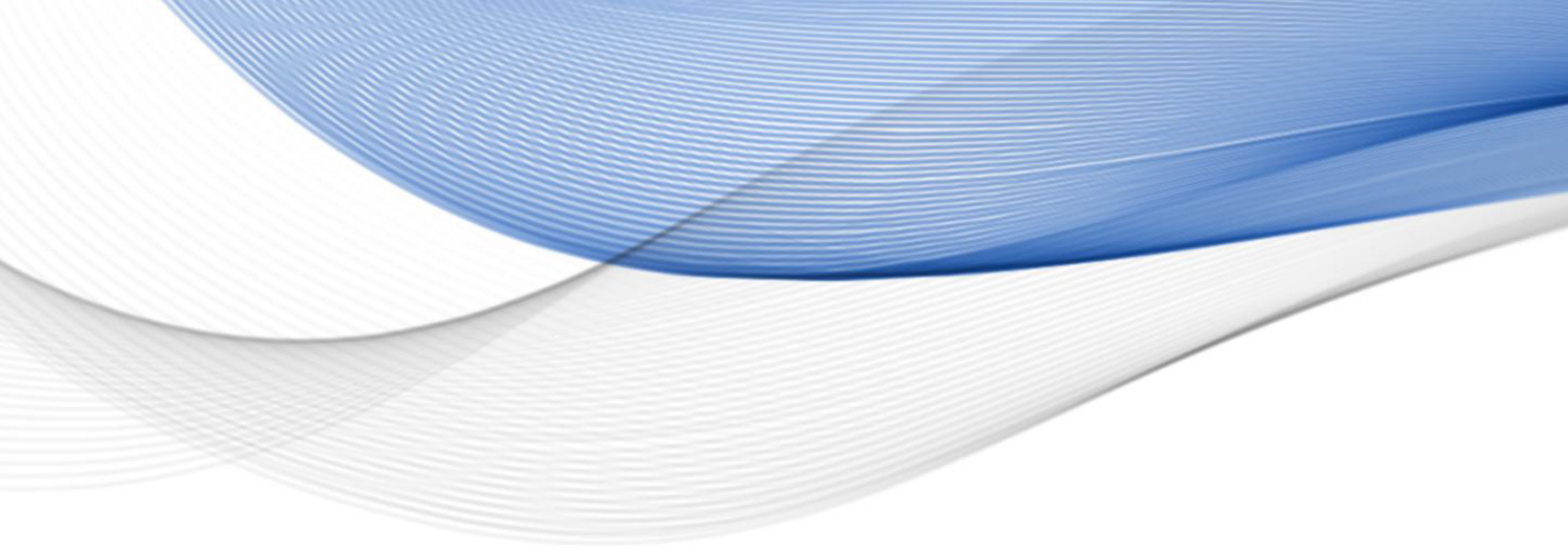




Guanfacyna (Paxneury®) w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży

Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań

Warszawa, 2026

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
1 Uwaga 1.....	3
2 Uwaga 2	4
3 Uwaga 3	5
4 Uwaga 4	9
5 Uwaga 5	16
6 Uwaga 6	18
7 Dodatkowe uwagi	20
7.1 Uwaga 1.....	20
7.2 Uwaga 2.....	24
7.3 Uwaga 3.....	27
7.4 Uwaga 4.....	34
7.5 Uwaga 5.....	34
7.6 Uwaga 6.....	34
Spis tabel	36
Spis rycin	37
Bibliografia	38

1 Uwaga 1

Uwaga do całości analiz:

Przedłożone analizy jako interwencję wnioskowaną wskazują guanfacynę w monoterapii, tymczasem wnioskowane wskazanie (oraz wskazanie rejestracyjne) tj. „Leczenie 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, w terapii dodanej do kompleksowego programu leczenia ADHD” **nie wyklucza zastosowania guanfacyny również w leczeniu skojarzonym, w tym przypadku z lekiem psychostymulującym**. Wnioskodawca odnosi się do tego aspektu w rozdziale 2.7.1. APD: „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).” Biorąc pod uwagę ww. informację wskazaną przez Wnioskodawcę, zalecenia wytycznych klinicznych oraz dołączoną do zlecenia Ministra Zdrowia opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży, należy uznać, że guanfacyna może być stosowana również w leczeniu skojarzonym.

W związku z powyższym, we wszystkich przedmiotowych analizach jako interwencję ocenianą (obok już obecnej guanfacyny w monoterapii) **należy dodatkowo uwzględnić także guanfacynę w skojarzeniu z lekiem psychostymulującym** oraz zmodyfikować wszystkie analizy w taki sposób, aby odpowiadały tak zdefiniowanej interwencji.

Odpowiedź:

Dokumenty uwzględniające jako interwencję guanfacynę w monoterapii oraz guanfacynę stosowaną w skojarzeniu z lekiem psychostymulującym załączono do analiz.

2 Uwaga 2

Aktualność analiz (§ 3 Rozporządzenia):

- a) Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.

Uzasadnienie: Wnioskodawca powołał się w analizach na Obwieszczenie MZ z dnia 17 września 2025 r. Na dzień złożenia wniosku dostępne było nowe Obwieszczenie z dn. 18.12.2025 r.

Na dzień złożenia wniosku dostępny był bardziej aktualny raport refundacyjny NFZ, obejmujący dane za styczeń-wrzesień 2025 r.¹

Odpowiedź:

Dokumenty uwzględniające aktualne obwieszczenie MZ z dnia 17 marca 2026 r. i raport refundacyjny za okres styczeń-luty 2026 r. załączono do analiz.

¹ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8859.html> [dostęp: 29.04.2026 r.]

3 Uwaga 3

W ramach analizy klinicznej (AKL) (§ 4 Rozporządzenia):

- a) Opis problemu zdrowotnego nie uwzględnia współczynnika zapadalności (zachorowalności, tj. liczby nowych przypadków w populacji w określonym przedziale czasowym) stanu klinicznego wskazanego we wniosku w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Odpowiedź:

Dokument zawierający współczynnik zapadalności stanu klinicznego wskazanego we wniosku w szczególności odnoszących się do polskiej populacji załączono do analiz (Analiza kliniczna, rozdz. 2.1).

- b) Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy o refundacji nie zawiera kryterium selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit. B Rozporządzenia).

Uzasadnienie: Nie uwzględniono jako interwencji wnioskowanej guanfacyny skojarzonej ze stymulantem

Odpowiedź:

Analizę kliniczną uwzględniającą jako interwencję guanfacynę w monoterapii oraz guanfacynę stosowaną w skojarzeniu z lekiem psychostymulującym załączono do analiz.

- c) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera oceny wiarygodności badań (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: W przedstawionym przeglądzie systematycznym badań, zastosowano nieaktualne narzędzie oceny wiarygodności RoB badań podczas gdy dostępna jest nowsza wersja (RoB2).

Odpowiedź:

Dokument zawierający ocenę wiarygodności badań przy pomocy narzędzia RoB2 załączono do analiz.

- d) Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie metodyki badań są niejasne (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit. d Rozporządzenia).

