkolnym preferowane są wyłącznie interwencje psychospołeczne, natomiast u dzieci szkolnych i młodzieży wskazane jest stosowanie leków zatwierdzonych przez odpowiednie agencje, przede wszystkim leków stymulujących (CBT 2023, CADRA 2020). Metylofenidat w formie o przedłużonym uwalnianiu jest lekiem pierwszego wyboru ze względu na lepszą tolerancję i wygodę stosowania (CADRA 2020, NICE 2019), a w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji dopuszcza się stosowanie innych stymulantów, takich jak deksamfetamina lub lisdeksamfetamina (AADM 2022, CADRA 2020). **W sytuacjach, gdy stymulanty są nieskuteczne lub źle tolerowane, zaleca się zastosowanie leków niestymulujących, w tym atomoksetyny oraz guanfacyny (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem psychostymulującym), która stanowi ważną alternatywę farmakologiczną i może być stosowana w terapii drugiej lub trzeciej linii (NHS 2024, NPA 2019).** W niektórych wytycznych jako alternatywa dla atomoksetyny czy guanfacyny wskazywana jest klonidyna (CBT 2023, CBH 2024, AADPA 2022). Zgodnie z rejestrem produktów leczniczych w Polsce dostępny jest 1 preparat zawierający klonidynę, który obejmuje wyłącznie wskazanie (RPL 2025), dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego pierwotnego i wtórnego wszystkich stopni ciężkości, przy czym w ChPL Iporel wskazano na brak wystarczających danych, dotyczących stosowania klonidyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Z tego względu nie zaleca się stosowania klonidyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, a więc klonidyna nie stanowi odpowiedniego komparatora dla guanfacyny we wnioskowanym wskazaniu dotyczącym leczenia dzieci i młodzieży z ADHD (ChPL Iporel).

⁶ Kompleksowy program leczenia ADHD, poza leczeniem farmakologicznym, zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne.

Guanfacyna jest wybiórczym agonistą receptora adrenergicznego α_{2A} , wykazującym od 15 do 20 razy wyższe powinowactwo do tego podtypu receptora niż do podtypów α_{2B} i α_{2C} . Guanfacyna jest lekiem niestymulującym. Mechanizm działania guanfacyny w zespole ADHD nie został do końca ustalony. Badania przedkliniczne wskazują, że guanfacyna moduluje przepływ sygnałów w obrębie kory przedczołowej i jąder podstawy, na drodze bezpośredniej modyfikacji transmisji synaptycznej noradrenaliny na receptorach α_{2A} adrenergicznych (ChPL Paxneury). Atomoksetyna jest z kolei wysoce selektywnym i silnym inhibitorem presynaptycznego transportera noradrenaliny. Przypuszcza się, że działa nie wpływając bezpośrednio na nośniki serotoniny czy dopaminy. Atomoksetyna ma minimalne powinowactwo do innych receptorów noradrenergicznych lub innych transporterów czy receptorów neuroprzekaźników. Oba leki mogą prowadzić do poprawy podobnych parametrów klinicznych (uwaga, kontrola impulsów) przy różnych mechanizmach działania, tj. modulują przekaznictwo noradrenergiczne w korze przedczołowej albo przez receptor α_{2A} , albo przez transporter noradrenaliny. Ich mechanizmy działania można zatem uznać za równoważne terapeutycznie (ChPL Paxneury, ChPL Auroxetyn).

Atomoksetyna jest refundowana w Polsce w leczeniu nadpobudliwości psychoruchowej 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 (Obwieszczenie MZ), a zatem stanowi ona jedyny odpowiedni komparator dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury®) (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z metylofenidatem) w terapii dodanej do kompleksowego programu⁶ leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (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.

4.2 Charakterystyka komparatorów

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę atomoksetyny, będącej odpowiednim komparatorem dla guanfacyny (Paxneury®). Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Auroxetyn (ChPL Auroxetyn).

Tab. 16. Charakterystyka technologii alternatywnej - atomoksetyny.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Auroxetyn - białawe, nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe, twarde, wypełnione białym lub białawym proszkiem, zawierające 10 mg, 18 mg, 25 mg i 40 mg chlorowodorku atomoksetyny. Produkt Auroxetyn® dostępny jest w następujących opakowaniach: • 10 mg: ○ 7 kaps., Rp, 05909991393342; ○ 10 kaps., Rp, 05909991393359; ○ 14 kaps., Rp, 05909991393366; ○ 15 kaps., Rp, 05909991393373; ○ 28 kaps., Rp, 05909991393380; ○ 30 kaps., Rp, 05909991393397; ○ 50 kaps., Rp, 05909991393403; ○ 56 kaps., Rp, 05909991393410;
---	--

	○ 60 kaps., Rp, 05909991393427; ○ 90 kaps., Rp, 05909991393434; ○ 100 kaps., Rp, 05909991393441; • 18 mg: ○ 7 kaps., Rp, 05909991393564; ○ 10 kaps., Rp, 05909991393571; ○ 14 kaps., Rp, 05909991393588; ○ 15 kaps., Rp, 05909991393595; ○ 28 kaps., Rp, 05909991393601; ○ 30 kaps., Rp, 05909991393618; ○ 50 kaps., Rp, 05909991393625; ○ 56 kaps., Rp, 05909991393632; ○ 60 kaps., Rp, 05909991393649; ○ 90 kaps., Rp, 05909991393656; ○ 100 kaps., Rp, 05909991393663; • 25 mg: ○ 7 kaps., Rp, 05909991393458; ○ 10 kaps., Rp, 05909991393465; ○ 14 kaps., Rp, 05909991393472; ○ 15 kaps., Rp, 05909991393489; ○ 28 kaps., Rp, 05909991393496; ○ 30 kaps., Rp, 05909991393502; ○ 50 kaps., Rp, 05909991393519; ○ 56 kaps., Rp, 05909991393526; ○ 60 kaps., Rp, 05909991393533; ○ 90 kaps., Rp, 05909991393540; ○ 100 kaps., Rp, 05909991393557; • 40 mg: ○ 7 kaps., Rp, 05909991393670; ○ 10 kaps., Rp, 05909991393687; ○ 14 kaps., Rp, 05909991393694; ○ 15 kaps., Rp, 05909991393700; ○ 28 kaps., Rp, 05909991393717; ○ 30 kaps., Rp, 05909991393724; ○ 50 kaps., Rp, 05909991393731; ○ 56 kaps., Rp, 05909991393748; ○ 60 kaps., Rp, 05909991393755; ○ 90 kaps., Rp, 05909991393762; ○ 100 kaps., Rp, 05909991393779.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: środki psychoanaleptyczne, ośrodkowo działające sympatykomimetyki. Kod ATC: N06BA09.
Substancja czynna	Atomoksetyna.
Wskazanie	Produkt leczniczy Auroxetyn jest wskazany w leczeniu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku 6 lat i starszych, u młodzieży i u dorosłych jako element kompleksowego programu leczenia. Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza specjalistę w leczeniu ADHD, takiego jak pediatra, psychiatrę dzieci i młodzieży lub psychiatrę. Diagnozę należy stawiać zgodnie z aktualną klasyfikacją DSM lub wytycznymi zawartymi w ICD.

