

Analiza Ekonomiczna

Elvanse[®] (lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci z ADHD po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 14 listopada 2018 r.

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów	6
Streszczenie	8
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	11
ANALIZA EKONOMICZNA	14
1 Cel analizy	15
2 Problem decyzyjny	15
2.1 Populacja	15
2.2 Oceniana interwencja	16
2.3 Komparator	16
2.4 Efekty zdrowotne	16
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego <i>Elvanse</i> [®] i wnioskowanie warunki objęcia refundacją	17
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	21
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	21
3.2 Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	22
3.3 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych	24
3.4 Rekomendacje zagraniczne	25
4 Metodyka analizy kosztów-użyteczności	28
4.1 Strategia analityczna	28
4.2 Technika analityczna	28
4.3 Perspektywa analizy	30
4.4 Horyzont czasowy	30
4.5 Długość cyklu modelu	30
4.6 Dyskontowanie	31
4.7 Struktura modelu ekonomicznego	31
4.8 Parametry kliniczne modelu	33
4.8.1 Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie	33
4.8.2 Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu nietolerancji	35

4.9	Użyteczności stanów zdrowia	36
4.9.1	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia	36
4.9.2	Przyjęte w modelu użyteczności stanów zdrowia.....	40
4.10	Analiza kosztów	42
4.10.1	Koszty jednostkowe (za opakowanie) leków	42
4.10.1.1	<i>Elvanse</i> [®] (lisdeksamfetamina dimezylanu).....	42
4.10.1.2	<i>Strattera</i> [®] (atomoksetyna).....	44
4.10.2	Koszty farmakoterapii ADHD	46
4.10.2.1	<i>Elvanse</i> [®] (lisdeksamfetamina dimezylanu).....	46
4.10.2.1.1	Obliczenie kosztu <i>Elvanse</i> [®] za miligram	46
4.10.2.1.2	Koszt dziennej terapii.....	47
4.10.2.2	<i>Strattera</i> [®] (atomoksetyna).....	48
4.10.2.2.1	Obliczenie kosztu <i>Strattera</i> [®] za miligram.....	48
4.10.2.2.2	Koszt dziennej terapii.....	49
4.10.3	Nieekwowe koszty bezpośrednie.....	50
5	Walidacja modelu.....	54
5.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	54
5.2	Walidacja konwergencji	56
5.3	Walidacja zewnętrzna	56
	Średnia dzienna dawka lisdeksamfetaminy.....	57
	Utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie.....	57
	Odsetek pacjentów z uzyskaną odpowiedzią na leczenie	58
	Odsetek przerwania leczenia lisdeksamfetaminą z powodu zdarzeń niepożądanych	59
6	Zestawienie parametrów modelu.....	60
6.1	Analiza podstawowa	60
6.2	Deterministyczna analiza wrażliwości (AW).....	62
6.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	64
7	Wyniki analizy ekonomicznej.....	65
7.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa)	65
7.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa)	65
7.2.1	Perspektywa płatnika publicznego (PPP).....	65
7.2.2	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	66

7.3	Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).....	67
7.4	Wyniki analizy wrażliwości	68
7.4.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	68
7.4.1.1	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	68
7.4.1.2	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	73
7.4.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	77
7.4.2.1	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	77
7.4.2.1.1	Analiza z uwzględnieniem RSS	77
7.4.2.1.2	Analiza bez uwzględnienia RSS.....	78
7.4.2.2	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	79
7.4.2.2.1	Analiza z uwzględnieniem RSS	79
7.4.2.2.2	Analiza bez uwzględnienia RSS.....	80
8	Ograniczenia analizy	82
9	Dyskusja.....	85
10	Wnioski końcowe	88
11	Załączniki.....	89
11.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	89
11.2	Obliczenie ceny za punkt świadczeń w katalogu NFZ	89
11.3	Wykresy rozrzutu (scatterplot) na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (PSA).....	92
11.4	Badanie ankietowe <i>COGNOSCO 2017</i>	94
11.5	Dane o refundacji atomoksetyny (produkt leczniczy <i>Strattera</i> ®).....	97
	Spis tabel.....	98
	Spis wykresów.....	101
	Piśmiennictwo.....	102

Wykaz skrótów

ADHD	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (z ang. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza Kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATX	Atomoksetyna
AW	Analiza wrażliwości
bd.	Brak danych
CGI-I	Skala oceny odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Clinical Global Impression – Improvement Scale</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
DDD	Dzienna dawka leku (z ang. <i>Daily Drug Dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
LCI	Dolna granica przedziału ufności (z ang. <i>Lower Confidence Interval</i>)
LDX	Lisdeksamfetamina dimezylanu
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PPP	Perspektywa płatnika
PPP+P	Perspektywa płatnika i świadczeniobiorcy
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)

RSS	Instrument podziału ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
UCI	Górna granica przedziału ufności (z ang. <i>Upper Confidence Interval</i>)
WTP	Gotowość do zapłaty (z ang. <i>Willingness to pay</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego *Elvanse*[®] (lisdeksamfetamina dimezylanu) w kompleksowym programie leczenia zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.

Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- *Elvanse*[®] – kapsułki, 30 kaps. a 30 mg (kod EAN: 5060147021318),
- *Elvanse*[®] – kapsułki, 30 kaps. a 50 mg (kod EAN: 5060147021325),
- *Elvanse*[®] – kapsułki, 30 kaps. a 70 mg (kod EAN: 5060147021332),

w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, stanowiącego załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 26/10/2018).

Raport został wykonany na zlecenie Shire Polska Sp. z o.o.

Metodyka

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) oraz analizy klinicznej, w ramach której porów-

nano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu oraz technologii opcjonalnej – atomoksetyny.

W analizie ekonomicznej wykorzystano model globalny wnioskodawcy, z dostosowaniem do warunków polskich poprzez wprowadzenie oszacowań własnych danych dla następujących parametrów:

- koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- użyteczności (uwzględniono wyniki własnego przeglądu systematycznego użyteczności),
- skuteczność i bezpieczeństwo (uwzględniono wyniki analizy klinicznej).

Przeprowadzono analizę w formie analizy użyteczności kosztów, w której oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-adjusted Life Years*) w sytuacji zastąpienia komparatora przez ocenianą interwencję (*Elvanse*[®]). Efekty zdrowotne modelowano w oparciu o punkt końcowy związany ze skutecznością kliniczną: uzyskanie odpowiedzi na leczenie, które definiuje się jako wynik 1 (bardzo duża poprawa) lub 2 (duża poprawa) według skali CGI-I (ang. *Clinical Global Impression – Improvement*) uzyskany w dziewiątym tygodniu leczenia.

Wykorzystany model ma strukturę drzewa decyzyjnego, w którym uwzględniono najważniejsze zdarzenia kliniczne i decyzje terapeutyczne podejmowane w trakcie leczenia.

Przyjęty roczny horyzont czasowy pozwala na oszacowanie efektów leczenia, a jednocześnie nie wymaga ekstrapolacji wyników badań klinicznych, ograniczając w ten sposób niepewność strukturalną modelu. W analizie wrażliwości testowano model przy założeniu dłuższego horyzontu czasowego, trwającego do 5 lat.

W związku z przyjętym rocznym horyzontem czasowym, w modelu nie uwzględniono dyskontowania kosztów ani efektów zdrowotnych.

Oszacowania kosztów przeprowadzono z dwóch perspektyw:

- perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorców (PPP+P),
- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie warunków realizacji świadczeń opieki zdrowotnej, informacje DGL NFZ o liczbie i wartości zrefundowanych opakowań leków oraz aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych.

W zależności od otrzymania odpowiedzi na leczenie, pacjenci w modelu mają przypisane różne wartości użyteczności, które określono w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny.

Przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości, pozwalającą ocenić stabilność wyników analizy ekonomicznej,

- deterministyczną analizę wrażliwości, w której parametrom modelu przyporządkowano zakresy zmienności oraz testowano alternatywne założenia i zestawy danych,
- probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA), w której parametrom modelu przyporządkowano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa.

Przeprowadzono ponadto analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego *Elvanse*[®], dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 953 zł/QALY).

Obliczenia w analizie ekonomicznej przeprowadzono w wariacie uwzględniającym wnioskowany instrument podziału ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*) oraz w wariacie bez RSS.

Niniejszą analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego,
- Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

Wyniki

Analiza podstawowa

Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla lisdeksamfetaminy dimezylanu w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu *Elvanse*[®] wynosi [REDACTED]

Wartość ICUR w wariacie bez uwzględnienia RSS wynosi 447 513 zł/QALY.

Zastosowanie lisdeksamfetaminy zamiast atomoksetyny prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w wysokości 0,015 QALY.

Ceny zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu *Elvanse*[®], przy których koszt uzyskania QALY jest równy progowi opłacalności (139 953 zł) wynoszą: [redacted]

Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla lisdeksamfetaminy w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu *Elvanse*[®] wynosi [redacted]

Wartość ICUR w wariacie bez uwzględnienia RSS wynosi 438 594 zł/QALY.

Ceny zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu *Elvanse*[®], przy których koszt uzyskania QALY jest równy progowi opłacalności (139 953 zł) wynoszą: [redacted]

Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości – zarówno deterministycznej, jak i probabilistycznej – wykazały stabilność wniosków z analizy ekonomicznej.

Największy wpływ na wyniki analizy miało założenie innych użyteczności dla grupy pacjentów bez odpowiedzi na leczenie. Zdecydowana większość testowanych wariantów jednoramiennej analizy wrażliwości miała niewielki wpływ na

ostateczny wynik modelu, co potwierdza poprawne oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych, a także wewnętrzną spójność modelu farmaeconomicznego.