Uzasadnienie: Nie uzasadniono zastosowania kryteriów: wysokości progu 200 osób dla badań efektywności praktycznej oraz wykluczenia badań przeprowadzonych w populacji chorych z Japonii, a także przyjęcia roku 2017 jako rok odcięcia dla badań wtórnych.

Odpowiedź:

Kryteria wykluczenia obejmowały m.in.:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z Japonii,
- opracowania wtórne opublikowane przed 2017 rokiem,

- badania efektywności praktycznej przeprowadzone w populacji mniejszej niż 200 chorych z analizowanej populacji leczonych guanfacyną o przedłużonym uwalnianiu.

Z analizy wykluczono badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych z Japonii z uwagi na różnice w masie ciała, składzie ciała i metabolizmie względem populacji kaukaskiej (Wulan 2010).

W zakresie opracowań wtórnych, z uwagi na dużą liczbę dowodów, ograniczono się do opracowań najnowszych (opublikowanych w ciągu ostatnich 8 lat), uznając, że najnowsze opracowania będą pokrywać wszystkie dostępne badania pierwotne. Ostatecznie do przeglądu włączono 8 opracowań wtórnych oraz 3 raporty HTA.

W zakresie badań efektywności praktycznej poszukiwano najbardziej wiarygodnych dowodów efektywności praktycznej dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu stosowanej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w analizowanej populacji chorych. W randomizowanym badaniu klinicznym włączonym do przeglądu guanfacynę o przedłużonym uwalnianiu stosowało 114 chorych. Do analizy włączono badania efektywności praktycznej przeprowadzone w populacji co najmniej 200 chorych. Uznano, że badania o większej liczebności populacji stanowią najbardziej wiarygodne źródło danych na temat efektywności praktycznej. Do analizy włączono 2 badania oceniające efektywność praktyczną (bezpieczeństwo) guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), spełniające kryteria włączenia i wykluczenia.

- e) Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia kryterium zgodności kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: Nie uwzględniono jako interwencji wnioskowanej guanfacyny skojarzonej ze stymulantem

Odpowiedź:

Analizę kliniczną uwzględniającą jako interwencję guanfacynę w monoterapii oraz guanfacynę stosowaną w skojarzeniu z lekiem psychostymulującym załączono do analiz.

- f) Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu (§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: W przedstawionym diagramie procesu selekcji badań randomizowanych i opracowań wtórnych (ryc. 1., str. 40) nie uwzględniono etapów przeglądu dla dodatkowych doniesień naukowych pozyskanych poza głównymi bazami informacji medycznych, których przeszukanie zadeklarowano w opisie metodyki przeglądu. Nie jest jasne z jakiego źródła pochodzą „dodatkowe doniesienia” uwzględnione na diagramie.

W diagramie selekcji badań efektywności praktycznej (ryc. 23., str. 80) nie zgadzają się sumy publikacji. Ponadto, dane podane na diagramie, nie są zgodne z opisem selekcji przedstawionym powyżej diagramu (rozd. 7., str. 79).

Odpowiedź:

Dokument zawierający uzupełnione diagramy i poprawiony opis selekcji badań efektywności praktycznej załączono do analiz.

- g) Przegląd systematyczny badań nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej uwzględniającej wymienione cechy (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: W tabelarycznej charakterystyce badań Lachaine 2019 i van Stralen 2021 pominięto wymagane parametry.

Odpowiedź:

Dokument zawierający uzupełnioną charakterystykę badań Lachaine 2019 i van Stralen 2021 załączono do analiz.

- h) Charakterystyka każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej nie uwzględnia charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia).

Uzasadnienie: W tabelarycznej charakterystyce badania Hervas 2014 nie przedstawiono opisu procedur, którym zostały poddane osoby badane.

Odpowiedź:

Dokument zawierający uzupełnioną charakterystykę badania Hervas 2014 w postaci tabelarycznej załączono do analiz.

- i) Charakterystyka każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

Uzasadnienie: W charakterystyce badania Hervas 2014 błędnie opisano punkt końcowy związany ze skalą CGI-I, jednocześnie pominięto jeden z punktów końcowych związany z kwestionariuszem CGI-S.

Odpowiedź:

Dokument zawierający poprawny opis obu punktów końcowych (CGI-S i CGI-I) załączono do analiz.

- j) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej. (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: W zestawieniu wyników badania Hervas 2014 w rozdz. 5.2. dot. wyników skali CGI-S przedstawiono niepoprawne wartości. Pomyłono punkty końcowe dot. dwóch różnych skal CGI-I oraz CGI-S.

Ponadto opisy skal (w tym przypadku zmiany w tych skalach stanowią punkty końcowe) użytych do oceny skuteczności leku nie zawierają informacji dotyczącej wartości „minimalnej klinicznie istotnej różnicy” (ang. *minimal clinically important*

difference, MCID). Brak tych wartości uniemożliwia rzetelną ocenę skuteczności interwencji wnioskowanej i komparatora.

Odpowiedź:

Dokument zawierający poprawne zestawienie wyników obu punktów końcowych (CGI-S i CGI-I) oraz uzupełnione opisy skal użytych do oceny skuteczności guanfacyny załączono do analiz.

4 Uwaga 4

W ramach analizy ekonomicznej (AE):

- a) Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1, ust. 2 oraz ust. 11 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: Przedstawione przez Wnioskodawcę w ramach analizy klinicznej wyniki badań klinicznych wskazują na istotne statystycznie różnice w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych interwencji. Z tego względu technika minimalizacji kosztów, wymagająca wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych porównywanych technologii medycznych, została wybrana przez Wnioskodawcę nieprawidłowo.

Odpowiedź:

Wyniki analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z atomoksetyną, odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu - **badanie Hervas 2014** (Hervas 2014). W badaniu tym oceniano stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo u dzieci i młodzieży z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Ramię atomoksetyny zostało dołączone, aby zapewnić dane referencyjne w porównaniu z placebo.

Z uwagi na brak odnalezienia badań randomizowanych oceniających stosowanie guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w porównaniu z atomoksetyną, w ramach dodatkowych dowodów poszukiwano badań randomizowanych oceniających stosowanie guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w porównaniu z dowolnym komparatorem u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem. Odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne (Wilens 2012, van Stralen 2020), w których oceniano stosowanie guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym (metylofenidat, amfetamina) w porównaniu ze stosowaniem placebo w skojarzeniu z lekiem stymulującym, u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem. Nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie atomoksetyny w porównaniu z lekiem stymulującym (metylofenidat, amfetamina), przeprowadzonych u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem, a więc przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe.