	U osób dorosłych należy potwierdzić utrzymywanie się objawów ADHD, które występowały jeszcze w dzieciństwie. Wskazane jest potwierdzenie przez trzecią stronę. Nie należy rozpoczynać stosowania produktu Auroxetyn, jeżeli nie można zweryfikować występowania objawów ADHD w dzieciństwie. Rozpoznanie nie może opierać się jedynie na stwierdzeniu obecności jednego lub więcej objawów ADHD. Na podstawie oceny klinicznej pacjent powinien wykazywać ADHD o nasileniu co najmniej umiarkowanym, na co wskazuje co najmniej umiarkowane zaburzenie funkcjonowania w 2 lub więcej środowiskach [na przykład funkcjonowania w społeczeństwie, w szkole i (lub) w pracy] wpływające na kilka aspektów życia danej osoby.
Dawkowanie	Produkt Auroxetyn można podawać rano w pojedynczej dawce dobowej. U pacjentów, u których nie nastąpi odpowiednia odpowiedź kliniczna (dotycząca tolerancji leku [np. nudności lub senność] lub nieskuteczności) podczas przyjmowania produktu Auroxetyn w pojedynczej dawce dobowej, korzystne może być przyjmowanie dwóch równych dawek podzielonych: rano i późnym popołudniem lub wczesnym wieczorem. <u>Dzieci i młodzież:</u> <i>Dawkowanie u dzieci lub młodzieży o masie ciała do 70 kg:</i> Stosowanie produktu Auroxetyn należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej około 0,5 mg/kg mc. Należy utrzymać początkową dawkę co najmniej przez 7 dni przed jej zwiększeniem odpowiednio do odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi około 1,2 mg/kg mc. na dobę (zależnie od masy ciała pacjenta oraz dostępnej mocy atomoksetyny). Nie stwierdzono żadnych dodatkowych korzyści w przypadku stosowania dawek większych niż 1,2 mg/kg mc. na dobę. Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek większych niż 1,8 mg/kg mc. na dobę ani całkowitych dawek dobowych większych niż 1,8 mg/kg mc. W niektórych przypadkach może być wskazane kontynuowanie leczenia w wieku dorosłym. <i>Dawkowanie u dzieci lub młodzieży o masie ciała większej niż 70 kg:</i> Stosowanie produktu Auroxetyn należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej 40 mg. Należy utrzymać początkową dawkę co najmniej przez 7 dni przed jej zwiększeniem odpowiednio do odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 80 mg. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych korzyści w przypadku stosowania dawek większych niż 80 mg. Maksymalna zalecana całkowita dawka dobową wynosi 100 mg. Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek większych niż 120 mg ani całkowitych dawek dobowych większych niż 150 mg. <u>Dorośli:</u> Stosowanie produktu Auroxetyn należy rozpocząć od całkowitej dawki dobowej wynoszącej 40 mg. Należy utrzymać początkową dawkę co najmniej przez 7 dni przed jej zwiększeniem odpowiednio do odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Zalecana dobową dawką podtrzymującą wynosi od 80 mg do 100 mg. Maksymalna zalecana całkowita dawka dobową wynosi 100 mg. Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek większych niż 120 mg ani całkowitych dawek dobowych większych niż 150 mg.
Sposób podawania	Podanie doustne. Produkt Auroxetyn można podawać niezależnie od posiłków.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Atomoksetyna jest wysoce selektywnym i silnym inhibitorem presynaptycznego transportera noradrenaliny. Przypuszcza się, że działa nie wpływając bezpośrednio na nośniki serotoniny czy dopaminy. Atomoksetyna ma minimalne powinowactwo do innych receptorów noradrenergicznych lub innych transporterów czy receptorów neuroprzekaźników. Atomoksetyna ma dwa główne metabolity oksydacji: 4-hydroksyatomoksetynę i N-desmetyloatomoksetynę. 4-hydroksyatomoksetyna ma takie samo działanie jak atomoksetyna, jako inhibitor nośnika noradrenaliny, lecz w przeciwieństwie do atomoksetyny, metabolit ten wykazuje pewną

	hamującą aktywność wobec przekaźnika serotoniny. Jednakże wpływ na ten transporter jest prawdopodobnie minimalny, ponieważ większość 4-hydroksyatomoksetyny jest dalej metabolizowana i jej stężenie w osoczu jest znacznie mniejsze (odpowiada 1% stężenia atomoksetyny u osób intensywnie metabolizujących z udziałem CYP2D6 i 0,1% stężenia atomoksetyny u osób wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6). N-desmetyloatomoksetyna ma znacznie mniejszą aktywność farmakologiczną niż atomoksetyna. W stanie równowagi N-desmetyloatomoksetyna występuje w osoczu w mniejszych stężeniach u osób intensywnie metabolizujących oraz w stężeniach porównywalnych do leku macierzystego u osób wolno metabolizujących.
--	--

4.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny atomoksetyny.

Tab. 17. Status rejestracyjny atomoksetyny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.02.2019 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.07.2024 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: • 10 mg - 25125; • 18 mg - 25126; • 25 mg - 25127.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Auroxetyn jest wskazany w leczeniu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku 6 lat i starszych, u młodzieży i u dorosłych jako element kompleksowego programu leczenia. Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza specjalistę w leczeniu ADHD, takiego jak pediatra, psychiatrą dzieci i młodzieży lub psychiatrą. Diagnozę należy stawiać zgodnie z aktualną klasyfikacją DSM lub wytycznymi zawartymi w ICD. U osób dorosłych należy potwierdzić utrzymywanie się objawów ADHD, które występowały jeszcze w dzieciństwie. Wskazane jest potwierdzenie przez trzecią stronę. Nie należy rozpoczynać stosowania produktu Auroxetyn, jeżeli nie można zweryfikować występowania objawów ADHD w dzieciństwie. Rozpoznanie nie może opierać się jedynie na stwierdzeniu obecności jednego lub więcej objawów ADHD. Na podstawie oceny klinicznej pacjent powinien wykazywać ADHD o nasileniu co najmniej umiarkowanym, na co wskazuje co najmniej umiarkowane zaburzenie funkcjonowania w 2 lub więcej środowiskach [na przykład funkcjonowania w społeczeństwie, w szkole i (lub) w pracy] wpływające na kilka aspektów życia danej osoby.
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tj.:

- zawartość kapsułki: skrobia żelowana, kukurydziana Symetykon emulsja (30%);

- wieczko: tytanu dwutlenek (E 171), sodu laurylosiarczan, żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko dla 18 mg), indygotyna (E 132) (tylko dla 25 mg i 40 mg), żelatyna, woda oczyszczona;
- korpus: tytanu dwutlenek (E 171), sodu laurylosiarczan, indygotyna (E 132) (tylko dla 40 mg), żelatyna, woda oczyszczona;
- tusz do druku: szelak (E 904), żelaza tlenek czarny (E 172).

Atomoksetyny nie należy podawać jednocześnie z inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO). Atomoksetyny nie należy stosować przez co najmniej 2 tygodnie po zakończeniu leczenia IMAO. Leczenia IMAO nie należy rozpoczynać przez 2 tygodnie po odstawieniu atomoksetyny.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem, ponieważ w badaniach klinicznych stosowanie atomoksetyny wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania rozszerzenia źrenic.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi lub zaburzeniami naczyń mózgowych. Ciężkie zaburzenia sercowo-naczyniowe mogą obejmować: ciężkie nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, miażdżycę zarostową tętnic, dławicę piersiową, hemodynamicznie istotne wrodzone wady serca, kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca potencjalnie zagrażające życiu i kanałopatie (zaburzenia spowodowane nieprawidłowym działaniem kanałów jonowych). Ciężkie zaburzenia naczyń mózgowych mogą obejmować tętniaka lub udar mózgu.

Atomoksetyny nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzonym aktualnie lub w przeszłości guzem chromochłonnym nadnerczy.

4.2.3 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki ostrego i przewlekłego przedawkowania atomoksetyny. Przypadki te nie zakończyły się zgonem. Najczęstszymi objawami towarzyszącymi ostremu i przewlekłemu przedawkowaniu były: objawy żołądkowo-jelitowe, senność, zawroty głowy, drżenie i nietypowe zachowanie. Zgłaszano również pobudzenie i nadmierną aktywność. Obserwowano też objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o łagodnym lub umiarkowanym pobudzeniu układu współczulnego (np. tachykardia, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, rozszerzenie źrenic, suchość w jamie ustnej). Zgłaszano także świąd i wysypkę. Większość objawów miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. W niektórych przypadkach przedawkowania atomoksetyny, zgłaszano napady drgawek i bardzo rzadko wydłużenie odstępu QT oraz zespół serotoninowy. Zgłaszano również przypadki ostrego jednoczesnego przedawkowania atomoksetyny i przynajmniej jednego innego leku, zakończone zgonem pacjenta. Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych dotyczące przedawkowania atomoksetyny.