W probabilistycznej analizie wrażliwości, prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lisdeksamfetaminy względem atomoksetyny, przy gotowości do zapłaty na QALY na poziomie progowej opłacalności (ok. 140 tys. zł), wyniosło [redacted]

Wnioski końcowe

[redacted]

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	
1) analizę podstawową;	Rozdział 7.2, str. 65.
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 7.4, str. 68.
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 3, str. 21.
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 7.2, str. 65.
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 7.2, str. 65.
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 7.2, str. 65.
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 7.2, str. 65.
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy (oszacowano koszt za 1 QALY).
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 7.3, str. 67.
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 6.1, str. 60.
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 4, str. 28.
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	Model (skoroszyt kalkulacyjny) stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego <i>Elvanse</i> [®] .
3. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	Nie dotyczy (badanie randomizowane <i>Dittmann 2013</i> wykazało wyższość lisdeksamfetaminy względem aktualnie refundowanej technologii, atomoksetyny).
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której	Nie dotyczy (badanie randomizowane <i>Dittmann 2013</i> wykaza-

Kryterium	Miejsce w dokumencie
mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Ło wyższość lisdeksamfetaminy względem aktualnie refundowanej technologii, atomoksetyny).
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 7.2, str. 65
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdział 7.2, str. 65.
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	Nie dotyczy (badanie randomizowane <i>Dittmann 2013</i> wykazało wyższość lisdeksamfetaminy względem aktualnie refundowanej technologii, atomoksetyny).
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	j.w.
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych 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, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	j.w.
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	j.w.
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 4.6, str. 31.
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Rozdział 4.9.1, str. 36.
9. Analiza wrażliwości zawiera:	
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 6.2, str. 62.
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 6.2, str. 62.
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 7.4, str. 68.
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 7.2.1, str. 65.
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków	Rozdział 7.2.2, str. 66.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
ków publicznych i świadczeniobiorcy.	
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 4.4, str. 30.
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 3, str. 21. Rozdział 4.9.1, str. 36.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny efektywności kosztów produktu leczniczego *Elvanse*[®] (lisdexamfetamina dimezylanu) stosowanego w kompleksowym programie leczenia zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- *Elvanse*[®] – kapsułki, 30 kaps. a 30 mg (kod EAN: 5060147021318),
- *Elvanse*[®] – kapsułki, 30 kaps. a 50 mg (kod EAN: 5060147021325),
- *Elvanse*[®] – kapsułki, 30 kaps. a 70 mg (kod EAN: 5060147021332),

w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, stanowiącego załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (*MZ 26/10/2018*).

2 Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny analizy został zdefiniowany w ramach wykonanej analizy problemu decyzyjnego (*APD Elvanse*[®] 2018) według schematu PICO:

- populacja docelowa (P),
- wnioskowana interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej (*AKL Elvanse*[®] 2018) kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego *Elvanse*[®] ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową, zgodną z wnioskiem o objęcie refundacją produktu *Elvanse*[®] ze środków publicznych oraz z charakterystyką produktu *Elvanse*[®], stanowią dzieci w wieku powyżej 6 lat z rozpoznaniem zespołu nadpobudliwości psychoruchowej i deficytem uwagi (ADHD), u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych (*ChPL Elvanse* 2018).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy *Elvanse*[®] (lisdeksamfetamina dimezylanu). Szczegółowy opis wnioskowanej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Elvanse*[®] 2018).

2.3 Komparator

Jako komparator (technologia opcjonalna) dla lisdeksamfetaminy w analizie kosztów-użyteczności przyjęto atomoksetynę (produkt leczniczy *Strattera*[®]) – lek aktualnie finansowany ze środków publicznych w zakresie wskazań refundacyjnych: „nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette’a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 roku życia oraz u młodzieży”. Wybór atomoksetyny jako komparatora dla lisdeksamfetaminy jest uzasadniony faktem, że wnioskowane wskazanie dla produktu *Elvanse*[®] zawiera się we wskazaniu refundacyjnym dla produktu *Strattera*[®]. Komparator uwzględniony w analizie ekonomicznej został również uwzględniony w analizie klinicznej, poprzedzającej wykonanie niniejszej analizy ekonomicznej (*AKL Elvanse*[®] 2018).

Szczegółowy opis wyboru komparatora został przedstawiony w analizie problemu decyzyjnego (*APD Elvanse*[®] 2018).

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- uzyskanie odpowiedzi na leczenie,
- bezpieczeństwo terapii (ryzyko przerwania leczenia z powodu nietolerancji).

Dane dotyczące efektywności klinicznej pochodziły z randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania III fazy *Dittmann 2013*, jedyne odnalezione w przeglądzie systematycznym (*AKL Elvanse*[®] 2018) badania *head-to-head* porównującego lisdeksamfetaminę z atomoksetyną w populacji dzieci z ADHD. Działanie *Elvanse*[®] oceniano w 9-tygodniowym badaniu z randomizacją i grupą kontrolną, obejmującym 267 dzieci w wieku powyżej 6 lat, spełniających kryteria ADHD wg DSM-IV. Pacjentów losowo przydzielono w stosunku 1:1 do grupy leczonej *Elvanse*[®] raz na dobę w zoptymalizowanej dawce 30 mg, 50 mg lub 70 mg lub otrzymującej atomoksetynę w dawce maksymalnej 100 mg, dostoso-

wanej do masy ciała. W 4-tygodniowym okresie optymalizacji dawkowania, na podstawie oceny klinicznej ustalano indywidualną najkorzystniejszą dawkę zapewniającą minimum działań niepożądanych. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako wynik w skali CGI-I równy 1 (bardzo znaczna poprawa) lub 2 (znaczna poprawa) podczas którejkolwiek wizyty w okresie podwójnie ślepej próby.

Na podstawie parametrów efektywności klinicznej zaczerpniętych z AKL oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczano – dla każdej z ocenianych interwencji – efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (AOTMiT 2016).

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego *Elvanse*[®] i wnioskowanie warunków objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy *Elvanse*[®] nie podlega refundacji ze środków publicznych (MZ 26/10/2018).

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego *Elvanse*[®] ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę.

A large section of the document is completely redacted with black bars, obscuring several lines of text.

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – *Elvanse*[®].

The table content is almost entirely redacted with black bars, leaving only a few small, isolated fragments of text visible.

Tabela 2 podsumowuje wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego *Elvanse*[®] wraz z kalkulacją cen urzędowych (cena, grupa limitowa, poziom odpłatności).

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego *Elvanse*[®] (lisdeksamfetamina dimezylanu).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe produktu leczniczego <i>Elvanse</i> [®]		
	Lisdeksamfetamina dimezylanu	Lisdeksamfetamina dimezylanu	Lisdeksamfetamina dimezylanu
Substancja czynna	Lisdeksamfetamina dimezylanu	Lisdeksamfetamina dimezylanu	Lisdeksamfetamina dimezylanu
Dawka	30 mg	50 mg	70 mg
Postać farmaceutyczna	kapsułka	kapsułka	kapsułka
Zawartość opakowania jednostkowego	30 kapsułek, kapsułka zawiera 30 mg lisdeksamfetaminy	30 kapsułek, kapsułka zawiera 50 mg lisdeksamfetaminy	30 kapsułek, kapsułka zawiera 70 mg lisdeksamfetaminy
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę	w ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę	w ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę
Cena zbytu netto ¹⁾	■	■	■
Urzędowa cena zbytu ²⁾	■	■	■
Cena hurtowa ³⁾	■	■	■
Grupa limitowa ⁴⁾	■		
Podstawa limitu	■	■	■
DDD ⁵⁾	30 mg	30 mg	30 mg
Liczba DDD w opakowaniu	30	50	70
Cena hurtowa / DDD	■	■	■
Wysokość limitu finansowania	■	■	■
Poziom odpłatności	■	■	■

Elvanse[®]
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe produktu leczniczego <i>Elvanse</i> [®]		
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta) ⁵	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt dziennej terapii ⁶	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Elvanse[®]
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu w leczeniu dzieci i młodzieży z ADHD przeprowadzono w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównania wyników analizy własnej z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*:

- Medline przez PubMed,
- EmBase
- Cochrane Library.

Obie bazy przeszukiwano dnia 31 października 2018 r.

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych przeprowadzono zgodnie ze skonstruowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), zapewniającej odnalezienie analiz ekonomicznych oceniających lisdeksamfetaminę. Przyjęto, że włączone zostaną raporty oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz analizy ekonomiczne, opublikowane w postaci pełnych tekstów albo dostępne w formie doniesień konferencyjnych. Przez ocenę ekonomiczną rozumiano każdą analizę, w której koszt stosowania lisdeksamfetaminy porównano z kosztem stosowania jakiegokolwiek innej technologii medycznej, w ramach analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów. Tabela 3 przedstawia przyjęte kryteria wykluczenia analiz w ramach przeprowadzonego przeglądu.

Tabela 3. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Przyczyna wykluczenia	Opis przyczyny wykluczenia
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).
Rodzaj badania/analizy	Publikacje nieprzedstawiające metodyki ani wyników analizy ekonomicznej, tj. analizy inne niż: analizy kosztów, analizy minimalizacji kosztów, analizy koszty-efektywność, analizy koszty-użyteczność, zestawienia kosztów i wyników zdrowotnych, analizy wpływu na budżet.
Wskazanie kliniczne	Wskazanie inne niż ADHD u dzieci i młodzieży.
Interwencja/komparatory	Brak lisdeksamfetaminy dimezylanu; brak porównania lisdeksamfetaminy z inną interwencją.
Język	Inny niż angielski, francuski, włoski, niemiecki, hiszpański i polski.
Ograniczenia czasowe	Brak ograniczeń.

3.2 Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W tabelach poniżej zebrano informacje przedstawiające strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lisdeksamfetaminy we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	"ADHD" OR "attention deficit disorder with hyperactivity" OR "attention deficit hyperactivity disorder"	35 170
#2	"lisdexamfetamine" OR "Elvanse" OR "Tyvense" OR "Aduvanz" OR "Venvanse" OR "Vyvanse"	348
#3	#1 AND #2	241
#4	cost OR cost-effectiveness OR cost-utility OR economic OR qaly	1 086 355
#5	#3 AND #4	20

Data wyszukiwania: 31 października 2018 r.

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	((('adhd'/exp OR adhd OR 'attention'/exp OR attention) AND deficit AND ('disorder'/exp OR disorder) AND with AND ('hyperactivity'/exp OR hyperactivity) OR 'attention'/exp OR attention) AND deficit AND ('hyperactivity'/exp OR hyperactivity) AND ('disorder'/exp OR disorder)	32 706
#2	lisdexamfetamine OR elvanse OR tyvense OR aduvanz OR venvanse OR vyvanse	1 158
#3	#1 AND #2	609
#4	cost OR 'cost effectiveness' OR 'cost utility' OR economic OR qaly	1 056 494
#5	#3 AND #4	50

Data wyszukiwania: 31 października 2018 r.

Elvanse®
(lisdexamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library.