Analiza skuteczności

Analiza skuteczności guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z atomoksetyną, w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), na podstawie badania Hervas 2014, wykazała:

- **redukcja wyniku całkowitego skali ADHD-RS-IV była istotnie statystycznie większa w grupie guanfacyny niż w grupie atomoksetyny (MD=-5,30 pkt [95%CI: -8,47; -2,13], p=0,001);**

- wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotnie statystycznie większą redukcję wyniku skali ADHD-RS-IV w grupie guanfacyny w porównaniu do obserwowanej w grupie atomoksetyny, w zakresie wyniku całkowitego, domeny „nadpobudliwość/ impulsywność” oraz domeny „nieuwaga”** (odpowiednio: MD=-5,1 pkt [95%CI: -8,15; -2,05], p<0,05; MD=-2,8 pkt [95%CI: -5,06; -0,54], p<0,05 oraz MD=-2,5 pkt [95%CI: -4,83; -0,17], p<0,05);
- w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotnie statystycznie większą redukcję wyniku całkowitego skali ADHD-RS-IV w grupie guanfacyny w porównaniu do obserwowanej w grupie atomoksetyny** (MD=-8,0 pkt [95%CI: -13,08; -2,92], p<0,05);
- odsetki chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawą w skali CGI-I (chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa”) były porównywalne w grupach guanfacyny i atomoksetyny (odpowiednio: OR=1,60 [95%CI: 0,94; 2,71], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,25], p=ns; NNT_{10/13 tyg.}=na oraz OR=1,45 [95%CI: 0,85; 2,48], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,04; 0,22], p=ns; NNT_{10/13 tyg.}=na);
 - w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem odsetki chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV były istotnie statystycznie większe w grupie guanfacyny niż w grupie atomoksetyny (odpowiednio: OR=2,51 [95%CI: 1,08; 5,86], p=0,03; RD=0,22 [95%CI: 0,02; 0,42], p=0,03; NNT_{10/13 tyg.}=5 [95%CI: 3; 41] oraz OR=2,50 [95%CI: 1,01; 6,19], p=0,05; RD=0,19 [95%CI: 0,01; 0,38], p=0,04; NNT_{10/13 tyg.}=6 [95%CI: 3; 106]);
- wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S podczas stosowania guanfacyny i atomoksetyny (MD=11,6% [95%CI: -5,02; 28,22], p=ns);
 - w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem w grupie guanfacyny odsetki chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S były istotnie statystycznie większe niż w grupie atomoksetyny (OR=3,23 [95%CI: 1,18; 8,85], p=0,02; RD=0,21 [95%CI: 0,04; 0,38], p=0,02; NNT_{10/13 tyg.}=5 [95%CI: 3; 27]);
- odsetki chorych z poprawą w skali CGI-I (chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa”) były porównywalne w grupach guanfacyny i atomoksetyny (OR=1,56 [95%CI: 0,91; 2,67], p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,02; 0,23], p=ns; NNT_{10/13 tyg.}=na);
 - w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem odsetki chorych z poprawą w skali CGI-I (chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa”) były porównywalne w grupach guanfacyny i atomoksetyny (OR=1,92 [95%CI: 0,84; 4,37], p=ns; RD=0,16 [95%CI: -0,04; 0,36], p=ns; NNT_{10/13 tyg.}=na);

- wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic podczas stosowania guanfacyny i atomoksetyny w zmianie wyników skali WFIRS-P od wartości początkowej w zakresie wyniku całkowitego oraz domen „nauka i szkoła”, „rodzina”, „umiejętności życiowe”, „samoocena dziecka”, „działalność społeczna”, „ryzykowne działania”, (odpowiednio: MD=-0,06 pkt [95%CI: -0,21; 0,08], p=ns; MD=-0,06 pkt [95%CI: -0,26; 0,15], p=ns; MD=-0,12 pkt [95%CI: -0,33; 0,09], p=ns; MD=-0,03 pkt [95%CI: -0,19; 0,13], p=ns; MD=0,03 pkt [95%CI: -0,17; 0,23], p=ns; MD=-0,12 pkt [95%CI: -0,32; 0,08], p=ns oraz MD=-0,02 pkt [95%CI: -0,12; 0,09], p=ns).

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z atomoksetyną, w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), na podstawie badania Hervas 2014, wykazała:

- zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia i ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupach guanfacyny i atomoksetyny (odpowiednio: OR=1,60 [95%CI: 0,89; 2,89], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,02; 0,21], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na; OR=1,83 [95%CI: 0,59; 5,65], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,10], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na; OR=5,00 [95%CI: 0,24; 105,32], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na);
 - stosowanie guanfacyny związane było z istotnie statystycznie większą niż stosowanie atomoksetyny liczbą zdarzeń na pacjentorok dla zdarzeń niepożądanych łącznie: IRD=2,49 [95%CI: 0,49; 4,48], p=0,0146; IRR=1,17 [95%CI: 1,03; 1,34], p=0,0148;
- w badaniu nie obserwowano zgonów;
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych o łagodnym, umiarkowanym i ciężkim nasileniu były zbliżone w grupach guanfacyny i atomoksetyny (OR=0,72 [95%CI: 0,42; 1,23], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,20; 0,05], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na; OR=1,75 [95%CI: 0,99; 3,10], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,001; 0,24], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na; OR=4,15 [95%CI: 0,86; 20,00], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,001; 0,11], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na);
- spośród poszczególnych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych w grupie guanfacyny istotnie statystycznie częściej niż w grupie atomoksetyny występowały:
 - senność (OR=3,59 [95%CI: 1,95; 6,61], p<0,0001; RD=0,26 [95%CI: 0,14; 0,38], p<0,0001; NNH_{13/16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 6]);
 - zwiększony apetyt (OR=3,18 [95%CI: 0,99; 10,17], p=0,05; RD=0,07 [95%CI: 0,004; 0,14], p=0,04; NNH_{13/16 tyg.}=14 [95%CI: 7; 281]);
 - biegunka (OR=5,29 [95%CI: 1,13; 24,71], p=0,03; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13], p=0,02; NNH_{13/16 tyg.}=14 [95%CI: 7; 80]);
- stosowanie guanfacyny związane było z istotnie statystycznie większą niż stosowanie atomoksetyny liczbą zdarzeń na pacjentorok dla:

- senności: IRD=2,02 [95%CI: 1,29; 2,75], $p<0,0001$; IRR=2,87 [95%CI: 1,92; 4,29], $p<0,0001$;
- zwiększonego apetytu: IRD=0,36 [95%CI: 0,08; 0,64], $p=0,0127$; IRR=3,67 [95%CI: 1,22; 11,05], $p=0,0209$;
- biegunki: IRD=0,43 [95%CI: 0,14; 0,71], $p=0,0031$; IRR=5,22 [95%CI: 1,52; 17,9], $p=0,0087$;
- w grupie guanfacyny obserwowano istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie atomoksetyny częstość występowania następujących spośród poszczególnych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych:
 - nudności (OR=0,51 [95%CI: 0,27; 0,99], $p=0,05$; RD=-0,11 [95%CI: -0,22; -0,004], $p=0,04$; NNH_{13/16} tyg.=na);
 - zmniejszony apetyt (OR=0,40 [95%CI: 0,20; 0,78], $p=0,008$; RD=-0,15 [95%CI: -0,25; -0,04], $p=0,006$; NNH_{13/16} tyg.=na);
 - wymioty (OR=0,29 [95%CI: 0,11; 0,76], $p=0,01$; RD=-0,11 [95%CI: -0,19; -0,03], $p=0,008$; NNH_{13/16} tyg.=na);
- w grupie guanfacyny obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie atomoksetyny liczby zdarzeń na pacjentorok dla:
 - nudności: IRD=-1,2 [95%CI: -1,76; -0,63], $p<0,0001$; IRR=0,34 [95%CI: 0,2; 0,58], $p=0,0001$;
 - zmniejszonego apetytu: IRD=-0,82 [95%CI: -1,35; -0,3], $p=0,0021$; IRR=0,44 [95%CI: 0,26; 0,75], $p=0,0026$;
 - wymiotów: IRD=-0,71 [95%CI: -1,12; -0,31], $p=0,0005$; IRR=0,27 [95%CI: 0,12; 0,59], $p=0,0010$;
- pozostałe raportowane w badaniu poszczególne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obu grupach;
- liczby zdarzeń na pacjentorok dla pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych były porównywalne w grupach guanfacyny i atomoksetyny.
- w badaniu Hervas 2014 generalnie nie obserwowano klinicznie istotnych zmian parametrów elektrokardiogramu (EKG) i QTc związanych ze stosowaniem guanfacyny. Jednakże, podczas wizyty 15 (tydzień 10/13) u chorych otrzymujących guanfacynę zaobserwowano średni spadek od wartości wyjściowych w zakresie pulsu, skurczowego ciśnienia krwi i rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej (odpowiednio -3,3 uderzeń na minutę [bpm], -2,3 mmHg i -2,2 mmHg), natomiast u chorych otrzymujących atomoksetynę - wzrost tych parametrów (odpowiednio +2,7 bpm, +1,7 mmHg i +2,6 mmHg). Żaden chory nie został wycofany z badania z powodu jakichkolwiek nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramu lub w zakresie ciśnienia krwi;
- nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku skali BPRS-C od wartości początkowej podczas stosowania guanfacyny i atomoksetyny (MD=-1,80 [95%CI: -4,10; 0,50], $p=ns$);

- w grupach guanfacyny i atomoksetyny obserwowano zbliżone odsetki chorych udzielających 1 lub więcej odpowiedzi „tak” w skali *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) w trakcie leczenia (OR=0,58 [95%CI: 0,13; 2,48], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03]; p=ns; NNH_{10/13} tyg.=na).

Wnioski z analizy klinicznej

Stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu związane jest z istotnie statystycznie większą poprawą wyniku skali ADHD-RS-IV niż stosowanie atomoksetyny, przy zbliżonych odsetkach chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S, chorych z poprawą w skali CGI-I oraz chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawą w skali CGI-I.

Pomimo wykazanej istotnie statystycznie większej poprawy wyniku skali ADHD-RS-IV dla guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną, z uwagi na porównywalne wyniki w zakresie odsetków chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S, odsetków chorych z poprawą w skali CGI-I, zmiany wyników skali WFIRS-P oraz odsetków chorych ze zdarzeniami niepożądanymi i ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, **przyjęto konserwatywnie zbliżoną skuteczność i zbliżone bezpieczeństwo guanfacyny i atomoksetyny.**

Mając na uwadze potencjalnie równą skuteczność guanfacyny i atomoksetyny, istnieją przesłanki do przeprowadzenia selektywnej analizy kosztów, tj. przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.

Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy guanfacyną a atomoksetyną, oraz ocena wyłącznie kosztów porównywanych terapii jest założeniem upraszczającym analizy.

Przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów stanowi ograniczenie, gdyż zakłada brak wyższości żadnej z porównywanej substancji. Mając na uwadze indywidualizację terapii i różne mechanizmy działania należy przyjąć, że guanfacyna i atomoksetyna charakteryzują się odmienną skutecznością i bezpieczeństwem i wybór strategii terapeutycznej u pojedynczego pacjenta może się istotnie różnić. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej i uśrednione dane, nie jest możliwe wykazanie i kwantyfikacja wyższości interwencji nad komparatorem.

- b) Analiza nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero (§ 5 ust. 4 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: W analizie nie przedstawiono cen progowych z perspektywy pacjenta pomimo uwzględnienia tej perspektywy przy przedstawianiu pozostałych wyników AE.

Odpowiedź:

Analizę ekonomiczną przedstawiającą kalkulację cen progowych z perspektywy pacjenta załączono do analiz.

- c) Analiza nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: Udziały poszczególnych wysokości dawek leku wnioskowanego zostały przyjęte w analizie na podstawie arbitralnych założeń Wnioskodawcy. Proszę o przedstawienie wyników analizy, przynajmniej w ramach dodatkowego scenariusza analizy wrażliwości, przy oszacowaniu udziałów poszczególnych wysokości dawek leku z uwzględnieniem zaleceń nt. dawkowania zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Paxneury (w tym dotyczącej faktu, iż „zalecana dawka podtrzymująca mieści się w przedziale 0,05-0,12 mg/kg m.c./dobę”).

Odpowiedź:

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Paxneury zalecana dawka podtrzymująca guanfacyny mieści się w przedziale 0,05-0,12 mg/kg m.c./dobę. Z uwagi na brak danych dotyczących masy ciała chorych z populacji docelowej niemożliwe jest precyzyjne oszacowanie udziałów poszczególnych wysokości dawek (a tym samym udziałów poszczególnych opakowań) leku w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Dawka jest dostosowywana na podstawie klinicznej oceny odpowiedzi na leczenie i tolerancji na lek. Z uwagi na brak liniowości ceny, nie jest spodziewane zastępowanie wyższej dawki leku kilkoma tabletkami o mniejszej liczbie mg substancji czynnej. Z tego względu przyjęto, że w praktyce klinicznej chory będzie przyjmował 1 tabletkę leku dziennie. Stąd, dawkowanie w scenariuszu podstawowym przyjęto na poziomie 1 tabletki danego preparatu na dobę. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (SA 1) uwzględniono dawkowanie guanfacyny zgodnie ze zdefiniowaną dawką dobową (ang. *defined daily dose*) według WHO wynoszącą 3 mg (WHO 2025). Analizę ekonomiczną przedstawiającą wyniki dla stosowania 1 tabletki dziennie (BC) i dla dawkowania guanfacyny zgodnie ze zdefiniowaną dawką dobową (SA 1) załączono do analiz.

W analizie podstawowej rozkład udziałów poszczególnych opakowań w rynku przyjęto na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] Analizę ekonomiczną przedstawiającą wyniki dla przyjętego najbardziej prawdopodobnego rozkładu udziałów poszczególnych opakowań w rynku (BC) i udziałów alternatywnych (SA 2A i SA 2B) załączono do analiz.

- d) Analiza nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: Analiza nie zawiera informacji, czy w ocenie Wnioskodawcy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Nie przedstawiono również wymaganej w takim przypadku kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii.