Postępowanie

Należy zapewnić drożność dróg oddechowych. W okresie 1 godziny po przyjęciu leku przez pacjenta można ograniczyć wchłanianie, stosując węgiel aktywny. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz podjęcie stosownego postępowania objawowego i wspomagającego. Pacjent powinien znajdować się pod obserwacją przez co najmniej 6 godzin. Atomoksetyna w znacznym stopniu wiąże się z białkami, dlatego jest mało prawdopodobne, by po przedawkowaniu dializa była skuteczna.

4.2.4 Działania niepożądane

Dzieci i młodzież:

W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dzieci najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania atomoksetyny były: ból głowy, ból brzucha (w tym ból w górnej części brzucha oraz dyskomfort żołądka, brzucha i okolicy okołożołądkowej) i zmniejszenie łaknienia. Działania te zgłaszane były przez odpowiednio 19%, 18% i 16% pacjentów, jednak rzadko były one powodem przerwania leczenia (częstość rezygnacji w przypadku bólu głowy wynosi 0,1%, bólu brzucha - 0,2% oraz 0,0% w przypadku zmniejszenia łaknienia). Ból brzucha i zmniejszenie łaknienia zazwyczaj przemijają.

W związku ze zmniejszeniem łaknienia u niektórych pacjentów na początku leczenia następuje opóźnienie przyrostu masy ciała i wzrostu. Na ogół, po początkowym zmniejszeniu przyrostu masy ciała i wzrostu, w trakcie długotrwałej terapii pacjenci leczeni atomoksetyną osiągalili średnią masę ciała i wzrost przewidywany względem wartości wyjściowych w badanej grupie.

Nudności, wymioty i senność (w tym uspokojenie polekowe) mogą wystąpić odpowiednio u 10% do 11% pacjentów, głównie w pierwszym miesiącu leczenia. Jednakże zdarzenia te są zwykle łagodne lub umiarkowane, przemijające i nie powodują znacznej liczby przypadków przerwania leczenia (częstość rezygnacji $\leq 0,5\%$).

W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem zarówno dzieci jak i dorosłych, u pacjentów przyjmujących atomoksetynę wystąpiło przyspieszenie tętna oraz zwiększenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. (patrz punkt 4.4). Ze względu na wpływ atomoksetyny na układ noradrenergiczny, u pacjentów przyjmujących produkt zgłaszano niedociśnienie ortostatyczne (0,2%) oraz omdlenia (0,8%). Atomoksetynę należy stosować ostrożnie w razie występowania którejkolwiek z chorób, które mogą predysponować pacjentów do niedociśnienia.

Poniższą tabelę działań niepożądanych opracowano na podstawie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych oraz badań laboratoryjnych wykonanych w czasie badań klinicznych, a także na podstawie spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych u dzieci i młodzieży po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość działań niepożądanych sklasyfikowana jest następująco:

- bardzo często: $\geq 1/10$;
- często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$;
- niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$;
- rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$;
- bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$;
- nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Tab. 18. Częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych po zastosowaniu preparatu Paxneury® u dzieci i młodzieży.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia.	Bardzo często.
	Anoreksja (utrata łaknienia)	Często
Zaburzenia psychiczne	Drażliwość, wahania nastroju, bezsenność ³ , pobudzenie, lęk, depresja i obniżony nastrój, tiki.	Często
	Zachowania samobójcze, agresja, wrogość, chwiejność emocjonalna psychoza (w tym halucynacje).	Niezbyt często
	Bruksizm.	Częstość nieznana.
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, senność ² .	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
	Omdlenie, drżenie, migrena, parestezje, niedoczulica, napad drgawek.	Niezbyt często
	Rozszerzenie źrenic.	Często
	Niewyraźne widzenie.	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca, częstoskurcz zatokowy, wydłużenie odstępu QT.	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zespół Raynauda.	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność.	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha ¹ , wymioty, nudności.	Bardzo często
	Zaparcie, niestrawność.	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Niezbyt często
	Nieprawidłowe/ podwyższone wyniki testów wątrobowych, żółtaczka, zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby, ostra niewydolność wątroby.	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie skóry, świąd, wysypka.	Często
	Nadmierne pocenie się, reakcje alergiczne.	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Uczucie parcia na pęcherz, zatrzymanie moczu.	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Priapizm, ból narządów płciowych u mężczyzn.	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, letarg, ból w klatce piersiowej.	Często
	Oslabienie.	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ⁴ , zwiększenie tętna ⁴ .	Bardzo często
	Zmniejszenie masy ciała.	Często

¹ W tym ból w górnej części brzucha oraz dyskomfort żołądka, brzucha i okolicy okołożołądkowej; ² w tym uspokojenie polekowe; ³ w tym bezsenność dotycząca zapoczątkowania, kontynuowania i zakończenia snu (wczesne budzenie się); ⁴ wartości tętna i ciśnienia tętniczego krwi oparte są na pomiarach parametrów życiowych.

Dorośli:

W czasie badań klinicznych dotyczących ADHD u dorosłych, zdarzenia niepożądane występujące z największą częstością podczas stosowania atomoksetyny dotyczyły następujących narządów i układów: układ żołądkowo-jelitowy, układ nerwowy i zaburzenia psychiczne. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) były zmniejszenie łaknienia, (14,9%), bezsenność (11,3%), ból głowy (16,3%), suchość w jamie ustnej (18,4%) i nudności (26,7%). Większość tych zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi o dużym nasileniu były nudności, bezsenność, osłabienie i ból głowy. Zgłoszenia o zatrzymaniu moczu lub uczuciu parcia na pęcherz należy uważać za potencjalnie związane z przyjmowaniem atomoksetyny.

Poniższą tabelę działań niepożądanych przygotowano na podstawie zdarzeń niepożądanych oraz wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w czasie badań klinicznych, jak i spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych u dorosłych, po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość działań niepożądanych sklasyfikowana jest następująco:

- bardzo często: $\geq 1/10$;
- często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$;
- niezbyt często: $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$;

- rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$;
- bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$;
- nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Tab. 19. Częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych po zastosowaniu preparatu Paxneury® u dorosłych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia.	Bardzo często
Zaburzenia psychiczne	Bezsennaść ²	Bardzo często.
	Pobudzenie*, zmniejszenie libido, zaburzenia snu, depresja, obniżenie nastroju*, lęk.	Często
	Zachowania samobójcze, agresja, wrogość, chwiejność emocjonalna, niepokój ruchowy, tiki*.	Niezbyt często
	Psychoza (w tym halucynacje)*.	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy.	Bardzo często
	Zawroty głowy, zaburzenia smaku, parestezja, senność (w tym uspokojenie polekowe), drżenie.	Często
	Omdlenie, migrena, niedoczulica*.	Niezbyt często
	Napady drgawek.	Rzadko
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie.	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca, częstoskurcz.	Często
	Wydłużenie odstępu QT.	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie, uderzenia gorąca.	Często
	Uczucie zimna w kończynach.	Niezbyt często
	Zespół Raynauda.	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność.	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej, nudności	Bardzo często
	Ból brzucha ¹ , zaparcie, niestrawność, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, wymioty.	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe/ podwyższone wyniki testów wątrobowych, żółtaczka, zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby, ostra niewydolność wątroby, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi.	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie skóry, nadmierne pocenie się, wysypka.	Często
	Reakcje alergiczne ⁴ , świąd, pokrzywka.	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcz mięśni.	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bolesne lub trudne oddawanie moczu, częste odczuwanie pragnienia, uczucie parcia na pęcherz, zatrzymanie moczu.	Często
	Nagłe parcie na mocz	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bolesne miesiączkowanie, zaburzenia wytrysku, zaburzenie erekcji, zapalenie gruczołu krokowego, ból narządów płciowych u mężczyzn.	Często
	Brak wytrysku, nieregularne miesiączkowanie, zaburzenia orgazmu.	Niezbyt często
	Priapizm.	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie, zmęczenie, letarg, dreszcze, wrażenie roztrzęsienia, drażliwość, pragnienie.	Często
	Uczucie zimna, ból w klatce piersiowej.	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ³ , zwiększenie tętna.	Bardzo często
	Zmniejszenie masy ciała.	Często