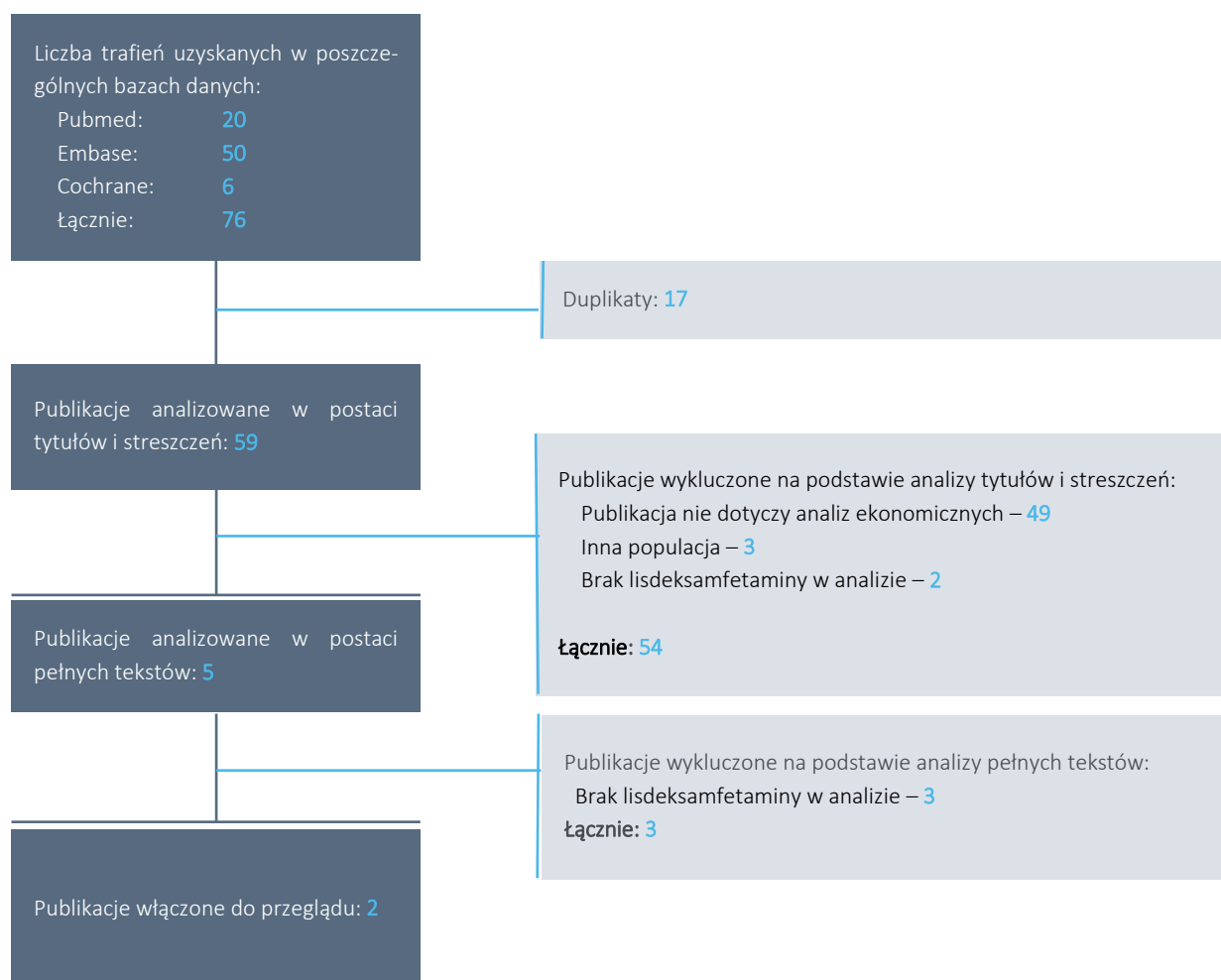
Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	"ADHD" OR "attention deficit disorder with hyperactivity" OR "attention deficit hyperactivity disorder"	4 121
#2	"lisdexamfetamine" OR "Elvanse" OR "Tyvense" OR "Aduvanz" OR "Venvanse" OR "Vyvanse"	277
#3	#1 AND #2	184
#4	"cost" OR "cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR "economic" OR "qaly"	49 284
#5	#3 AND #4	6

Data wyszukiwania: 31 października 2018 r.

3.3 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Wykres 1 przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania lisdeksamfetaminy wśród dzieci i młodzieży z ADHD.



Do przeglądu systematycznego włączono dwie publikacje (*Zimovetz 2013* i *Zimovetz 2016*), przy czym obie publikacje odnosiły się do tej samej analizy ekonomicznej, opisaney w formie abstraktu konferencyjnego (*Zimovetz 2013*), a następnie publikacji pełnotekstowej (*Zimovetz 2016*). Tabela 7 przedstawia informacje o metodyce i wynikach odnalezionej analizy ekonomicznej oceniającej lisdeksamfetaminę we wskazaniu leczenia dzieci i młodzieży z ADHD.

Tabela 7. Zestawienie podstawowych informacji o analizach ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu we wskazaniu leczenia dzieci i młodzieży z ADHD.

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
Zimovetz 2016;	Kraj: Wielka Brytania Populacja: Dzieci i młodzież w wieku 6-18 lat ze zdiagnozowanym ADHD, po niewystarczającej odpowiedzi na leczenie metylofenidatem	Uwzględniono następujące kategorie kosztów:	Skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo modelowano przy pomocy drzewa decyzyjnego z elementami modelu Markowa.	LDX Całkowity koszt: £2 352 QALY: 0,8202
Zimovetz 2013	Interwencja: Lisdeksamfetamina dimezylanu Komparator: Atomoksetyna Typ analizy: Koszty-użyteczność Horyzont czasowy: 1 rok	<ul style="list-style-type: none"> Koszty lekowe Bezpośrednie koszty nielekowe 	Dane wejściowe do modelu pochodziły z publikacji odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.	ATX Całkowity koszt: £2 332 QALY: 0,8092 Inkrementalne Koszt: £20 QALY: 0,011 ICUR: £ 1802

Odnaleziona analiza wskazuje na kosztową efektywność lisdeksamfetaminy dimezylanu względem atomoksetyny. Efekty zdrowotne w postaci QALY oceniono na 0,011 (inkrementalne względem atomoksetyny). Dla porównania, w niniejszej analizie efekt zdrowotny netto LFX wyniósł 0,015 w analogicznym horyzoncie czasowym, zatem był zbliżony do uzyskanego w badaniu *Zimovetz 2016*.

3.4 Rekomendacje zagraniczne

Uzupełniając systematyczne wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania lisdeksamfetaminy w leczeniu dzieci i młodzieży z ADHD. Poddano przeszukiwaniu następujące portale internetowe agencji oceny technologii medycznych:

- Scottish Medicines Consortium (SMC),
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
- Haute Autorité de Santé (HAS),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC),
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

W poniższej Tabeli 8. zaprezentowano wyniki analiz ekonomicznych opublikowanych na stronach zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Zestawienie podstawowych informacji o analizach ekonomicznych opublikowanych na stronach zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, oceniających opłacalność stosowania lisdeksamfetaminy w populacji dzieci i młodzieży z ADHD.

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
AWMSG 2013	<p>Kraj: Walia</p> <p>Forma publikacji: pełen tekst oceny raportu HTA, złożonego w ramach wniosku o objęcie refundacją</p> <p>Wskazanie: leczenie dzieci i młodzież w wieku >6 lat, po niepowodzeniu leczeniem metylofenidatem</p> <p>Interwencja: Lisdeksamfetamina dimezylanu (produkt leczniczy <i>Elvanse</i>[®]; wnioskodawca Shire)</p> <p>Komparator: Atomoksetyna</p> <p>Typ analizy: analiza koszty-użyteczność</p> <p>Horyzont czasowy: 1 rok</p> <p>Modelowanie: model drzewa decyzyjnego z dwoma punktami decyzyjnymi, w 14 oraz 28 dniu modelu, w pierwszym następował podział pacjentów ze względu na tolerancję leczenia, a w drugim ze względu na otrzymanie odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Perspektywa ekonomiczna: NHS (National Health Service)</p> <p>Dyskontowanie: brak</p>	<p>Uwzględnione kategorie kosztów: leki;</p> <p>monitorowanie przebiegu choroby; koszty nielekowe.</p>	<p>Za źródło danych o skuteczności służyło badanie RCT <i>head-to-head</i> o identyfikatorze SDP489-317, w którym porównywano skuteczność lisdeksamfetaminy z atomoksetyną.</p> <p>Oszacowania użyteczności stanów zdrowia pochodziły z przeprowadzonego przeglądu literatury i wynosiły 0,837 dla pacjentów, którzy otrzymali odpowiedź na leczenie oraz 0,773 dla tych, którzy takowej nie otrzymali.</p>	<p>LDX:</p> <p>Całkowity koszt: £2 069</p> <p>QALY: 0,8179</p> <p>Atomoksetyna:</p> <p>Całkowity koszt: £2 014</p> <p>QALY: 0,8075</p> <p>Inkrementalne koszty: £55</p> <p>Inkrementalne QALY: 0,0104</p> <p>ICER: £5 276/QALY</p> <p>LDX jest kosztowo-efektywną opcją leczniczą w stosunku do atomoksetyny.</p>

Elvanse[®]
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
SMC 2013	<p>Kraj: Szkocja</p> <p>Forma publikacji: pełen tekst oceny raportu HTA, złożonego w ramach wniosku o objęcie refundacją</p> <p>Wskazanie: leczenie dzieci i młodzieży w wieku >6 lat, po niepowodzeniu leczeniem metylofenidatem</p> <p>Interwencja: Lisdeksamfetamina dimezylanu (produkt leczniczy <i>Elvanse</i>®; wnioskodawca Shire)</p> <p>Komparator: Atomoksetyna</p> <p>Typ analizy: analiza koszty-użyteczność</p> <p>Horyzont czasowy: 1 rok</p> <p>Modelowanie: model Markowa z cyklem 28 dniowym. W pierwszym cyklu modelu następuje podział pacjentów ze względu na tolerancję i odpowiedź</p> <p>Perspektywa ekonomiczna: NHS (National Health Service)</p> <p>Dyskontowanie: brak</p>	<p>Uwzględnione kategorie kosztów: leki; monitorowanie przebiegu choroby; koszty nie ekowe.</p>	<p>Za źródło danych o skuteczności służyło badanie RCT head-to-head o identyfikatorze SDP489-317, w którym porównywano skuteczność lisdeksamfetaminy z atomoksetyną.</p> <p>Dane związane z użytecznościami stanów zdrowia pochodziły z przeprowadzonego przeglądu literatury.</p>	<p>Inkrementalne koszty: £72</p> <p>Inkrementalne QALY: 0,0104</p> <p>ICER: £6 969/QALY</p>

Odnalezione publikacje potwierdzają wyniki otrzymane w analizie. W niniejszej analizie efekt netto, wynikający z zastąpienia atomoksetyny lisdeksamfetaminą wyniósł 0,015. Jest to wynik bliski inkrementalnemu efektowi LDX otrzymanemu w *AWMSG 2013* oraz *SMC 2013*, tj. 0,010. W obu publikacjach wykorzystano analogiczny model co w obecnej analizie, różnice w wynikach zdrowotnych są następstwem użycia innych parametrów (w szczególności: źródła oszacowań użyteczności), które zaktualizowano i dostosowano do warunków polskich.