Odpowiedź:

Wyniki analizy klinicznej wykazały, że stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu związane jest z istotnie statystycznie większą poprawą wyniku skali ADHD-RS-IV niż stosowanie atomoksetyny, przy zbliżonych odsetkach chorych z wynikiem „norma/na granicy

normy” w skali CGI-S, chorych z poprawą w skali CGI-I oraz chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawą w skali CGI-I.

Pomimo wykazanej istotnie statystycznie większej poprawy wyniku skali ADHD-RS-IV dla guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną, z uwagi na porównywalne wyniki w zakresie odsetków chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S, odsetków chorych z poprawą w skali CGI-I, zmiany wyników skali WFIRS-P oraz odsetków chorych ze zdarzeniami niepożądanymi i ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, **przyjęto konserwatywnie zbliżoną skuteczność i zbliżone bezpieczeństwo guanfacyny i atomoksetyny.**

Mając na uwadze potencjalnie równą skuteczność guanfacyny i atomoksetyny, istnieją przesłanki do przeprowadzenia selektywnej analizy kosztów, tj. przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.

Analizę ekonomiczną zawierającą wyniki analizy progowej:

- w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero;
- w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, czyli UCZ guanfacyny, przy której koszt stosowania guanfacyny nie jest wyższy niż koszt komparatora;

załączono do analiz.

- e) Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 (**§ 5 ust. 12 Rozporządzenia**).

Uzasadnienie: Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu.

Odpowiedź:

Analizę ekonomiczną, zawierającą schemat procesu selekcji badań, wraz z liczbą doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczynami wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu, załączono do analiz.

5 Uwaga 5

W ramach analizy wpływu na budżet (AWB):

- a) Analiza nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz prognoz (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: Analiza nie zawiera przedstawienia w postaci tabelarycznej oszacowanej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. Nie zamieszczono także zestawienia tabelarycznego danych sprawozdawczych NFZ wykorzystanych do wyznaczenia liczebności populacji aktualnie leczonej refundowaną atomoksetyną.

Nie przedstawiono w postaci tabelarycznej oszacowania aktualnych rocznych wydatków ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W Tabeli 5 (str. 22) nie zamieszczono kolumn z danymi za maj 2025 r. i sierpień 2025 r.

Tabela 25 (str. 68) „Liczba pacjentów leczonych guanfacyną (poszczególne preparaty) i atomoksetyną w kolejnych latach analizy (...)” nie zawiera danych dotyczących atomoksetyny.

Odpowiedź:

Analizę wpływu na budżet uwzględniającą oszacowania aktualnych rocznych wydatków ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w postaci tabelarycznej, kolumny z danymi za maj 2025 r. i sierpień 2025 r. oraz dane dotyczące atomoksetyny w tabeli „Liczba pacjentów leczonych guanfacyną (poszczególne preparaty) i atomoksetyną w kolejnych latach analizy” załączono do analiz.

- b) Analiza nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: W oszacowaniach pominięto liczebność populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Odpowiedź:

Analizę wpływu na budżet uwzględniającą liczebność populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana załączono do analiz.

- c) Analiza nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6 ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: Wyniki analizy dla scenariuszy istniejącego i nowego przedstawiono jedynie dla subpopulacji pacjentów leczonych w scenariuszu nowym technologią wnioskowaną. Należy przedstawić wyniki analizy dla całej populacji docelowej.

Odpowiedź:

W analizie wpływu na budżet ograniczono się do oszacowania dodatkowych wydatków/oszczędności związanych z wprowadzeniem refundacji guanfacyny w docelowej populacji chorych jedynie wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy. Wydatki ponoszone na pacjentów dotychczas leczonych w tym wskazaniu nie różnicują obydwu analizowanych scenariuszy.

- d) Analiza nie zawiera oszacowań oraz prognoz dokonywanych w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: Wnioskodawca nie odniósł się do kwestii, czy przyjęty w analizie dwuletni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów), nie wskazał także prognozowanego docelowego przejęcia udziałów atomoksetyny. Proszę o przedstawienie wyników analizy, przynajmniej w ramach dodatkowego scenariusza analizy wrażliwości, przy założeniu osiągnięcia docelowej wysokości przejęcia udziałów na początku ostatniego roku analizy (tj. tak aby przez cały ostatni rok analizy przejęcie rynku przez lek wnioskowany było w prognozowanej wysokości docelowej). W przypadku braku możliwości wyznaczenia wartości docelowego przejęcia rynku, w związku z przyjętym założeniem dotyczącym równorzędności terapeutycznej porównywanych interwencji, proszę przyjąć wartość 50%.

Odpowiedź:

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED] Analizę wpływu na budżet uwzględniającą dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości załączono do analiz.

6 Uwaga 6

W ramach źródeł informacji:

- a) AE i AWB nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: Podane w AWB dane bibliograficzne dla następujących publikacji są niewystarczające do jednoznacznej identyfikacji: CBH 2024, CBT 2023.

Na podstawie podanych w AE danych bibliograficznych nie było możliwe jednoznaczne zidentyfikowanie następujących publikacji: Biederman 2016, Coughlan 2019, Greenhill 2018, Swanson 2015, Wigal 2017, Wolraich 2019.

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono referencje do podanych źródeł.

Jest	Powinno być	Pena referencja
Biederman 2016	-	Brak
CBH 2024	CBH 2026	Community Behavioral Health. Clinical Guidelines: Pharmacologic Treatment of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children and Adolescents. February 2024. - publikacja zastąpiona przez nowszą wersję: https://cbhphilly.org/wp-content/uploads/2022/10/CBH_CPG_Pharma-ADHD-Treatment_2026-02.pdf [dostęp 12.05.2026 r.]
CBT 2023	-	Centrum Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży/Poradnia Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży/Oddziały Dienne Psychiatryczne dla Dzieci i Młodzieży oraz Ośrodki Wysokospecjalistycznej Całodobowej Opieki Psychiatrycznej/Izby Przyjęć. Standardy i rekomendacje merytoryczne dla ośrodków II i III poziomu referencyjnego. Warszawa, 2023.
Coughlan 2019	Ibrahim 2018	Ibrahim K, Donyai P. What stops practitioners discussing medication breaks in children and adolescents with ADHD? Identifying barriers through theory-driven qualitative research. Atten Defic Hyperact Disord. 2018 Dec;10(4):273-283. doi: 10.1007/s12402-018-0258-9.
Greenhill 2018	ADDitude Editors 2025	Greenhill LL, Vitiello B. Medication vacation in ADHD children: Pros and cons. ADDitude Magazine. 2018. [Internet]. https://www.additudemag.com/medication-vacation-adhd-children-pros-cons/ [dostęp: 19.11.2025 r.] - zastąpione przez nowszą wersję: ADHD Medication Vacation Pros and Cons, According to ADDitude Readers. By ADDitude Editors. Updated on May 12, 2025. https://www.additudemag.com/medication-vacation-adhd-children-pros-cons/ [dostęp 12.05.2026 r.]
Swanson 2015	Ibrahim 2015	Ibrahim K, Donyai P. Drug Holidays From ADHD Medication: International Experience Over the Past Four Decades. J Atten Disord. 2015 Jul;19(7):551-68. doi: 10.1177/1087054714548035.