¹ W tym ból w górnej części brzucha oraz dyskomfort żołądka, brzucha i okolicy okołożołądkowej; ² w tym bezsenność dotycząca zapoczątkowania, kontynuowania i zakończenia snu (wczesne budzenie się); ³ wartości tętna i ciśnienia tętniczego krwi oparte są na pomiarach parametrów życiowych; ⁴ w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk angioneurotyczny.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Wytyczne EMA dotyczące klinicznego badania produktów leczniczych stosowanych w ADHD określają kluczowe elementy projektowania badań w populacji pediatrycznej, w tym zakres punktów końcowych koniecznych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Punkty końcowe powinny odzwierciedlać realną, klinicznie istotną poprawę objawów i funkcjonowania dziecka oraz umożliwiać pełną ocenę ryzyka terapii (EMA 2010).

Podstawowym punktem końcowym skuteczności jest ocena nasilenia objawów ADHD, obejmujących zaburzenia uwagi, nadpobudliwość psychoruchową oraz impulsywność. Wytyczne wskazują, że pomiar ten musi być prowadzony za pomocą zwalidowanych skal objawowych stosowanych w ADHD, ocenianych przez rodziców, nauczycieli oraz - jeśli możliwe - klinicystów. Skale te muszą być czułe na zmiany i odpowiednie dla wieku dziecka. Obok oceny ilościowej EMA wymaga także analizy odsetka pacjentów uznanych za „responders”, czyli osiągających klinicznie znaczącą poprawę w obrębie ustalonych progów wyników, co pozwala lepiej ocenić wartość terapeutyczną na poziomie indywidualnym (EMA 2010).

Drugim ważnym elementem skuteczności jest globalna ocena kliniczna dokonywana przez lekarza, obejmująca zarówno ciężkość zaburzenia przed leczeniem, jak i stopień poprawy w trakcie terapii. Wykorzystanie skal takich jak *Clinical Global Impression* umożliwia określenie, czy zmiany obserwowane w skalach objawowych odpowiadają rzeczywistej poprawie funkcjonowania klinicznego. Wytyczne podkreślają również znaczenie oceny codziennego funkcjonowania dziecka - w środowisku rodzinnym, szkolnym i rówieśniczym. Funkcjonowanie stanowi odrębny, istotny klinicznie punkt końcowy, ponieważ skuteczna terapia ADHD powinna przekładać się nie tylko na redukcję objawów, lecz także na poprawę adaptacji i jakości życia (EMA 2010).

W zakresie bezpieczeństwa EMA wymaga szerokiej i systematycznej oceny, ze szczególnym uwzględnieniem specyfiki populacji pediatrycznej. Obejmuje to monitorowanie wszystkich działań niepożądanych oraz ich nasilenia, a także analizę bezpieczeństwa długoterminowego w badaniach przedłużonych. Jednym z kluczowych obszarów bezpieczeństwa jest wpływ leczenia na wzrost i rozwój dziecka, w tym na wysokość, masę ciała oraz tempo dojrzewania. Ze względu na znane działania leków stosowanych w ADHD wytyczne wymagają ponadto regularnego monitorowania parametrów sercowo-naczyniowych, takich jak ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca. Szczególną uwagę należy również zwrócić na działania niepożądane dotyczące apetytu, snu oraz zachowania, ponieważ są one częste i mogą istotnie wpływać na terapię. W badaniach konieczne jest także monitorowanie objawów psychiatrycznych, takich jak lęk, drażliwość czy ewentualne pojawienie się myśli samobójczych (EMA 2010).

W analizie efektywności klinicznej oraz praktycznej uwzględniono więc punkty końcowe, które są istotne z perspektywy chorego na ADHD. Przyjęto m.in. następujące punkty końcowe, oceniające odpowiedź organizmu na zastosowane leczenie:

- zmiana wyniku skali *ADHD Rating Scale-IV* (ADHD-RS-IV);
- zmiana wyniku skali *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S);
- zmiana wyniku skali *Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent* (WFIRS-P);
- zmiana wyniku skali *Brief Psychiatric Rating Scale for Children* (BPRS-C);
- zmiana wyniku skali *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS).

W ramach oceny bezpieczeństwa uwzględniono następujące parametry:

- zdarzenia niepożądane - łącznie oraz poszczególne;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane o łagodnym, umiarkowanym i ciężkim nasileniu;
- zgony;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- elektrokardiogram i parametry życiowych;
- zmianę wyniku skali *Brief Psychiatric Rating Scale for Children* (BPRS-C);
- ocenę ryzyka samobójstwa w skali *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS).

Przedstawione powyżej efekty kliniczne, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, są jednoznacznie powiązane z przebiegiem omawianej jednostki chorobowej. Pozwalają na zobrazowanie istotnych aspektów problemu zdrowotnego, jakim jest zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi u dzieci i młodzieży oraz umożliwiają porównanie efektywności klinicznej analizowanej interwencji ze schematem leczenia, dotyczącym adekwatnie dobranej komparatora.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA), badania obserwacyjne (prospektywne i retrospektywne) oraz dodatkowe dowody naukowe obejmujące badania, w których skuteczność i bezpieczeństwo zastosowanej interwencji oceniano w populacji innej niż zdefiniowana w tym raporcie, bądź opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury®) (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w terapii dodanej do kompleksowego programu⁷ leczenia 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 w porównaniu z wybranym komparatorem, którym jest atomoksetyna.

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym - patrz ChPL Paxneury.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 20. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> , ADHD), dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne.
Interwencja (I)	Guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury®) w terapii dodanej do kompleksowego programu leczenia ADHD w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Paxneury), stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym.*
Komparator (C)	Atomoksetyna
Efekty zdrowotne (O)	<u>Ocena skuteczności:</u> - zmiana wyniku skali <i>ADHD Rating Scale-IV</i> (ADHD-RS-IV); - zmiana wyniku skali <i>Clinical Global Impression-Severity</i> (CGI-S); - zmiana wyniku skali <i>Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent</i> (WFIRS-P). <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> - zdarzenia niepożądane łącznie; - zdarzenia niepożądane łącznie; - ciężkie zdarzenia niepożądane; - zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu; - zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu; - zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu; - zgony; - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; - poszczególne zdarzenia niepożądane; - elektrokardiogram i parametry życiowe; - zmiana wyniku skali <i>Brief Psychiatric Rating Scale for Children</i> (BPRS-C); - ocena ryzyka samobójstwa w skali <i>Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i> (C-SSRS).
Typ badań (S)	efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną;

⁷ Kompleksowy program leczenia ADHD, poza leczeniem farmakologicznym, zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne.