4 Metodyka analizy kosztów-użyteczności

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (produkt leczniczy *Elvanse*[®], lisdeskamfetamina dimezylanu; *APD Elvanse*[®] 2018),
- analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania lisdeskamfetaminy oraz technologii opcjonalnej – atomoksetyny (*AKL Elvanse*[®] 2018).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego wnioskodawcy, przygotowanego przez firmę RTI-HS pierwotnie dla warunków brytyjskich. W modelu możliwe jest wprowadzenie danych specyficznych dla dowolnego kraju lub płatnika za świadczenia opieki medycznej.

Autorzy niniejszej analizy zaadaptowali model do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dla następujących parametrów:

- Koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- Użyteczności (uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej),
- Skuteczność i bezpieczeństwo (uwzględniono wyniki analizy klinicznej).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa

zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (lisdeksamfetamina dimezylanu) oraz technologii opcjonalnej, z wyszczególnieniem oszacowania:

- kosztów stosowania każdej z technologii,
- wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Analiza kliniczna (AKL *Elvanse*[®] 2018) wykazała istotne statystycznie różnice w efektywności pomiędzy lisdeksamfetaminą a atomoksetyną, dlatego analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego *Elvanse*[®], dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progami kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 139 953 zł (*GUS 31/10/2018*).

W związku z wykazaniem wyższości ocenianej interwencji nad refundowanym komparatorem w ramach badania RCT (*Dittmann 2013*), nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 02/04/2012*).

4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) (PPP);
- perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) i świadczeniobiorców (PPP+P).

Nie przeprowadzono analizy z perspektywy społecznej, gdyż populacja docelowa analizy obejmuje pacjentów w wieku przedprodukcyjnym (6-17 lat).

4.4 Horyzont czasowy

W wykorzystanym modelu ekonomicznym lisdeksamfetaminy przyjęto 1-letni horyzont czasowy. Takie założenie związane jest z brakiem danych długookresowych dotyczących utrzymywania się efektów leczenia, zmian terapii czy występowania zdarzeń niepożądanych. Na problem ten zwracano uwagę również w innych analizach ekonomicznych dotyczących farmakoterapii ADHD (np. King 2013). Przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego wymagałoby ekstrapolacji dostępnych danych, co skutkowałoby znacznym obniżeniem wiarygodności otrzymanych wyników. Za uwzględnieniem jednorocznego horyzontu czasowego przemawia również fakt, że leczenie farmakologiczne ADHD jest ściśle powiązane z cyklem roku szkolnego i nie musi mieć charakteru ciągłego. Leczenie (zwłaszcza lekami psychostymulującymi) jest często odstawiane na okres wakacyjny, po którym następuje ocena skuteczności i decyzja o ewentualnej kontynuacji leczenia.

Wobec powyższego, w modelu dostosowanym do warunków polskich również przyjęto 1-letni horyzont. Wpływ założenia dotyczącego długości horyzontu czasowego przetestowano w ramach analizy wrażliwości, w której zawarto wariant z 5-letnim horyzontem.

4.5 Długość cyklu modelu

Długość cyklu modelu przyjęto na poziomie 4 tygodni (28 dni), odpowiadającemu czasowi trwania okresu doboru dawki w badaniu randomizowanym Dittmann 2013, stanowiącym główne źródło danych klinicznych w modelu. Tę samą długość cyklu przyjęto również w innych analizach wnioskodawców dotyczących farmakoterapii ADHD.

4.6 Dyskontowanie

W analizie podstawowej, w związku z przyjętym 1-rocznym horyzontem czasowym modelu, nie uwzględniono efektów dyskontowania ani dla kosztów, ani dla efektów zdrowotnych. Jedynie w wariacie analizie, w którym testowano 5-letni horyzont czasowy, przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (AOTMiT 2016), tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

4.7 Struktura modelu ekonomicznego

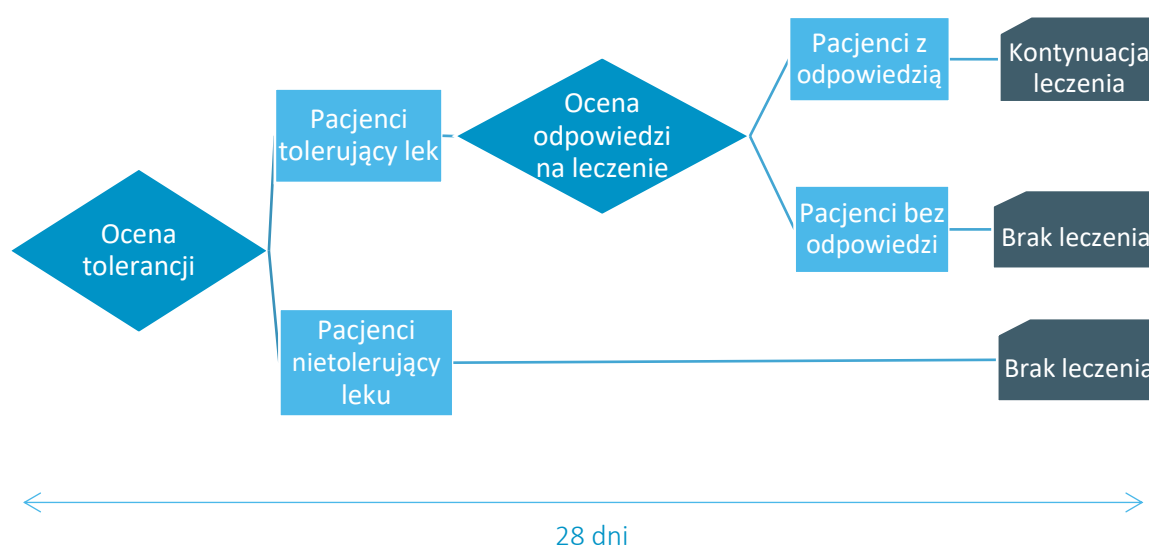
Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w skoroszybie kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Wykorzystany model ma strukturę drzewa decyzyjnego, w którym wyróżniono dwie zasadnicze fazy leczenia farmakologicznego ADHD:

- okres dostosowania dawki, obejmujący pierwsze cztery tygodnie leczenia,
- okres leczenia podtrzymującego, obejmujący pozostałą część roku (48 tygodni).

Strukturę modelu w 4-tygodniowej fazie dostosowania dawki przedstawia Wykres 2.

Wykres 2. Struktura okresu doboru dawki w modelu.



Po trwającym 28 dni (jeden cykl modelu) okresie doboru dawki i następującej po tym ocenie odpowiedzi klinicznej, pacjenci są dzieleni na trzy grupy:

- pacjentów, u których proces dostosowania dawki przebieg pomyślnie i którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, zakwalifikowano do grupy „Pacjenci z odpowiedzią”,
- pacjentów, którzy pomimo dostosowania dawki nie uzyskali odpowiedzi na leczenie – do grupy „Pacjenci bez odpowiedzi”,
- zaś pacjentów, którzy nie tolerowali podanego im leku przydzielono do grupy „Pacjenci nietolerujący leku”.

W modelu założono, że pacjenci wycofują się z leczenia z powodu nietolerancji średnio w połowie okresu doboru dawki, tj. po 14 dniach. Następnie, łącznie po 28 dniach, następuje podział ze względu na wystąpienie odpowiedzi u pacjentów, po którym do końca horyzontu czasowego modelu (kolejne 12 cykli 4-tygodniowych, łącznie 1 rok) pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie kontynuują farmakoterapię tym samym lekiem, natomiast pozostali pacjenci z racji niepowodzenia leczenia pierwszą (metylofenidat) i drugą (atomoksetyna/lisdeksamfetamina) linią nie otrzymują już żadnego leczenia farmakologicznego (przy czym mogą kontynuować inne formy kompleksowego leczenia, np. psychoterapię). Założenie braku kolejnej linii aktywnego leczenia farmakologicznego po niepowodzeniu terapii porównywanymi interwencjami (LDX / ATX) jest uzasadnione ograniczoną dostępnością do leczenia trzeciej linii w Polsce – inne leki wskazane do stosowania w ww. wskazaniu (guanfacyna, deksamfetamina) nie są refundowane w ramach wykazu leków refundowanych.

Przebieg leczenia lisdeksamfetaminą oraz atomoksetyną modelowano w ten sam, przedstawiony powyżej sposób. Różnice w efektywności klinicznej między porównywanymi interwencjami uwzględniono w odsetku pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie oraz w odsetku pacjentów, którzy przerywają terapię danym lekiem.

Struktura modelu jest zgodna z innymi modelami dotyczącymi farmakoterapii ADHD, załączonymi do wniosków o refundację lisdeksamfetaminy w innych krajach (*SMC 2013* [Szkocja], *AWMSG 2013* [Walia]).

W każdym 4-tygodniowym cyklu modelu naliczane są uśrednione koszty zależne od fazy leczenia oraz statusu odpowiedzi na leczenie. W pierwszym cyklu, związanym z okresem doboru dawki i oceną odpowiedzi na leczenie, założono, że pacjentom będą naliczane koszty i użyteczności odpowiadające średnim zsumowanym kosztom z obu stanów.

W badaniu randomizowanym *SPD489-317* (główna publikacja *Dittmann 2013*), stanowiącym podstawowe źródło danych klinicznych w wykorzystanym modelu, wykazano porównywalny profil bezpieczeństwa lisdeksamfetaminy i atomoksetyny. Częstość zdarzeń niepożądanych była zbliżona w obu grupach: 72% w ramieniu LDX (n = 92 epizody u 128 pacjentów) vs 71% w ramieniu ATX (95 epizodów u 134 leczonych). Z tego powodu w modelu nie uwzględniono wystąpienia zdarzeń niepożądanych, gdyż nie różnicowałyby one w istotny sposób kosztów terapii lisdeksamfetaminą i komparatorem.

Efekty zdrowotne porównywanych interwencji w modelu wyrażono w latach życia skorygowanych o jakość. W tym celu użyteczności stanów zdrowotnych określono w oparciu o systematyczny przegląd literatury (rozdział 4.9, str. 36), a skuteczność kliniczną poszczególnych interwencji wyznaczono na podstawie wyników badania *Dittmann 2013*, jedyne badania z randomizacją porównującego *head-to-head* lisdeksamfetaminę z atomoksetyną (*AKL Elvanse® 2018*).