Jest	Powinno być	Pena referencja
Wigal 2017	Lubell 2021	Lubell J. Taking a drug holiday: Benefits and risks to children with ADHD. May 12, 202. Pediatric News. https://www.mdedge.com/pediatricnews/article/239997/mental-health/taking-drug-holiday-benefits-and-risks-children-adhd [dostęp 12.05.2026 r.]
Wolraich 2019	-	Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, Evans SW, Flinn SK, Froehlich T, Frost J, Holbrook JR, Lehmann CU, Lessin HR, Okechukwu K, Pierce KL, Winner JD, Zurhellen W; Subcommittee On Children And Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactive Disorder. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. Pediatrics. 2019 Oct;144(4):e20192528. doi: 10.1542/peds.2019-2528.

7 Dodatkowe uwagi

7.1 Uwaga 1

Dodatkowo proszę o:

- uwzględnienie w AK wyników badania NCT04085172. Badanie to jest co prawda wzmiankowane w AK, jednak na dzień złożenia wniosku, nie opublikowano jego wyników. Wyniki są też udostępnione w rejestrze EU Clinical Trials na stronie <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinicaltrials/?lang=en&EUCT=2022-502630-71-00>.

Odpowiedź:

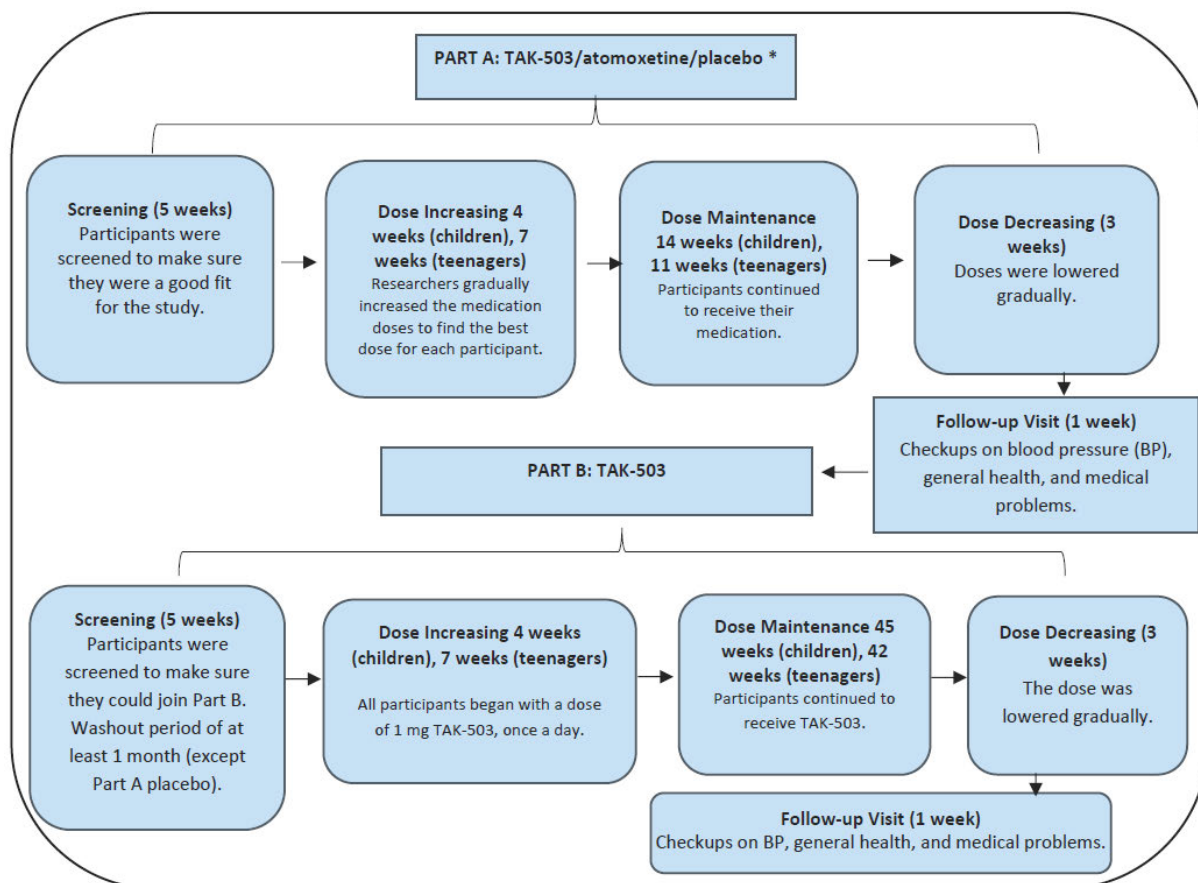
Poniżej przedstawiono opis badania NCT04085172. Badanie zostało wykluczone z przeglądu z uwagi na brak publikacji pełnotekstowej. Wyniki badania opublikowano na stronie euclinicaltrials.eu po dacie odcięcia przeszukiwania badań (20.02.2026 r., data odcięcia: 07.11.2025 r.).

Celem badania NCT04085172 było poznanie długoterminowego bezpieczeństwa stosowania GXR u dzieci i młodzieży z ADHD, u których leki stymulujące stosowane w leczeniu ADHD nie były odpowiednie, nie były tolerowane lub nie działały zgodnie z oczekiwaniami, zwłaszcza w procesach związanych z funkcjami mózgu, takich jak myślenie, uwaga i zapamiętywanie. Badanie zostało przeprowadzone w 2 częściach. W części A dzieciom i młodzieży podawano GXR, ATX lub placebo. Okres stosowania leczenia wynosił 18 tygodni (u dzieci: 4 tygodnie zwiększania dawki i 14 tygodni stosowania dawki podtrzymującej; u młodzieży: 7 tygodni zwiększania dawki i 11 tygodni stosowania dawki podtrzymującej), a po nim następował 3-tygodniowy czas stopniowego odstawiania leczenia.

Uczestnicy, którzy ukończyli część A, a następnie dołączyli do części B, otrzymywali GXR w części B. Chorzy otrzymujący aktywne leczenie przeszli okres wypłukiwania (*washout period*) trwający co najmniej 1 miesiąc. Okres stosowania leczenia w części B badania wynosił 49 tygodni (u dzieci: 4 tygodnie zwiększania dawki i 45 tygodni stosowania dawki podtrzymującej; u młodzieży: 7 tygodni zwiększania dawki i 42 tygodni stosowania dawki podtrzymującej), a po nim następował 3-tygodniowy czas stopniowego odstawiania leczenia.

Schemat badania przedstawiono na poniższym rysunku.

Ryc. 1. Schemat badania NCT04085172 (NCT04085172 results).



Kryteria włączenia do części A badania:

- wiek: od 6 do 17 lat;
- diagnoza ADHD, potwierdzona za pomocą odpowiednich testów;
- negatywny wynik testu ciążowego na początku badania u uczestniczek zdolnych do zajścia w ciążę;
- nieodpowiednie, nietolerowane lub nieskutecznie wcześniejsze leczenie lekami stymulującymi.