Kryterium	Charakterystyka
	• opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

* metylofenidatem w warunkach polskich

7 Aneks

7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 21. Leki refundowane w Polsce we wskazaniu dotyczącym leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
185.1, Leki psychoanaleptyczne - atomoksetyna										
Atomoxetine	Atomoksetyna Medice, tabl. powł., 25 mg	28 szt.	05909991412173	48,50	52,38	55,52	67,12	67,12	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Atomoksetyna Medice, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991412241	77,56	83,76	88,79	103,16	103,16	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Auroxetyń, kaps. twarde, 10 mg	28 szt.	05909991393380	21,47	23,19	24,58	31,72	31,72	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Auroxetyń, kaps. twarde, 18 mg	28 szt.	05909991393601	38,75	41,85	44,37	54,24	54,24	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Auroxetyń, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991393496	55,10	59,51	63,08	74,68	74,68	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Auroxetyń, kaps. twarde, 25 mg	30 szt.	05909991523985	51,95	56,11	59,48	71,51	71,51	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Auroxetyń, kaps. twarde, 40 mg	28 szt.	05909991393717	88,44	95,52	101,25	115,62	115,62	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Auroxetyń, kaps. twarde, 40 mg	30 szt.	05909991508241	80,00	86,40	91,58	106,30	106,30	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Konaten, kaps. twarde, 10 mg	28 szt.	05909991390938	21,53	23,25	24,65	31,79	31,72	ryczałt	3,27

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atomoxetine	Konaten, kaps. twarde, 18 mg	28 szt.	05909991390952	38,75	41,85	44,37	54,24	54,24	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Konaten, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991390976	53,82	58,13	61,61	73,21	73,21	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Konaten, kaps. twarde, 40 mg	28 szt.	05909991390990	86,11	93,00	98,58	112,95	112,95	ryczałt	3,20
185.0, Leki psychoanaleptyczne - metylfenidat										
Methylphenidati hydrochloridum	Atenza, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 18 mg	30 szt.	05909991495817	33,29	35,95	38,11	47,28	47,28	ryczałt	3,20
Methylphenidati hydrochloridum	Atenza, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 27 mg	30 szt.	05909991495831	49,94	53,94	57,18	68,35	68,35	ryczałt	3,20
Methylphenidati hydrochloridum	Atenza, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 36 mg	30 szt.	05909991495879	66,59	71,92	76,24	89,31	89,31	ryczałt	3,84
Methylphenidati hydrochloridum	Atenza, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 45 mg	30 szt.	05909991531140	83,24	89,90	95,29	109,51	109,51	ryczałt	4,80
Methylphenidati hydrochloridum	Atenza, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 54 mg	30 szt.	05909991495886	99,89	107,88	114,35	129,52	129,52	ryczałt	5,76
Methylphenidati hydrochloridum	Concerta, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 18 mg	30 szt.	05909990655021	34,00	36,72	38,92	48,09	48,09	ryczałt	3,20
Methylphenidati hydrochloridum	Concerta, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 36 mg	30 szt.	05909990655038	64,00	69,12	73,27	86,34	86,34	ryczałt	3,84
Methylphenidati hydrochloridum	Medikinet 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990652198	18,50	19,98	21,18	27,81	27,81	ryczałt	3,20
Methylphenidati hydrochloridum	Medikinet 20 mg, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990652204	25,50	27,54	29,19	38,88	38,88	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methylphenidati hydrochloridum	Medikinet 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990652181	9,25	9,99	10,59	14,69	13,91	ryczałt	3,98
Methylphenidati hydrochloridum	Medikinet CR 10 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 10 mg	30 szt.	05909990652235	27,50	29,70	31,48	38,11	27,81	ryczałt	13,50
Methylphenidati hydrochloridum	Medikinet CR 20 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 20 mg	30 szt.	05909990652242	54,50	58,86	62,39	72,08	55,62	ryczałt	19,66
Methylphenidati hydrochloridum	Medikinet CR 30 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 30 mg	30 szt.	05909990652259	72,00	77,76	82,43	94,23	83,43	ryczałt	14,00
Methylphenidati hydrochloridum	Medikinet CR 40 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 40 mg	30 szt.	05909990652266	94,50	102,06	108,18	121,87	111,24	ryczałt	14,90

Spis rysunków

Ryc. 1. Mechanizmy mózgowe w zespole nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (Faraone 2015).	17
Ryc. 2. Liczba pacjentów z ADHD w Polsce - lata 2010-2024 (NFZ 2025).	27
Ryc. 3. Liczba pacjentów z ADHD w Polsce - Struktura wiekowa (NFZ 2025).	28
Ryc. 4. Liczba pacjentów w wieku 0-17 lat z ADHD w Polsce - Zróżnicowanie geograficzne <i>per capita</i> (NFZ 2025).	29
Ryc. 5. Liczba pacjentów w wieku 0-17 lat z ADHD w Polsce - zróżnicowanie geograficzne <i>per capita</i> - analiza dotycząca osób w wieku 0-17 lat (NFZ 2025, GUS 2025).	30
Ryc. 6. Kwoty refundacji preparatów zawierających metylofenidat i atomoksetynę w populacji pacjentów w wieku 7-17 lat na przestrzeni lat w Polsce ((NFZ Statystyki 2024).	33
Ryc. 7. Liczba pacjentów w wieku 0-17 lat z zaburzeniami hiperkinetycznymi, którym udzielono poszczególnych rodzajów świadczeń w 2024 r (MPZ 2022-2026).	34
Ryc. 8. Schemat postępowania w leczeniu ADHD według wytycznych CBT 2023.	43

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	10
Tab. 2. Zestawienie zrefundowanych produktów leczniczych dedykowanych ADHD na przestrzeni lat w Polsce - pacjenci w wieku 7-17 lat (NFZ Statystyki 2024).	33
Tab. 3. Przegląd interwencji farmakoterapeutycznych wg wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia wnioskowanej populacji chorych.	38
Tab. 4. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących stosowania guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży.	44
Tab. 5. Liczba pacjentów leczonych guanfacyną w kolejnych latach analizy w zależności od wariantu, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatów Paxneury® (dane Wnioskodawcy).	46
Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	47
Tab. 7 Schemat zwiększania dawki preparatu Paxneury® (Paxneury ChPL).	49
Tab. 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	49
Tab. 9. Częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych dla produktu Paxneury®.	51
Tab. 10. Wnioskowany sposób finansowania.	53
Tab. 11. Wnioskowane wskazanie.	54
	57
Tab. 13. Wcześniejsze opinie Agencji dotyczące guanfacyny.	58
Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla guanfacyny w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży.	63
Tab. 15. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży, wraz z dokładnymi zakresami wskazań.	65
Tab. 16. Charakterystyka technologii alternatywnej - atomoksetyny.	68
Tab. 17. Status rejestracyjny atomoksetyny.	71
Tab. 18. Częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych po zastosowaniu preparatu Paxneury® u dzieci i młodzieży.	74
Tab. 19. Częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych po zastosowaniu preparatu Paxneury® u dorosłych.	76
Tab. 20. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	80
Tab. 21. Leki refundowane w Polsce we wskazaniu dotyczącym leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży (Obwieszczenie MZ).	82

Bibliografia

- AADPA 2022** Australasian ADHD Professionals Association. Australian Evidence-Based Clinical Guideline For Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). <https://adhdguideline.aadpa.com.au/> [dostęp: 26.11.2025 r.]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- APA 2013** American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C.:American Psychiatric Association; 2013.
- Arnsten 2009** Arnsten AFT. The emerging neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder: the key role of the prefrontal association cortex. *Journal of Pediatrics*. 2009;154(5):I-S43.
- AWMF 2018** Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. S3-Leitlinie Nr. 028-045. 2018. https://register.awmf.org/assets/guidelines/028-045L_S3_ADHS_2018-06-abgelaufen.pdf [dostęp: 02.12.2025 r.]
- AWMSG 2025** All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Medicine recommendations. Guanfacine (Intuniv®). <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/guanfacine-intuniv2/> [dostęp: 02.12.2025 r.]
- Ayano 2020** Ayano G, Yohannes K, Abraha M. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gen Psychiatry*. 2020;19(1):1-10.
- Ayano 2023** Ayano G, Demelash S, Gizachew Y, et al. The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of meta-analyses. *J Affect Disord*. 2023 Oct 15;339:860-866.
- Baggio 2018** Baggio S, Fructuoso A, Guimaraes M, Fois E, Golay D, Heller P, et al. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in detention settings: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2018;9:331.
- Banerjee 2007** Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica*. 2007;96(9):1269-1274.
- Barbarese 2013** Barbarese WJ, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Killian JM, Katusic SK. Mortality, ADHD, and psychosocial adversity in adults with childhood ADHD: A prospective study. *Pediatrics*. 2013 Apr;131(4):637-644. PMID: 23530170.
- Barry 2003** Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. EEG differences in children as a function of resting-state arousal level. *Clinical Neurophysiology*. 2003;114(12):2134-2140.
- Bendiksen 2014** Bendiksen B, Svensson E, Aase H, Reichborn-Kjennerud T, Friis S, Myhre AM, Zeiner P. Co-Occurrence of ODD and CD in Preschool Children With Symptoms of ADHD. *J Atten Disord*. 2017 Jul;21(9):741-752. doi: 10.1177/1087054714538655. Epub 2014 Jul 3. PMID: 24994876.
- BIA Paxneury** [redacted] Guanfacyna (Paxneury®) w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2025.
- CADDRA 2020** Canadian ADHD Resource Alliance. Canadian ADHD Practice Guidelines. 4.1 Edition. <https://www.caddra.ca/wp-content/uploads/Canadian-ADHD-Practice-Guidelines-4.1-January-6-2021.pdf> [dostęp: 26.11.2025 r.]
- CADTH 2013** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guanfacine hydrochloride. <https://www.cda-amc.ca/guanfacine-hydrochloride> [dostęp: 02.12.2025 r.]