W analizie podstawowej założono, że początkowy efekt leczenia osiągnęty w pierwszym cyklu modelu utrzymuje się przez cały 1-letni horyzont czasowy modelu. Jest to założenie spójne z dotychczasowymi modelami farmekoeconomicznymi dla ADHD oraz poparte wynikami długookresowej oceny skuteczności produktu *Elvanse®* w horyzoncie dwóch lat, opisaną w badaniu *Coghill 2017*. Szczegółowe omówienie dowodów na utrzymywanie się efektu LDX w horyzoncie analizy przedstawiono w ramach walidacji zewnętrznej (zob. Rozdział 5.3).

4.8 Parametry kliniczne modelu

Efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- uzyskanie odpowiedzi klinicznej na leczenie,
- zakończenie terapii z powodu nietolerancji leczenia,

zaczepnięte – w analizie podstawowej – z publikacji *Dittmann 2013*, jedyne badania RCT porównującego bezpośrednio lisdeksamfetaminę z atomoksetyną, włączonego do wykonanego przeglądu systematycznego (*AKL Elvanse® 2018*).

4.8.1 Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie

W publikacji *Dittmann 2013* głównym punktem końcowym była mediana czasu do uzyskania odpowiedzi, zdefiniowanej jako wynik 1 (bardzo znacząca poprawa) albo 2 (znacząca poprawa) w skali CGI-I. Dodatkowy punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów w każdej z grup (leczenie lisdeksamfetami-

ną/leczenie atomoksetyną), u których na zakończenie badania (po 9 tygodniach leczenia) wystąpiła odpowiedź zdefiniowana jak powyżej.

Odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie w badaniu *Dittmann 2013* zostały wykorzystane w analizie podstawowej jako prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie po okresie doboru dawki.

Tabela 9. Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie przyjęte w analizie podstawowej (*Dittmann 2013*).

Lek	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie
Lisdeksamfetamina dimezylanu	81,7% (95% CI: 75,0%; 88,5%)
Atomoksetyna	63,6% (95% CI: 55,4%; 71,8%)

Wykorzystane w analizie odsetki odpowiedzi pochodzą z oceny po 9 tygodniach leczenia, podczas gdy w modelu ekonomicznym ocena odpowiedzi następowała po 4 tygodniach leczenia. Warto jednak zauważyć, że w badaniu *Dittmann 2013* odpowiedź na leczenie występowała wcześniej – po 4 tygodniach leczenia odpowiedź osiągnęło 95% docelowego (9-tygodniowego) odsetka pacjentów z odpowiedzią, niezależnie od stosowanego leku. Podobnie, bezwzględna różnica w odsetkach odpowiedzi między LDX a ATX był zbliżony po 4 tygodniu (17,2 p.p.) i na zakończenie badania (18,1 p.p.). W związku z powyższym uwzględnienie odsetków odpowiedzi z nieco dłuższego okresu nie jest istotnym ograniczeniem analizy.

Analiza wrażliwości zawiera cztery warianty, w których użyto alternatywnych oszacowań prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi na leczenie. Pierwszy z nich używa odsetków odpowiedzi z badania *Dittmann 2013*, które odnoszą się do zdefiniowanego w inny sposób punktu końcowego. Drugi korzysta z informacji zawartych w odnalezionej metaanalizie sieciowej danych z badań klinicznych *Joseph 2017*. Dwa pozostałe zakładają najmniejszą/największą skuteczność lisdeksamfetaminy, zgodnie z odpowiednio dolną i górną granicą 95% przedziału ufności dla podstawowego odsetka.

W wariantcie pierwszym zastosowano odsetki odpowiedzi z badania *Dittmann 2013*, zdefiniowanej jako co najmniej 25% poprawa wyników względem początkowego w skali ADHD-RS-IV. Ten wariant analizy wrażliwości przyjmuje prawdopodobieństwa przedstawione w Tabeli 10.

Tabela 10. Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie przyjęte w analizie wrażliwości (Dittmann 2013; skala ADHD-RS-IV).

Lek	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie
Lisdeksamfetamina	72,4%
Atomoksetyna	63,7%

W drugim wariancie analizy wrażliwości wykorzystano prawdopodobieństwa odpowiedzi wyznaczone w metaanalizie Joseph 2017, włączonej do przeglądu badań wtórnych wykonanego w ramach analizy klinicznej (AKL *Elvanse*® 2018). Celem metaanalizy było porównanie efektywności i bezpieczeństwa monoterapii stosowanych u dzieci i młodzieży z ADHD. W jej ramach przeprowadzono przegląd systematyczny literatury, a następnie wykonano Bayesowską metaanalizę sieciową zebranych danych. Na podstawie 36 badań odnalezionych w trakcie systematycznego przeglądu wyznaczono m.in. prawdopodobieństwo odpowiedzi CGI-I dla placebo oraz ryzyka względne odpowiedzi dla porównywanych interwencji względem placebo. Wyniki skuteczności dla lisdeksamfetaminy i atomoksetyny zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie przyjęte w analizie wrażliwości (Joseph 2017).

Lek	Prawdopodobieństwo odpowiedzi bazowe (dla placebo)	RR względem placebo	Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie
Lisdeksamfetamina	31% (95% CI: 28%; 34%)	2,56 (95% CI: 2,21; 2,91)	79%
Atomoksetyna		1,77 (95% CI: 1,31; 2,26)	54%

Oszacowane w badaniu prawdopodobieństwo, że LDX jest najbardziej skuteczną interwencją spośród wszystkich ocenianych strategii w ocenie odpowiedzi na leczenie, wyniosło 96,21%. W związku z wykazaną w metaanalizie istotnie wyższą skutecznością *Elvanse*® względem atomoksetyny, w wariancie AW uzasadnione było przyjęcie różnych odsetków odpowiedzi (79% vs 54%) dla porównywanych interwencji.

W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, zarówno dla lisdeksamfetaminy jak i atomoksetyny, losowane są z rozkładu beta.

4.8.2 Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu nietolerancji

W modelu założono, że pacjenci mogą przerwać leczenie zarówno lisdeksamfetaminą jak i atomoksetyną w trakcie trwania okresu doboru dawki. Jako, że w praktyce nietolerancja może wystąpić u pacjenta w każdym dniu trwania tego 28 dniowego cyklu, założono, że przerwanie leczenia następuje przeciętnie w połowie cyklu (średnio po pierwszych 14 dniach modelu).

Prawdopodobieństwa zakończenia leczenia z powodu nietolerancji przyjęto na poziomie odsetków przerwania terapii spowodowanych wystąpieniem zdarzeń niepożądanych raportowanych w *Dittmann 2013* (zob. Tabela 12).

Tabela 12. Prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu nietolerancji (*Dittmann 2013*).

Lek	Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu nietolerancji
Lisdeksamfetamina	6,25%
Atomoksetyna	7,50%

Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera wariant, w którym prawdopodobieństwa nietolerancji leczenia zostały zastąpione oszacowaniami pochodzącymi z opisywanej wcześniej (rozdział 4.8.1, str. 33) metaanalizy sieciowej *Joseph 2017*. Wyznaczone wartości opisuje Tabela 13.

Tabela 13. Prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu nietolerancji (*Joseph 2017*).

Lek	Bazowe prawdopodobieństwo przerwania leczenia (dla placebo)	RR względem placebo	Prawdopodobieństwo przerwania leczenia
Lisdeksamfetamina	2% (95% CI: 1%; 2%)	3,11 (95% CI: 1,20; 6,76)	6,2%
Atomoksetyna		2,39 (95% CI: 1,26; 4,11)	4,8%

Na potrzeby analizy probabilistycznej, niepewność oszacowania prawdopodobieństwa nietolerancji leczenia zdefiniowano poprzez rozkład beta.

4.9 Użyteczności stanów zdrowia

4.9.1 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

W niniejszej analizie zastosowano strategię opartą na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi (1a), stanowiącą preferowane podejście do wyszukiwania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego (*AOTMiT 2016*). W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności, dostarczający wiarygodnych informacji o jakości życia w wyróżnionych w modelu stanach zdrowotnych związanych z przebiegiem ADHD.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów,

- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie informacji medycznych Medline przez PubMed oraz w bazie Embase.

Wyszukiwanie użyteczności zostało przeprowadzone w oparciu o skonstruowaną strategią wyszukiwania charakteryzującą się wysoką czułością, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, hiszpańskim, włoskim i francuskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D; użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016).

Tabelę zawierającą wyszukiwane hasła oraz wyniki dla poszczególnych kwerend przedstawiono poniżej.

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed: użyteczności związane z przebiegiem ADHD.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
1	("ADHD" OR "attention deficit disorder with hyperactivity" OR "attention deficit hyperactivity disorder") AND ("eq5d" OR "eq 5d" OR "euroqol" OR "eq-5d" OR "euro qol" OR "hui" OR "hui3" OR "hui-3" OR "huiiii" OR "hui-iii" OR "sf-6d" OR "short-from six-dimension")	23

Data wyszukiwania 31.10.2018 r.

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase: użyteczności związane z przebiegiem ADHD.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
1	((adhd:ab,ti OR 'attention'/exp OR attention) AND deficit AND ('disorder'/exp OR disorder) AND with AND hyperactivity:ab,ti OR 'attention'/exp OR attention) AND deficit AND ('hyperactivity'/exp OR hyperactivity) AND disorder:ab,ti	28 513
2	eq5d:ab,ti OR (eq AND 5d:ab,ti) OR euroqol:ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR (euro AND qol:ab,ti) OR hui:ab,ti OR hui3:ab,ti OR 'hui 3':ab,ti OR huiiii:ab,ti OR 'sf 6d':ab,ti OR ('short form' AND 'six dimension':ab,ti)	17 293
3	#1 AND #2	30

Data wyszukiwania 31.10.2018 r.

Przyjęto, że do analizy zostaną włączone publikacje przedstawiające pierwotne badania użyteczności, w tym publikowane przeglądy systematyczne, związane z ADHD. Tabela 16 przedstawia kryteria wykluczenia.

Tabela 16. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania użyteczności związanych z przebiegiem ADHD.