Kryteria włączenia do części B badania:

- negatywny wynik testu ciążowego na początku badania u uczestniczek zdolnych do zajścia w ciążę;
- ciśnienie krwi nie wyższe niż 95% osób w tym samym wieku, tej samej płci i o tym samym wzroście.

Kryteria wykluczenia:

- inne zaburzenia mózgu lub zaburzenia zdrowia psychicznego;
- uznanie przez badaczy za osoby z ryzykiem samobójstwa;
- inne schorzenia, które mogłyby wpłynąć na zdrowie lub wyniki badania.

Spośród 288 uczestników, którzy dołączyli do badania, 287 było leczonych w części A badania. 126 uczestników kontynuowało leczenie w części B, gdzie 121 uczestników otrzymywało GXR. W momencie dołączenia do badania mieli oni od 6 do 17 lat. Leczeniu poddano 168 mężczyzn i 119 kobiet.

Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby (część A) i bez zaślepienia (część B) w 29 ośrodkach w 7 krajach.

Punkty końcowe oceniane w badaniach:

- test *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) - komputerowy zestaw testów neuropsychologicznych służących do precyzyjnego pomiaru funkcji poznawczych (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- skala ADHD-RS-5;
- skala CGI-I;
- zdarzenia niepożądane.

Dawka GXR: Uczestnicy w wieku od 6 do 12 lat otrzymywali GXR w dawce od 1 do 4 mg, a uczestnicy w wieku od 13 do 17 lat - w dawce od 1 do 7 mg. Wszyscy uczestnicy rozpoczęli leczenie od dawki 1 mg, a następnie zwiększali dawkę o 1 mg co tydzień, aż do osiągnięcia dawki optymalnej.

Dawka ATX: Uczestnicy o masie ciała <70 kg na początku badania rozpoczęli leczenie od dawki 0,5 mg/kg, ze stopniowym zwiększaniem do dawki docelowej 1,2 mg/kg. Uczestnicy o masie ciała >70 kg na początku badania rozpoczęli leczenie od dawki 40 mg raz na dobę, z cotygodniowym zwiększaniem dawki do 80 mg, a następnie do 100 mg, jeśli była dobrze tolerowana. Maksymalna dawka dobową dla uczestników o masie ciała >70 kg nie przekraczała 100 mg.

Wyniki

W poniższej tabeli przedstawiono główne wyniki analizy skuteczności części A badania NCT04085172 w zakresie porównania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu z atomoksetyną.

Tab. 1. Analiza skuteczności w części A badania NCT04085172: GXR vs ATX.

Punkt końcowy	GXR (N=96)	ATX (N=95)
<i>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</i> (CANTAB) <i>Reaction Time</i> (RTI) w 18 tygodniu, zmiana (SD)/N, msec	-9,2 (17,71)/70	-5,1 (17,67)/72
<i>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</i> (CANTAB) <i>Movement Time</i> w 18 tygodniu, zmiana (SD)/N, msec	-10,6 (9,92)/70	-2,5 (9,94)/72
<i>Rapid Visual Information Processing</i> (RVP) w teście CANTAB: <i>Mean Response</i>	28,1 (24,60)/59	-21,0 (26,61)/50

Punkt końcowy	GXR (N=96)	ATX (N=95)
Latency w 18 tygodniu, zmiana (SD)/N, msec		
ADHD-RS-5 - wynik całkowity w 18 tygodniu, średnia (SD), pkt	21,4 (9,19)	21,6 (9,26)
Poprawa w skali CGI-I, n	30	31

Poniżej przedstawiono główne wyniki analizy bezpieczeństwa części A badania NCT04085172 w zakresie porównania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu z atomoksetyną. W części A badania zdarzenia niepożądane wystąpiły u 60 chorych w grupie GXR i 58 chorych w grupie ATX.

Tab. 2. Analiza bezpieczeństwa w części A badania NCT04085172: GXR vs ATX.

Punkt końcowy	GXR (N=96)	ATX (N=95)
Zdarzenia niepożądane, n	60	58
Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie, n	50	49
Zdarzenia niepożądane możliwe związane z leczeniem, n	38	37
Poszczególne zdarzenia niepożądane możliwe związane z leczeniem,* n (%)		
Senność	17 (18)	8 (8)
Zmęczenie	9 (9)	3 (3)
Ból głowy	7 (7)	6 (6)
Zawroty głowy	7 (7)	4 (4)
Zmniejszony apetyt	5 (5)	9 (9)
Bezsenność	5 (5)	1 (1)
Drażliwość	4 (4)	3 (3)
Niskie ciśnienie krwi	4 (4)	1 (1)
Efekt uspokajający	3 (3)	2 (2)
Nudności	2 (2)	9 (9)
Ból w górnej części brzucha	2 (2)	5 (5)

* uwzględniono zdarzenia występujące u co najmniej 5 uczestników.

W części B badania zdarzenia niepożądane wystąpiły u 51 chorych spośród 121 chorych włączonych do analizy. W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane możliwe związane z leczeniem w części B badania NCT04085172.

Tab. 3. Poszczególne zdarzenia niepożądane możliwie związane z leczeniem* w części B badania NCT04085172: GXR.

Punkt końcowy	GXR (N=212)
Senność	15 (12)
Zmęczenie	10 (8)
Ból głowy	5 (4)
Zawroty głowy	5 (4)
Suchość w ustach	4 (3)

* uwzględniono zdarzenia występujące u co najmniej 4 uczestników.

W obu częściach badania (część A i część B) stosowanie GXR nie powodowało żadnych istotnych zmian w zdolności dzieci i młodzieży do wykonywania zadań przypominających gry komputerowe, które sprawdzały ich zdolność skupienia uwagi i to, co potrafią zapamiętać. W badaniu stwierdzono, że GXR jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez uczestników.

7.2 Uwaga 2

Dodatkowo proszę o:

- Uwzględnienie w APD rekomendacji kanadyjskiej agencji CDC-AMC opublikowanych na stronie <https://www.cda-amc.ca/guanfacine-hydrochlorideextended-release> oraz <https://www.cda-amc.ca/guanfacine-hydrochlorideextended-release-0>. Rekomendacje są wymienione w APD, jednak posiadają status „ocena w toku”.

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych zaktualizowany o rekomendację kanadyjską.

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. 4. 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.
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 kłastrze 0N06BAAO 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)	PBAC rekomenduje wpisanie guanfacyny (Intuniv [®]) na listę

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	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).	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) u dzieci od 6 do 17 roku życia - stosowanie guanfacyny w monoterapii.	FMEC rekomenduje refundację guanfacyny w monoterapii ADHD u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, pod warunkiem spełnienia następujących warunków: u pacjenta wystąpiły nietolerowane działania niepożądane po zastosowaniu co najmniej jednego psychostymulanta na bazie amfetaminy i jednego psychostymulanta na bazie metylofenidatu, które wymagają przerwania leczenia, lub u pacjenta występują przeciwwskazania do stosowania psychostymulantów.
CADTH 2025a	Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci od 6 do 17 roku życia - stosowanie guanfacyny w terapii dodanej.	FMEC rekomenduje refundację guanfacyny w ramach terapii wspomagającej leczenie psychostymulantami w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których choroba nie reaguje optymalnie na psychostymulanty.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
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*); FMEC - *Formulary Management Expert Committee*.