CADTH 2025	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guanfacine hydrochloride extended-release. https://www.cda-amc.ca/guanfacine-hydrochloride-extended-release [dostęp: 02.12.2025 r.]
CADTH 2025a	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guanfacine hydrochloride extended-release. https://www.cda-amc.ca/guanfacine-hydrochloride-extended-release-0 [dostęp: 02.12.2025 r.]
Catalá-López 2012	Catalá-López F, Peiró S, Ridaó M, Sanfélix-Gimeno G, Gènova-Maleras R, Catalá MA. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. <i>BMC Psychiatry</i> . 2012;12(1):1-13.
CBH 2024	Community Behavioral Health. Clinical Guidelines: Pharmacologic Treatment of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children and Adolescents. February 2024.
CBT 2023	Centrum Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży/Poradnia Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży/Oddziały Dienne Psychiatryczne dla Dzieci i Młodzieży oraz Ośrodki Wysokospecjalistycznej Całodobowej Opieki Psychiatrycznej/Izby Przyjęć. Standardy i rekomendacje merytoryczne dla ośrodków II i III poziomu referencyjnego. Warszawa, 2023.
Chaulagain 2023	Chaulagain A, Lyhmann I, Halmøy A, Widding-Havneraas T, Nytingnes O, Bjelland I, Mykletun A. A systematic meta-review of systematic reviews on attention deficit hyperactivity disorder. <i>Eur Psychiatry</i> . 2023 Nov 17;66(1):e90. doi: 10.1192/j.eurpsy.2023.2451. PMID: 37974470; PMCID: PMC10755583.
Chhibber 2021	Chhibber A, Watanabe AH, Chaisai C, Veettil SK, Chaiyakunapruk N. Global Economic Burden of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2021 Apr;39(4):399-420. doi: 10.1007/s40273-020-00998-0. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33554324.
Chorozoglou 2015	Chorozoglou M, Smith E, Koerting J, Thompson MJ, Sayal K, Sonuga-Barke EJ. Preschool hyperactivity is associated with long-term economic burden: evidence from a longitudinal health economic analysis of costs incurred across childhood, adolescence and young adulthood. <i>J Child Psychol Psychiatry</i> . 2015 Sep;56(9):966-75. doi: 10.1111/jcpp.12437. Epub 2015 Jun 13. PMID: 26072954; PMCID: PMC4744758.
ChPL Auroxetyn	Auroxetyn. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39095/characteristic [dostęp 03.12.2025 r.]
ChPL Iporel	Iporel. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/20350/characteristic [dostęp: 02.12.2025 r.]
ChPL Paxneury	Paxneury. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/paxneury-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 03.12.2025 r.]
Ciuryło-Siek 2025	Ciuryło-Siek Aleksandra. Statystyki ADHD w Polsce: Analiza trendów epidemiologicznych 2010-2024. https://galileomedical.pl/zdrowie-psychiczne/statystyki-adhd-w-polsce/#elementor-toc_heading-anchor-1 [dostęp: 01.12.2025 r.]
Coghill 2023	Coghill D, Banaschewski T, Cortese S, Asherson P, Brandeis D, Buitelaar J, Daley D, Danckaerts M, Dittmann RW, Doepfner M, Ferrin M, Hollis C, Holtmann M, Paramala S, Sonuga-Barke E, Soutullo C, Steinhausen HC, Van der Oord S, Wong ICK, Zuddas A, Simonoff E. The management of ADHD in children and adolescents: bringing evidence to the clinic: perspective from the European ADHD Guidelines Group (EAGG). <i>Eur Child Adolesc Psychiatry</i> . 2023 Aug;32(8):1337-1361. doi: 10.1007/s00787-021-01871-x. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34677682; PMCID: PMC8532460.

- Cortese 2023** Cortese S, Coghill D, Mattingly GW, Rohde LA, Wong ICK, Faraone SV. WHO Model Lists of Essential Medicines: methylphenidate for ADHD in children and adolescents. *Lancet Psychiatry*. 2023 Oct;10(10):743-744. doi: 10.1016/S2215-0366(23)00292-4. PMID: 37739581.
- Danckaerts 2010** Danckaerts M, Sonuga-Barke EJ, Banaschewski T, Buitelaar J, Döpfner M, Hollis C, Santosh P, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Taylor E, Zuddas A, Coghill D. The quality of life of children with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Feb;19(2):83-105. doi: 10.1007/s00787-009-0046-3. Epub 2009 Jul 26. PMID: 19633992; PMCID: PMC3128746.
- Demontis 2019** Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, Baldursson G, Belliveau RA, Bybjerg-Grauholm J, Bækvad-Hansen M, Cerrato F, Chambert K, Churchhouse C, Dumont A, Eriksson N, Gandal MJ, Goldstein J, Grasby KL, Grove J, Gudmundsson O, Hansen CS, Hauberg ME, Hollegaard MV, Hougaard DM, Howrigan DP, Huang H, Maller JB, Martin AR, Martin NG, Moran JL, Pedersen MG, Pedersen CB, Poterba T, Poulsen JB, Sanchez M, Sandoval C, Satterstrom FK, Schork AJ, Sieberts SK, Song L, Stefansson H, Stevens C, Turley P, Walters GB, Williams DM, Zhou H, Neale BM, Børglum AD, Visscher PM, Posthuma D, Werge T, Andreassen OA. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for ADHD. *Nature Genetics*. 2019;51(1):63-75.
- EMA 2010** European Medicines Agency. Clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) - Scientific guideline. https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-attention-deficit-hyperactivity-disorder-adhd-scientific-guideline?utm_source=chatgpt.com [dostęp: 03.12.2025 r.]
- Epstein 2013** Epstein JN, Loren RE. Changes in the definition of ADHD in DSM-5: subtle but important. *Neuropsychiatry*. 2013;3(5):455.
- Erskine 2016** Erskine HE, Norman RE, Ferrari AJ, Chan GC, Copeland WE, Whiteford HA, Scott JG. Long-term outcomes of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016 Oct;55(10):841-850. PMID: 27663939.
- Faraone 2015** Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, Rohde LA, Sonuga-Barke EJ, Tannock R, Franke B. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Aug 6;1:15020. doi: 10.1038/nrdp.2015.20. PMID: 27189265.
- Faraone 2021** Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar J, Ramos-Quiroga JA, Rohde LA, Sonuga-Barke E, Tannock R, Franke B. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):1-23.
- Faraone 2024** Faraone SV, Bellgrove MA, Brikell I, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2024 Feb 22;10(1):11.
- Fassbender 2015** Fassbender C, Krafft CE, Schweitzer JB. Differentiating SCT and inattentive symptoms in ADHD using fMRI measures of cognitive control. *Neuroimage Clin*. 2015 May 21;8:390-7. doi: 10.1016/j.nicl.2015.05.007. PMID: 26106564; PMCID: PMC4474281.
- French 2024** French B, Nalbant G, Wright H, Sayal K, Daley D, Groom MJ, Cassidy S, Hall CL. The impacts associated with having ADHD: an umbrella review. *Front Psychiatry*. 2024 May 21;15:1343314. doi: 10.3389/fpsy.2024.1343314. PMID: 38840946; PMCID: PMC11151783.
- Froehlich 2009** Froehlich TE, Lanphear BP, Auinger P, Hornung R, Epstein JN, Braun J, Kahn RS. Association of tobacco and lead exposure with ADHD. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1054-e1063.
- Gałecki 2020** Gałecki P, Szulc A. *Psychiatria. Edra Urban & Partner*. Wrocław 2020.
- Gao 2025** Gao L, Yang P, Hu B, Zhang Y, Liu Z, Wang X. Comparative analysis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in China and worldwide based on the