Powód wykluczenia	Opis powodu wykluczenia
-------------------	-------------------------

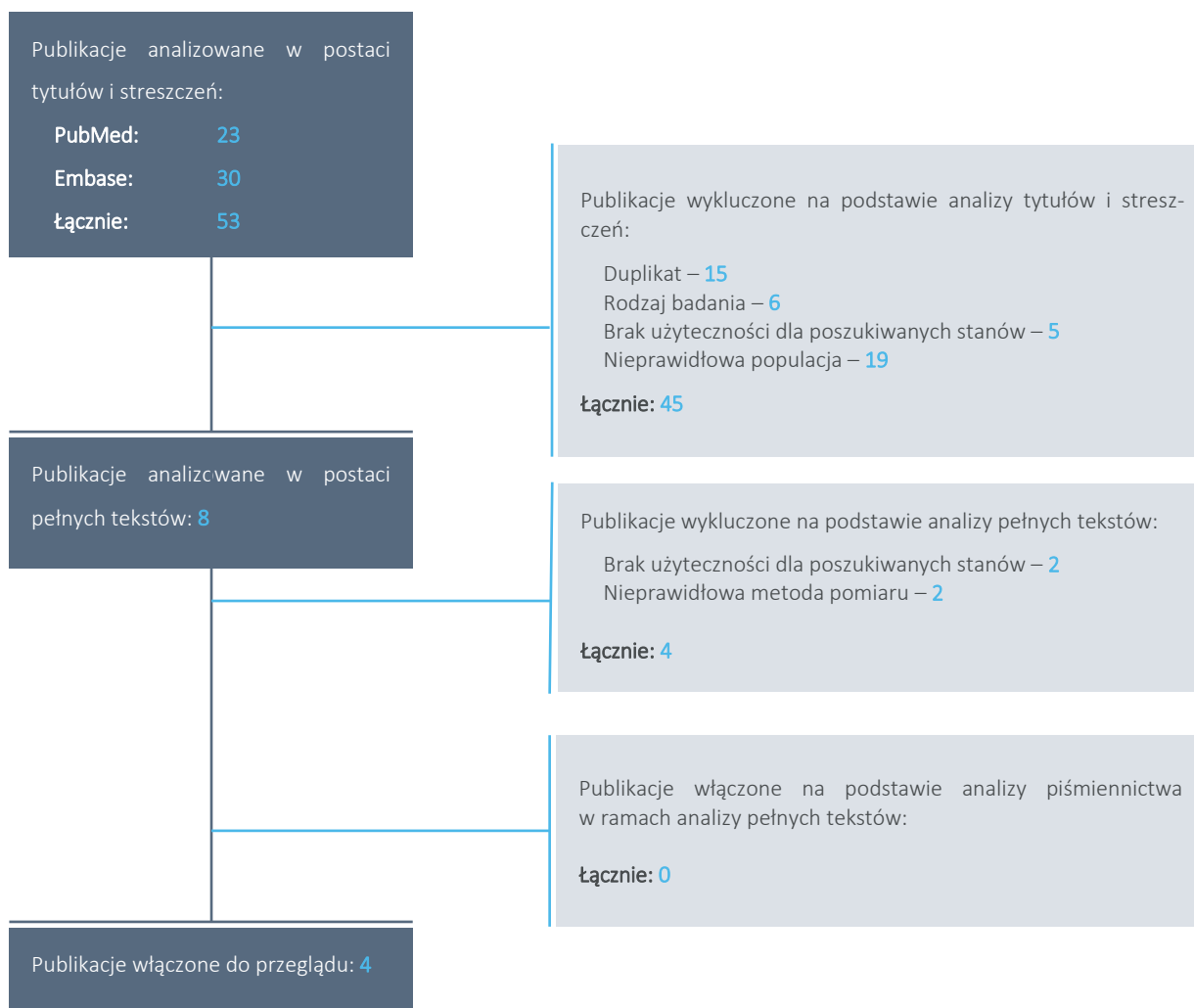
Elvanse®
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

Powód wykluczenia	Opis powodu wykluczenia
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach)
Rodzaj badania/analizy	Publikacje nie przedstawiające wyników pomiaru użyteczności w ADHD
Wskazanie kliniczne	Wskazanie inne niż ADHD u dzieci i młodzieży
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję
Narzędzie pomiaru użyteczności	Inne niż metody pośrednie pomiaru użyteczności (np. kwestionariusze EQ-5D, HUI lub SF-6D)
Język publikacji	Inny niż angielski, niemiecki, francuski, hiszpański i włoski
Poszukiwane użyteczności	Niezwiązane ze stanami: pacjent z uzyskaną odpowiedzią na leczenie, pacjent bez uzyskanej odpowiedzi na leczenie

Wykres 3 przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 3. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem ADHD.



W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz publikacji medycznych odnaleziono 53 (38 po odliczeniu duplikatów) rekordów potencjalnie zawierających poszukiwane użyteczności. Analizie pełnych tekstów poddano 8 publikacji, z których 4 ostatecznie włączono do wyników przeglądu: trzy pierwotne badania użyteczności: *Bouwman 2014*, *Hodgkins 2013*, *van der Kolk 2014* oraz przegląd systematyczny *Zimovetz 2012* dostępny w formie plakatu z konferencji.

Po zapoznaniu się z badaniami włączonymi do przeglądu *Zimovetz 2012* stwierdzono, że jedno z nich, *Coghill 2004*, spełnia kryteria włączenia, w związku z czym badanie to dołączono do wyników niniejszego przeglądu.

Tabela 17 przedstawia szczegóły dotyczące populacji i metodyki odnalezionych publikacji.

Tabela 17. Populacja oraz metodyka publikacji odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu.

Publikacja	Populacja i interwencja	Użyty formularz	Metodyka badania
<i>Bouwman 2014</i>	743 pacjentów (6-18 lat) Pacjenci leczeni byli atomoksetyną lub metylofenidatem	EQ-5D, wypełniany przez opiekunów	Badanie przekrojowe wśród holenderskich pacjentów zrzeszonych w organizacji związanej z ADHD.
<i>Hodgkins 2013</i>	317 pacjentów (6-17 lat) Pacjenci leczeni byli LDX, placebo lub metylofenidatem	HUI2, wypełniany przez opiekunów	Badanie randomizowane z podwójnym zaślepieniem trwające 7 tygodni. W ocenie odpowiedzi na leczenie zastosowano skalę CGI-I.
<i>van der Kolk 2014</i>	618 dzieci (6-18 lat) Pacjenci leczeni byli atomoksetyną lub metylofenidatem	EQ-5D, wypełniany przez opiekunów	Badanie przekrojowe wśród holenderskich pacjentów zrzeszonych w organizacji związanej z ADHD.
<i>Coghill 2004</i>	142 dzieci (średnia wieku 11 lat) Pacjenci leczeni byli lekami psychostymulującymi (79% pacjentów)	EQ-5D, wypełniany przez opiekunów	bd.

Tabela 18 przedstawia wyniki przeglądu systematycznego użyteczności dla stanów zdrowotnych zależnych od statusu odpowiedzi na leczenie. Odnalezione wartości użyteczności stanów zdrowia mieszczą się w przedziałach 0,74-0,84 oraz 0,83-0,90, odpowiednio dla pacjentów bez odpowiedzi oraz z odpowiedzią na leczenie.

Tabela 18. Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji odnalezionych w przeglądzie systematycznym.

Publikacja	Użyteczności stanów zdrowia	
	Pacjenci z odpowiedzią	Pacjenci bez odpowiedzi
<i>Bouwman 2014</i>	0,84 ¹⁾	0,75 ¹⁾
<i>Hodgkins 2013</i>	0,90	0,84
<i>van der Kolk 2014</i>	0,83	0,74
<i>Coghill 2004</i>	0,84	0,77

¹⁾ W badaniu podano użyteczności stanów zdrowia według EQ-5D z przyjętą taryfą holenderską.

4.9.2 Przyjęte w modelu użyteczności stanów zdrowia

Na potrzeby modelowania przyjęto wartości pochodzące z badania *Bouwman 2014*. Badanie to korzysta z preferowanego formularza EQ-5D i poza samymi wartościami użyteczności stanów zdrowia podaje również błąd pomiaru (w postaci odchylenia standardowego), co umożliwia wykorzystanie badania zarówno w analizie deterministycznej jak i w probabilistycznej analizie wrażliwości. Jest ono również przeprowadzone na dużej populacji pacjentów (największej wśród badań włączonych do przeglądu), posiada dobrze opisaną metodykę oraz przedstawia wartości użyteczności w uwzględnionych w modelu stanach zdrowia pacjentów.

W modelu założono, że użyteczności w poszczególnych stanach nie będą zależne od zastosowanej interwencji, tj. różnica w efektach między porównywanymi strategiami leczenia będzie wynikać wyłącznie z różnic w proporcji pacjentów pozostających w stanie odpowiedzi na leczenie.

W modelu globalnym lisdeksamfetaminy, wykorzystanym m.in. w analizie ekonomicznej *Zimovetz 2016*, podstawowe oszacowania użyteczności pochodziły ze starszego badania *Coghill 2004*. Należy jednak zaznaczyć, że w momencie przygotowywania modelu globalnego, jak również przeprowadzania analizy *Zimovetz 2016*, autorzy nie dysponowali jeszcze wynikami nowszych badań *Bouwmans 2014* i *van der Kolk 2014*, odnalezionych w ramach niniejszego przeglądu systematycznego. Badania holenderskie uznano za bardziej właściwe źródło oszacowań użyteczności niż badanie *Coghill 2004*, które charakteryzuje się licznymi ograniczeniami (brak publikacji pełnotekstowej, brak szczegółowego opisu metodyki pomiaru użyteczności, stosunkowo niewielka liczebność próby).

Publikacje *Bouwmans 2014* i *van der Kolk 2014* korzystają z danych pochodzących z badania przeprowadzonego u dzieci i młodzieży ze zdiagnozowanym ADHD w wieku 6-18 lat w Holandii. Pomimo wspólnej populacji badania źródłowego dla obu publikacji, ze względu na odmienny cel i w związku z tym odmienne kryteria kwalifikacji, charakterystyki pacjentów włączonych do analizy nieznacznie różnią się. Krótkie podsumowanie różnic między badaniami przedstawia Tabela 19.

Tabela 19. Informacje o publikacjach *Bouwmans 2014* oraz *van der Kolk 2014*.

Publikacja	Populacja ¹⁾	Użyteczności stanów zdrowia	
		Pacjenci z odpowiedzią	Pacjenci bez odpowiedzi
<i>Bouwmans 2014</i>	N=597, n ₁ =417, n ₂ =180	0,84 (SD: 0,15)	0,75 (SD: 0,18)
<i>van der Kolk 2014</i>	N=618, n ₁ =428, n ₂ =190	0,83 (SD: bd.)	0,74 (SD: bd.)