7.3 Uwaga 3

Dodatkowo proszę o:

- Uwzględnienie aktualnych wytycznych klinicznych CBH z 2026 roku (https://cbhphilly.org/wp-content/uploads/2022/10/CBH_CPG_Pharma-ADHD-Treatment_2026-02.pdf). W APD opisano wytyczne z 2024 roku.

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono rekomendacje i wytyczne kliniczne z uwzględnieniem aktualnych wytycznych CBH z 2026 roku.

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 2026 r. (CBH 2026) - 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 (AADDPA 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 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

względem 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. 5. 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 nefarmakologicznych. 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 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 2026 (USA)	Wytyczne dotyczą leczenia ADHD u dzieci i młodzieży (na podstawie wytycznych AAP - <i>American Academy of Pediatrics</i> , z 2019 r.)

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	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. 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). W przypadku młodzieży ocena używania leków, alkoholu i nikotyny staje się ważniejszym elementem rozważań nad decyzjami dotyczącymi leczenia.
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: - o prowadzenie leczenia tak długo, jak jest ono potrzebne, - o wprowadzenie wakacji lekowych w celu oceny wskazań do dalszego leczenia, - o monitorowanie działań niepożądanych, zgodnie z zaleceniami dla danego leku. Zasady prowadzenia leczenia farmakologicznego (w tym możliwe skutki uboczne, konieczność przyjmowania leku zgodnie z zaleceniami, opóźnienie wystąpienia odpowiedzi terapeutycznej, czas trwania leczenia) i jego monitorowania należy omówić z dzieckiem/adolescentem oraz jego rodzicami/opiekunami i odnotować w historii choroby. 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: - o obecność wrodzonej wady serca lub stan po operacji kardiochirurgicznej; - o nagły zgon sercowy poniżej 40 r.ż. u krewnego pierwszego stopnia, o kołatanie serca, o ból stenokardialny, o objawy niewydolności krążenia; - o szmery patologiczne serca; - o nadciśnienie tętnicze; - o omdlenia, o duszność wysiłkowa. • Zalecane jest rozpoczynanie leczenia farmakologicznego dzieci/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).

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
	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. 2.
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 metylofenidatu, 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 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- / średniodziałające (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 pięciolatków jest to zastosowanie <i>off-label</i>. W przypadku braku skuteczności po sześciu tygodniach stosowania metylofenidatu w odpowiedniej dawce należy rozważyć zmianę na lisdeksamfetaminę,

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	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 lisdeksamfetaminą, 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.
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.

^a 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.

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 2026, 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. 6. 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 2026 (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.
CADRA 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.

7.4 Uwaga 4

Dodatkowo proszę o:

- Uwzględnienie najbardziej aktualnego Obwieszczenia MZ i Raportu refundacyjnego.

Odpowiedź:

Dokumenty uwzględniające aktualne obwieszczenie MZ z dnia 17 marca 2026 r. i raport refundacyjny za okres styczeń-luty 2026 r. załączono do analiz.

7.5 Uwaga 5

Dodatkowo proszę o:

- Przedstawienie w ramach dodatkowego scenariusza analizy wrażliwości wyników AE oraz AWB przy założeniu uwzględnienia leku Paxneury w wykazie D1 i wydawania bezpłatnie 100% opakowań leku. Z uwagi na wnioskowany poziom odpłatności i wysokość wnioskowanych cen zbytu netto opakowań leku, aktualnie założone w scenariuszach analizy wrażliwości dotyczących listy D1 jednocyfrowe odsetki opakowań wydawanych bezpłatnie wydają się mało prawdopodobne.

Odpowiedź:

Analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet, z uwzględnieniem dodatkowego scenariusza analizy wrażliwości przy założeniu uwzględnienia leku Paxneury w wykazie D1 i wydawania bezpłatnie 100% opakowań leku, załączono do analiz.

7.6 Uwaga 6

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów, a także aktualizację analiz w oparciu najnowsze sprawozdania NFZ.

Odpowiedź:

Dokumenty uwzględniające aktualne obwieszczenie MZ z dnia 17 marca 2026 r. i raport refundacyjny za okres styczeń-luty 2026 r. załączono do analiz.

Spis tabel

Tab. 1. Analiza skuteczności w części A badania NCT04085172: GXR vs ATX.	22
Tab. 2. Analiza bezpieczeństwa w części A badania NCT04085172: GXR vs ATX.....	23
Tab. 3. Poszczególne zdarzenia niepożądane możliwe związane z leczeniem* w części B badania NCT04085172: GXR.	24
Tab. 4. Rekomendacje refundacyjne dla guanfacyny w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży.	25
Tab. 5. Przegląd interwencji farmakoterapeutycznych wg wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia wnioskowanej populacji chorych.	28
Tab. 6. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących stosowania guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży.	33

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat badania NCT04085172 (NCT04085172 results).....	21
Ryc. 2. Schemat postępowania w leczeniu ADHD według wytycznych CBT 2023.	32

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.]
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.]
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/sites/default/files/DRR/2026/SX0755-000_Final_Rec.pdf [dostęp: 11.05.2026 r.]
CADTH 2025a	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guanfacine hydrochloride extended-release. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SX0755-001_Recommendation.pdf [dostęp: 11.05.2026 r.]
CBH 2026	https://cbhphilly.org/wp-content/uploads/2022/10/CBH_CPG_Pharmaceutical-ADHD-Treatment_2026-02.pdf [dostęp 12.05.2026 r.]
CBT 2023	Centrum Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży/Poradnia Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży/Oddziały Dienne Psychiatryczne dla Dzieci i Młodzieży oraz Ośrodki Wysokospecjalistycznej Całodobowej Opieki Psychiatrycznej/Izby Przyjęć. Standardy i rekomendacje merytoryczne dla ośrodków II i III poziomu referencyjnego. Warszawa, 2023.
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.]
NCPE 2023	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Guanfacine hydrochloride (Intuniv®). https://www.ncpe.ie/guanfacine-hydrochloride-intuniv/ [dostęp: 02.12.2025 r.]
NCT04085172 results	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502630-71-00?lang=en [dostęp 08.05.2026 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.].
NPA 2019	Netherlands Psychiatric Association. Multidisciplinary guideline ADHD. Utrecht: GGZ Standaarden; 2019. https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/adhd/introductie [dostęp: 02.12.2025 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.]
PRISMA 2020	PRISMA Flow Diagram. https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram [dostęp: 12.05.2026 r.]
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.]
Wulan 2010	Wulan SN, Westerterp KR, Plasqui G. Ethnic differences in body composition and the associated metabolic profile: a comparative study between Asians and Caucasians. Maturitas. 2010 Apr;65(4):315-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.12.012.
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.]