- Global Burden of Disease study. *Front Psychiatry*. 2025 Mar 27;16:1551672. doi: 10.3389/fpsyt.2025.1551672. PMID: 40212838; PMCID: PMC11983595.
- Grzywacz 2013** Grzywacz K. Kryteria diagnostyczne ADHD wg DSM V. Opracowanie na podstawie Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition DSM V, American Psychiatric Association, Washington 2013.
- GUS 2025** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Rocznik Demograficzny 2025. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2025,3,19.html> [dostęp: 01.12.2025 r.]
- Hakkaart-van Roijen 2007** Hakkaart-van Roijen L, Zwirs BW, Bouwmans C, Tan SS, Schulpen TW, Vlasveld L, Buitelaar JK. Societal costs and quality of life of children suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Aug;16(5):316-26. doi: 10.1007/s00787-007-0603-6. Epub 2007 May 4. PMID: 17483870.
- Harpin 2005** Harpin VA. The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. *Arch Dis Child*. 2005 Feb;90 Suppl 1(Suppl 1):i2-7.
- HAS 2017** Haute Autorité de Santé (HAS). INTUNIV (guanfacine), agoniste alpha adrénergique. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2769369/fr/intuniv-guanfacine-agoniste-alpha-adrenergique [dostęp: 02.12.2025 r.]
- Hasemann 2024** Hasemann L, Weinert K, Diekmannshemke J, Schlack R, Beyer AK, Kaman A, Ravens-Sieberer U, Romanos M, Jans T, Heuschmann P, Riederer C; INTEGRATE-ADHD Study Group; Witte J. Health care costs of incident ADHD in children and adolescents in Germany - A claims data analysis within the framework of the consortium project INTEGRATE-ADHD. *J Health Monit*. 2024 Sep 18;9(3):e12303. doi: 10.25646/12303. PMID: 39411331; PMCID: PMC11459215.
- Hoogman 2017** Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, van Hulzen KJE, Medland SE, Shumskaya E, Jahanshad N, Zeeuw P de, Szekely E, Sudre G, Wolfers T, Onnink AMH, Dammers JT, van der Meer D, van 't Ent D, van der Werf YD, Thompson PM, Posthuma D, Franke B. Subcortical brain volume differences in participants with ADHD. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):310-319.
- Johnson 2025** Johnson S, Lim E, Jacoby P, Faraone SV, Su BM, Solmi M, Forrest B, Furfaro B, von Klier K, Downs J, Chen W. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder/hyperkinetic disorder of pediatric and adult populations in clinical settings: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Mol Psychiatry*. 2025 Aug 28. doi: 10.1038/s41380-025-03178-8. Epub ahead of print. PMID: 40877470.
- Kim 2020** Kim JH, Kim JY, Lee J, et al. Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *Lancet Psychiatry*. 2020 Nov;7(11):955-970.
- Le 2014** Le HH, Hodgkins P, Postma MJ, Kahle J, Sikirica V, Setyawan J, Erder MH, Doshi JA. Economic impact of childhood/adolescent ADHD in a European setting: the Netherlands as a reference case. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Jul;23(7):587-98. doi: 10.1007/s00787-013-0477-8. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24166532; PMCID: PMC4077218.
- Libutzki 2019** Libutzki B, Ludwig S, May M, Jacobsen RH, Reif A, Hartman CA. Direct medical costs of ADHD and its comorbid conditions on basis of a claims data analysis. *Eur Psychiatry*. 2019 May;58:38-44. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.019. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30802682.
- Linnet 2003** Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, Kotimaa AJ, Moilanen I, Thomsen PH, Olsen J. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2003;111(5):1164-1170.

Lionel 2011	Lionel AC, Crosbie J, Barbosa N, Goodale T, Thiruvahindrapuram B, Rickaby J, Gazzellone MJ, Ford K, Howe JL, Wintle RF, et al. (pełna lista autorów w oryginale >10) Rare copy number variation discovery and cross-disorder comparisons identify risk genes for ADHD. <i>Science Translational Medicine</i> . 2011;3(95):95ra75.
Mayo 2025	Mayo Clinic. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children. https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/adhd/symptoms-causes/syc-20350889 [dostęp: 04.12.2025 r.]
Merino 2024	Merino M, Maravilla-Herrera P, Lorenzo TM, Arance JA, Bobes J, Corrales M, Guzmán F, Morales M, Mur C. The socioeconomic burden of adult attention-deficit/hyperactivity disorder in Spain. <i>Glob Reg Health Technol Assess</i> . 2024 Apr 5;11:82-93. doi: 10.33393/grhta.2024.2697. PMID: 38601072; PMCID: PMC11005448.
Merriam-Webster 2025	Merriam-Webster.com Dictionary, Merriam-Webster, https://www.merriam-webster.com/dictionary . [dostęp: 04.12.2025 r.]
Millichap 2012	Millichap JG, Yee MM. The diet factor in ADHD. <i>Pediatrics</i> . 2012;129(2):330-337.
MPZ 2022-2026	Mapa Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026. Analizy. Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień. Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień - dzieci i młodzież. Świadczenia. https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/opieka-psychiatryczna-i-leczenie-uzaleznien/opieka-psychiatryczna-i-leczenie-uzaleznien-dzieci-i-mlodziez/ [dostęp: 01.12.2025 r.]
NCPE 2023	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Guanfacine hydrochloride (Intuniv®). https://www.ncpe.ie/guanfacine-hydrochloride-intuniv/
Neff 2021	Neff A. Exploring the Three ADHD Subtypes: What They Are and How They Differ. <i>Neurodivergent insights</i> 2021. https://neurodivergentinsights.com/adhd-vs-adhd/?srsltid=AfmBOorSn2WhgfcvUU5hfS7V6Jl9s25eOH6g0LM7hOxSKKWUYhMChDAf [dostęp: 12.09.2025 r.]
NFZ 2025	Narodowy Fundusz Zdrowia. dane o świadczeniach sprawozdanych w latach 2010-2024 z rozpoznaniem głównym wg ICD-10: F00-F99 https://ezdrowie.gov.pl/24913 [dostęp: 01.12.2025 r.]
NFZ Statystyki 2024	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Statystyki. Refundacja apteczna. https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund [dostęp: 01.12.2025 r.]
NHS 2024	National Health Service Lanarkshire. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) - Prescribing Guideline for the Treatment of ADHD in Children, Young People and Adults. https://www.rightdecisions.scot.nhs.uk/m/2xtjn15q/adhd-guidelines-update-approved-june-2024.pdf [dostęp: 26.11.2025 r.]
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. London: 2019 Sep. PMID: 29634174. https://www.nice.org.uk/guidance/ng87 [dostęp: 29.09.2025 r.]. [dostęp: 29.09.2025 r.].
Nigg 2010	Nigg J, Nikolas M, Burt SA. Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . 2010 Sep;49(9):863-73. doi: 10.1016/j.jaac.2010.01.025. Epub 2010 May 5. PMID: 20732623; PMCID: PMC2928573.
NIH 2024	National Institute of Mental Health (NIH). Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: What You Need to Know. NIH Publication No. 24-MH-8300; 2024.
NPA 2019	Netherlands Psychiatric Association. Multidisciplinary guideline ADHD. Utrecht: GGZ Standaarden; 2019. https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/adhd/introductie [dostęp: 02.12.2025 r.]

Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp: 18.05.2026 r.]
OD 2024	Otwarte dane. Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 5 znaków) dla 2024 roku. https://dane.gov.pl/pl/dataset/2557,liczba-pacjentow-z-udzielonym-w-danym-roku-swiadczy/resource/65397/table [dostęp: 01.12.2025 r.]
PBAC 2017	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document. Guanfacine. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/guanfacine-hydrochloride-psd-%20july-2017.pdf [dostęp: 02.12.2025 r.]
PBAC 2018	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document. Guanfacine. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/Guanfacine-psd-july-2018 [dostęp: 02.12.2025 r.]
Peasgood 2016	Peasgood T, Bhardwaj A, Biggs K, Brazier JE, Coghill D, Cooper CL, Daley D, De Silva C, Harpin V, Hodgkins P, Nadkarni A, Setyawon J, Sonuga-Barke EJ. The impact of ADHD on the health and well-being of ADHD children and their siblings. <i>Eur Child Adolesc Psychiatry</i> . 2016 Nov;25(11):1217-1231. doi: 10.1007/s00787-016-0841-6. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27037707; PMCID: PMC5083759.
Peasgood 2021	Peasgood T, Bhardwaj A, Brazier JE, Biggs K, Coghill D, Daley D, Cooper CL, De Silva C, Harpin V, Hodgkins P, Nadkarni A, Setyawon J, Sonuga-Barke EJS. What Is the Health and Well-Being Burden for Parents Living With a Child With ADHD in the United Kingdom? <i>J Atten Disord</i> . 2021 Dec;25(14):1962-1976. doi: 10.1177/1087054720925899. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32552265; PMCID: PMC8527548.
Polanczyk 2007	Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. <i>Am J Psychiatry</i> . 2007 Jun;164(6):942-8.
Polanczyk 2014	Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, et al. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. <i>Int J Epidemiol</i> . 2014 Apr;43(2):434-42.
Popit 2024	Popit S, Serod K, Locatelli I, Stuhec M. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): systematic review and meta-analysis. <i>Eur Psychiatry</i> . 2024 Oct 9;67(1):e68. doi: 10.1192/j.eurpsy.2024.1786. PMID: 39381949; PMCID: PMC11536208.
PTP 2024	Gondek T, Stramecki F, Cieśla M, Ziegart-Sadowska K, Foryciarz K, Głównyński P et al. Diagnostyka i postępowanie terapeutyczne u dorosłych z ADHD. Rekomendacje Sekcji Kształcenia Specjalizacyjnego Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i koalicji organizacji na rzecz osób z ADHD - 2024 r. <i>Psychiatria Spersonalizowana / Personalized Psychiatry</i> . 2024;3(3):43-73. doi:10.5114/psychs.2024.142908.
Pużyński 2017	Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J. <i>Psychiatria</i> . Edra Urban & Partner. Wrocław 2017.
Raichle 2015	Raichle, M. The Brain's Default Mode Network. <i>Annu Rev Neurosci</i> . 2015;38:433-447.
Rocco 2021	Rocco I, Corso B, Bonati M, Minicuci N. Time of onset and/or diagnosis of ADHD in European children: a systematic review. <i>BMC Psychiatry</i> . 2021 Nov 16;21(1):575. doi: 10.1186/s12888-021-03547-x. Erratum in: <i>BMC Psychiatry</i> .

	2022 Jan 21;22(1):51. doi: 10.1186/s12888-022-03703-x. PMID: 34784913; PMCID: PMC8594188.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
Rozporządzenie RM	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2025 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2026 r. Dz.U. 2025 poz. 1242, https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20250001242 [dostęp: 29.09.2025 r.].
RPL 2025	Rejestr Produktów Leczniczych (RPL). https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 02.12.2025 r.]
Sacco 2024	Sacco R, Camilleri N, Eberhardt J, Umla-Runge K, Newbury-Birch D. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of mental disorders among children and adolescents in Europe. <i>Eur Child Adolesc Psychiatry</i> . 2024 Sep;33(9):2877-2894. doi: 10.1007/s00787-022-02131-2. Epub 2022 Dec 30. PMID: 36581685; PMCID: PMC9800241.
Salari 2023	Salari N, Ghasemi H, Abdoli N, Rahmani A, Shiri MH, Hashemian AH, Akbari H, Mohammadi M. The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. <i>Ital J Pediatr</i> . 2023 Apr 20;49(1):48. doi: 10.1186/s13052-023-01456-1. PMID: 37081447; PMCID: PMC10120242.
Sayal 2018	Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. <i>Lancet Psychiatry</i> . 2018 Feb;5(2):175-186. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30167-0. Epub 2017 Oct 9. PMID: 29033005.
Shaw 2007	Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Giedd J, Rapoport JL. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 2007 Dec 4;104(49):19649-54.
Shaw 2012	Shaw M, Hodgkins P, Caci H, Young S, Kahle J, Woods AG, Arnold LE. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. <i>BMC Med</i> . 2012 Jul 26;10:99. PMID: 22830201.
Sibley 2021	Sibley MH, Arnold LE, Swanson JM, Hechtman L, Molina BSG, Hinshaw SP, Jensen PS, Roy AK, Owens EB, Mitchell JT, Howard A, Lakes KD, Greenhill LL, Hoagwood K, Wells K, Stehli A, Matherne CE, Murray DW, Pelham WE. Variable Patterns of Remission From ADHD in the Multimodal Treatment Study of ADHD Over 14 Years. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . 2022 Jan;61(1):67-79. PMID: 34116167.
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium (SMC). Guanfacine hydrochloride (Intuniv). https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/guanfacine-hydrochloride-intuniv-fullsubmission-112316/ [dostęp: 02.12.2025 r.]
Socialstyrelsen 2023	Socialstyrelsen. Diagnostik och läkemedelsbehandling vid adhd. Förekomst, trend och könsskillnader. Socialstyrelsens Artikelnummer: 2023-11-8862. Published in: November 2023. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/publikationer/diagnostik-och-lakemedelsbehandling-vid-adhd--forekomst-trend-och-konsskillnader-2023-11-8862/ [dostęp: 01.12.2025 r.]

- Song 2021** Song P, Zha M, Yang Q, Zhang Y, Li X, Rudan I. The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: a global systematic review and metaanalysis. *Journal of global health*. 2021;11.
- Thapar 2013** Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 Jan;54(1):3-16. Epub 2012 Sep 11. doi: 10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x. PMID: 22963644.
- Ulberstad 2024** Ulberstad F, Magnusson P, Savolainen J, Thorsen M, Bölte S, Vahlgren J, Filipsson R, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R. Early treatment response as predictor of long-term outcome in a clinical cohort of children with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2024. PMID: 38344137.
- Volkow 2001** Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L, Ding Y-S, Gatley SJ, et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci*. 2001;21(2):RC121. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-02-j0001-2001. PMID: 11222614.
- Wang 2017** Wang T, Liu K, Li Z, Xu Y, Liu Y, Shi W, et al. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among children and adolescents in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):1-11.
- Willcutt 2012** Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490-9.
- Young 2015** Young S, Moss D, Sedgwick O, Fridman M, Hodgkins P. A meta-analysis of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in incarcerated populations. *Psychol Med*. 2015;45(2):247-58.
- ZN 2016** Zorginstituut Nederland (ZN). GVS-advies guanfacine (Intuniv®) bij ADHD. <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2016/07/18/gvs-advies-guanfacine-intuniv-bij-adhd> [dostęp: 02.12.2025 r.]