¹⁾ N - całkowita populacja, n₁ - populacja z odpowiedzią, n₂ - populacja bez odpowiedzi na leczenie.

Zdecydowano się, między innymi na potrzeby analizy probabilistycznej, skorzystać z użyteczności z *Bouwmans 2014*, postępowanie takie jest uzasadnione niewielkimi różnicami pomiędzy oboma badaniami. Należy także zauważyć, że bezwzględna różnica użyteczności w stanach z odpowiedzią i bez odpowiedzi jest jednakowa w obu badaniach (0,09), w związku z czym wybór źródła danych spośród tych badań nie wpływa na oszacowanie inkrementalnego efektu między porównywanymi strategiami leczenia. W analizie probabilistycznej użyteczności stanów zdrowia losowane są z rozkładu beta.

Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera sześć wariantów dotyczących użyteczności stanów zdrowia, przedstawia je Tabela 20.

Tabela 20. Deterministyczna analiza wrażliwości związana z użytecznościami stanów zdrowia.

Wariant analizy wrażliwości	Użyteczność pacjentów z odpowiedzią na leczenie	Użyteczność pacjentów bez odpowiedzi na leczenie
Użyteczności z badania <i>Hodgkins 2013</i>	0,90	0,84
Użyteczności z badania <i>Coghill 2004</i>	0,84	0,77
Minimalna użyteczność pacjentów z odpowiedzią	0,82 ¹⁾	0,75
Maksymalna użyteczność pacjentów z odpowiedzią	0,84 ¹⁾	0,75
Minimalna użyteczność pacjentów bez odpowiedzi	0,83	0,71 ¹⁾
Maksymalna użyteczność pacjentów bez odpowiedzi	0,83	0,77 ¹⁾

¹⁾ Wyliczone na podstawie informacji o SD i liczbie pacjentów z *Bouwman 2014*.

W ramach AW testowano zarówno użyteczności pochodzące z innych badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu (*Hodgkins 2013* i *Coghill 2004*; nie testowano użyteczności z badania *van der Kolk 2014*, gdyż – jak wcześniej wspomniano – były one spójne z podstawowym źródłem danych), jak i warianty skrajnych – minimalnych i maksymalnych – oszacowań użyteczności dla poszczególnych stanów, obliczonych w oparciu o granice 95% przedziału ufności dla oszacowań podstawowych.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości, użytecznościom stanów zdrowia przypisano rozkład beta.

4.10 Analiza kosztów

W modelu ekonomicznym uwzględniono dwie kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty leków,
- koszty świadczeń (porady psychologiczne, wizyta u pediatry, ceny badań diagnostycznych).

W związku z nieuwzględnieniem w modelu występowania zdarzeń niepożądanych (uzasadnienie przedstawiono w Rozdziale 4.7), nie wyznaczano kosztów ich wystąpienia. Kalkulację poszczególnych składowych kosztu całkowitego omówiono w kolejnych podrozdziałach.

4.10.1 Koszty jednostkowe (za opakowanie) leków

4.10.1.1 *Elvanse*® (lisdeksamfetamina dimezylanu)

Zgodnie z propozycją przedstawioną we wniosku o objęcie refundacją ze środków publicznych, ceny zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu *Elvanse*® wynoszą:

Elvanse®
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzone kalkulacje cen preparatów *Elvanse*[®] w przypadku podjęcia decyzji o ich refundacji ze środków publicznych opierają się na zasadach przedstawionych w Rozdziale 3. Ustawy o refundacji: Kryteria tworzenia poziomów odpłatności i grup limitowych oraz kryteria podejmowania decyzji o objęciu refundacją i zasady ustalania urzędowej ceny zbytu (*Ustawa 2011*).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ceny urzędowe leku *Elvanse*[®] w przypadku wprowadzenia jego refundacji przedstawia Tabela 21.

Tabela 21. Urzędowe ceny produktu *Elvanse*[®] w przypadku umieszczenia go w wykazie leków refundowanych.

Produkt leczniczy	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]
<i>Elvanse</i> [®] , kapsułki ¹⁾	30 kaps. a 30 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Elvanse</i> [®] , kapsułki	30 kaps. a 50 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Elvanse</i> [®] , kapsułki	30 kaps. a 70 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 22. Wysokość dopłat NFZ i świadczeniobiorcy w przypadku refundacji leku *Elvanse*[®] na poziomie odpłatności: ryczałt.

Produkt leczniczy	Opakowanie	Liczba DDD w opakowaniu ¹⁾	Wysokość limitu finansowania [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
<i>Elvanse</i> [®] , kapsułki	30 kaps. a 30 mg	30	■	■	■
<i>Elvanse</i> [®] , kapsułki	30 kaps. a 50 mg	50	■	■	■
<i>Elvanse</i> [®] , kapsułki	30 kaps. a 70 mg	70	■	■	■

¹⁾ DDD dla lisdeksamfetaminy dimezylanu wynosi 30 mg (wg. Indeksu ATC/DDD WHO).

Zgodnie z proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka (Rozdział 2.5, str. 17), w wariancie analizy z uwzględnieniem RSS [REDACTED]

Zestawienie kosztów za opakowanie jednostkowe *Elvanse*[®] w zależności od przyjętej perspektywy i uwzględnienia RSS podsumowuje Tabela 23.

Tabela 23. Koszt opakowania jednostkowego *Elvanse*[®] w zależności od przyjętej perspektywy i uwzględnienia RSS.

Produkt leczniczy	Z uwzględnieniem RSS		Bez uwzględnienia RSS	
	PPP+P *	PPP *	PPP+P *	PPP *
<i>Elvanse</i> [®] 30 kaps. a 30 mg	■	■	■	■
<i>Elvanse</i> [®] 30 kaps. a 50 mg	■	■	■	■
<i>Elvanse</i> [®] 30 kaps. a 70 mg	■	■	■	■

4.10.1.2 *Strattera*[®] (atomoksetyna)

Zestawienie cen urzędowych produktu leczniczego *Strattera*[®] na podstawie aktualnego wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (MZ 26/10/2018) przedstawia Tabela 24.

Tabela 24. Urzędowe ceny produktu *Strattera*[®] na podstawie obwieszczenia MZ 26/10/2018.

Produkt leczniczy	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]
<i>Strattera</i> [®] , kapsułki	28 kaps. a 10 mg	266,56	287,88	302,27	314,33
<i>Strattera</i> [®] , kapsułki	7 kaps. a 10 mg	66,64	71,97	75,57	80,85

Elvanse[®]
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

Produkt leczniczy	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]
Strattera [®] , kapsułki	28 kaps. a 18 mg	266,56	287,88	302,27	317,57
Strattera [®] , kapsułki	7 kaps. a 18 mg	66,64	71,97	75,57	83,17
Strattera [®] , kapsułki	28 kaps. a 25 mg	266,56	287,88	302,27	319,49
Strattera [®] , kapsułki	7 kaps. a 25 mg	66,64	71,97	75,57	84,79
Strattera [®] , kapsułki ¹⁾	28 kaps. a 40 mg	266,56	287,88	302,27	322,33
Strattera [®] , kapsułki	7 kaps. a 40 mg	66,64	71,97	75,57	87,63

¹⁾ Produkt Strattera[®] 28 kaps. a 40 mg wyznacza podstawę limitu w grupie.

Tabela 25 przedstawia wysokość dopłaty NFZ (tj. kwotę refundacji) oraz kwotę współpłacenia chorego za poszczególne prezentacje produktu leczniczego Strattera[®], uwzględniając kwalifikację leku do kategorii odpłatności ryczałtowej (Ustawa 2011).

Tabela 25. Wysokość dopłat NFZ i świadczeniobiorcy na podstawie obwieszczenia MZ 26/10/2018.

Produkt leczniczy	Opakowanie	Liczba DDD w opakowaniu ¹⁾	Wysokość limitu finansowania [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Strattera [®] , kapsułki	28 kaps. a 10 mg	3,50	80,58	77,38	236,95
Strattera [®] , kapsułki	7 kaps. a 10 mg	0,88	20,15	16,95	63,90
Strattera [®] , kapsułki	28 kaps. a 18 mg	6,30	145,05	141,85	175,72
Strattera [®] , kapsułki	7 kaps. a 18 mg	1,58	36,26	33,06	50,11
Strattera [®] , kapsułki	28 kaps. a 25 mg	8,75	201,46	198,26	121,23
Strattera [®] , kapsułki	7 kaps. a 25 mg	2,19	50,36	47,16	37,63
Strattera [®] , kapsułki	28 kaps. a 40 mg	14,00	322,33	319,13	3,20
Strattera [®] , kapsułki	7 kaps. a 40 mg	3,50	80,58	77,38	10,25

¹⁾ DDD dla atomoksetyny wynosi 80 mg (wg. WHO).

Zestawienie kosztów za opakowanie jednostkowe Strattera[®] w zależności od przyjętej perspektywy podsumowuje Tabela 26.

Tabela 26. Koszt opakowania jednostkowego Strattera[®] w zależności od przyjętej perspektywy.

Produkt leczniczy	PPP+P	PPP
Strattera [®] 28 kaps. a 10 mg	314,33	77,38
Strattera [®] 7 kaps. a 10 mg	80,85	16,95
Strattera [®] 28 kaps. a 18 mg	317,57	141,85
Strattera [®] 7 kaps. a 18 mg	83,17	33,06
Strattera [®] 28 kaps. a 25 mg	319,49	198,26
Strattera [®] 7 kaps. a 25 mg	84,79	47,16
Strattera [®] 28 kaps. a 40 mg	322,33	319,13

Produkt leczniczy	PPP+P	PPP
<i>Strattera</i> ® 7 kaps. a 40 mg	87,63	77,38

Analiza danych pochodzących z comiesięcznych komunikatów DGL NFZ dotyczących liczby i wartości zrefundowanych wskazuje, że ceny urzędowe produktów *Strattera*® zamieszczone w wykazie leków refundowanych są zgodne z cenami efektywnymi wynikającymi z danych refundacyjnych DGL. Oznacza to, że oficjalne dane nie wskazują na obecność – innych niż ewentualnie *payback* – indywidualnych instrumentów dzielenia ryzyka dla produktu *Strattera*®. W związku z brakiem dostępu do informacji odnośnie realizacji innych, nie ujawnionych w danych DGL instrumentów RSS dla produktu *Strattera*® (np. *payback*), wykorzystanie w analizie cen urzędowych atomoksetyny należy zatem uznać za zasadne.

4.10.2 Koszty farmakoterapii ADHD

4.10.2.1 *Elvanse*® (lisdeksamfetamina dimezylanu)

4.10.2.1.1 Obliczenie kosztu *Elvanse*® za miligram

W celu obliczenia kosztu za miligram produktu leczniczego *Elvanse*® wyznaczono cenę za miligram dla każdego z dostępnych opakowań, a następnie obliczono średnią cenę za miligram ważoną prognozowanym udziałem (liczonym w zużytych mg) każdego opakowania.

Prognozowane udziały poszczególnych prezentacji leku *Elvanse*® zaczerpnięto z publikacji *Dittmann 2013*, w której przedstawiono odsetki pacjentów otrzymujących daną dawkę w terapii podtrzymującej (30, 50 lub 70 mg). Udziały te są zgodne ze średnią dawką terapeutyczną uwzględnioną w analizie podstawowej (████████████████████). W celu obliczenia ważonego kosztu miligrama substancji czynnej, udziały liczone w zużytych opakowaniach przeliczono następnie na udział w miligramach (Tabela 27).

Tabela 27. Prognozowane udziały opakowań na podstawie *Dittmann 2013* oraz średnia cena za miligram leku dla danego opakowania.

Opakowanie	Udział (w liczbie opakowań) ¹⁾	Udział (w liczbie mg)	Cena za miligram leku z RSS, PPP+P [zł]	Cena za miligram leku bez RSS, PPP+P [zł]	Cena za miligram leku z RSS, PPP [zł]	Cena za miligram leku bez RSS, PPP [zł]
<i>Elvanse</i> ® 30 kaps. a 30 mg	████	████	████	████	████	████
<i>Elvanse</i> ® 30 kaps. a 50 mg	████	████	████	████	████	████
<i>Elvanse</i> ® 30 kaps. a 70 mg	████	████	████	████	████	████

¹⁾ Przyjęto za równy odsetkowi pacjentów otrzymujących dawkę równą zawartości kapsułki w danym opakowaniu.

Na tej podstawie wyznaczano średnią cenę za miligram lisdeksamfetaminy:



4.10.2.1.2 Koszt dziennej terapii

Dawkowanie produktu leczniczego *Elvanse*[®] należy indywidualnie dostosować do pacjenta. Dawką optymalną jest najmniejsza możliwa dawka leku, przy której otrzymuje się odpowiedź na leczenie. Dobór dawki w modelu odbywa się podczas pierwszych 4 tygodni (jednego cyklu), po czym uznaje się, że u wszystkich pacjentów ta procedura zakończyła się (pozytywnie lub negatywnie) i do końca 1-rocznego horyzontu czasowego otrzymują oni stałą dawkę.

Średnią dawkę lisdeksamfetaminy w analizie podstawowej przyjęto na podstawie badania *Dittmann 2013*, tj. w wysokości [redacted] podczas okresu doboru dawki i [redacted] po jego zakończeniu (dawka terapeutyczna). Założenie dawkowania zgodnego z badaniem RCT uznano za najbardziej zasadne, gdyż badanie *Dittmann 2013* stanowiło również podstawowe źródło danych dotyczących skuteczności produktu *Elvanse*[®] w modelu. Przyjęcie tego samego źródła danych dla zużycia i wyników klinicznych pozwalało zatem na zachowanie spójności oszacowania tych kluczowych – oraz zależnych od siebie – parametrów.

Poniższa Tabela 28 przedstawia koszty dziennej terapii lisdeksamfetaminą, obliczone w zależności od przyjętej perspektywy oceny kosztów i uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu *Elvanse*[®].

Tabela 28. Dzielne koszty terapii związane z refundacją *Elvanse*[®], w podziale na perspektywy modelu.

Perspektywa	Dzienny koszt związany z refundacją <i>Elvanse</i> [®] [zł]
Okres doboru optymalnej dawki (pierwszy cykl modelu) – dawka dzienna [redacted]	
PPP (z RSS)	[redacted]
PPP (bez RSS)	[redacted]
PPP+P (z RSS)	[redacted]
PPP+P (bez RSS)	[redacted]
Leczenie optymalną dawką (kolejne cykle modelu) – dawka dzienna [redacted]	
PPP (z RSS)	[redacted]
PPP (bez RSS)	[redacted]
PPP+P (z RSS)	[redacted]
PPP+P (bez RSS)	[redacted]

W każdym cyklu modelu naliczane są koszty związane z refundacją produktu leczniczego *Elvanse*[®] wynoszące:



W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano trzy warianty z alternatywnymi średnimi dawkami terapeutycznymi *Elvanse*[®]; zob. Tabela 29.

Tabela 29. Warianty analizy wrażliwości dotyczące dawkowania lisdeksamfetaminy.

Wariant	Dzienna dawka lisdeksamfetaminy (okres po dostosowaniu dawki)
Minimalna dawka lisdeksamfetaminy (95% LCI z <i>Dittmann 2013</i>) *	██████████
Maksymalna dawka lisdeksamfetaminy (95% UCI z <i>Dittmann 2013</i>) *	██████████
Średnia ważona dawka z badań RCT dla lisdeksamfetaminy względem placebo (<i>Biederman 2007, Findling 2011, Coghill 2013**</i>)	51,01 mg/dzień

**Badania odnalezione w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w analizie klinicznej (*AKL Elvanse*[®] 2018).

Niepewność oszacowania dawki leku uwzględniono również w probabilistycznej analizie wrażliwości, przypisując rozkład normalny parametrowi średniej dobowej dawki, z wartością oczekiwaną na poziomie średniej dawki z analizy podstawowej (██████████) i błędzie standardowym obliczonym w oparciu o SD = 16,1 i liczbę pacjentów stosujących LDX (N=128) w badaniu *Dittmann 2013*.

4.10.2.2 *Strattera*[®] (atomoksetyna)

4.10.2.2.1 Obliczenie kosztu *Strattera*[®] za miligram

W celu obliczenia kosztu za miligram produktu leczniczego *Strattera*[®] (atomoksetyna) wyznaczono cenę za miligram dla każdego z dostępnych opakowań, a następnie policzono średnią cenę za miligram ważoną udziałem (liczonym w zużytych mg) każdego opakowania.

Udziały poszczególnych prezentacji leku *Strattera*[®] w liczbie zużytych opakowań (oraz miligramów) atomoksetyny zaczerpnięto z danych DGL NFZ dotyczących liczby i wartości zrefundowanych opakowań leków w okresie od stycznia do lipca 2018 roku; dane przedstawiono szczegółowo w załączniku

11.5 (str. 97). Udziały oraz wyznaczoną dla każdego z opakowań cenę za miligram prezentuje Tabela 30.

Tabela 30. Udziały opakowań atomoksetyny w ilości zrefundowanych jednostek oraz średnia cena za miligram leku dla danego opakowania.

Opakowanie	Udział (w liczbie opakowań)	Udział (w liczbie mg)	Cena za miligram leku, PPP+P [zł]	Cena za miligram leku, PPP [zł]
Strattera® 28 kaps. a 10 mg	0,9%	0,3%	1,12	0,28
Strattera® 7 kaps. a 10 mg	1,4%	0,1%	1,16	0,24
Strattera® 28 kaps. a 18 mg	2,4%	1,2%	0,63	0,28
Strattera® 7 kaps. a 18 mg	1,8%	0,2%	0,66	0,26
Strattera® 28 kaps. a 25 mg	6,9%	4,9%	0,46	0,28
Strattera® 7 kaps. a 25 mg	4,1%	0,7%	0,48	0,27
Strattera® 28 kaps. a 40 mg	80,0%	91,8%	0,29	0,28
Strattera® 7 kaps. a 40 mg	2,5%	0,7%	0,31	0,28

Na tej podstawie wyznaczano średnią ważoną cenę za miligram atomoksetyny:

- Perspektywa płatnika publicznego: 0,285 zł,
- Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta: 0,306 zł.

4.10.2.2.2 Koszt dziennej terapii

Analogicznie jak dla lisdeksamfetaminy (zob. Rozdział 4.10.1.2), średnią dawkę dobową atomoksetyny w analizie podstawowej przyjęto na podstawie badania *Dittmann 2013*, tj. w wysokości 32,88 mg podczas okresu doboru dawki oraz 40,23 mg po okresie dostosowania dawki (dawka terapeutyczna). Założenie dawkowania zgodnego z badaniem RCT uznano za najbardziej zasadne, gdyż badanie *Dittmann 2013* stanowiło również podstawowe źródło danych dotyczących skuteczności produktu *Strattera®* w modelu.

Tabela 31 przedstawia koszty dziennej terapii atomoksetyną, obliczone w zależności od przyjętej perspektywy oceny kosztów.

Tabela 31. Dienne koszty terapii związane z refundacją *Strattera®*, w podziale na perspektywy.

Perspektywa	Dzienny koszt związany z refundacją <i>Strattera®</i> [zł]
Okres doboru optymalnej dawki (pierwszy cykl modelu) – dawka dzienna 32,88 mg	
PPP+P	10,06
PPP	9,35

Perspektywa	Dzienny koszt związany z refundacją <i>Strattera</i> [®] [zł]
Leczenie optymalną dawką (kolejne cykle modelu) – dawka dzienna 40,23 mg	
PPP+P	12,30
PPP	11,45

Leczenie z zastosowaniem atomoksetyny jest ciągłe, co oznacza, że koszty leczenia były naliczane w każdym cyklu modelu, w którym pacjent był nią leczony i wynosiły odpowiednio:

- z perspektywy PPP:
 - Pierwszy cykl modelu (okres doboru dawki): 262,84 zł
 - Kolejne cykle modelu: 321,59 zł
- z perspektywy PPP+P:
 - Pierwszy cykl modelu (okres doboru dawki): 282,54 zł
 - Kolejne cykle modelu: 345,70 zł

Niepewność oszacowania doboru dawki testowano w analizach wrażliwości, deterministycznej oraz probabilistycznej. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera dwa warianty z alternatywnym oszacowaniem średniej dobowej dawki terapeutycznej ATX, zob. Tabela 32.

Tabela 32. Warianty analizy wrażliwości dotyczące dawkowania atomoksetyny

Wariant	Dzienna dawka atomoksetyny
Średnia ważona z badań RCT dla atomoksetyny	43,86 mg/dzień (dawka terapeutyczna)
Praktyka kliniczna w Polsce (badanie ankietowe <i>COGNOSCO 2017</i>) ¹⁾	44,36 mg/dzień (dawka terapeutyczna)

¹⁾ Opisane w załączniku 11.4 (str. 94).

Analiza probabilistyczna zakłada, że wielkość dziennej dawki atomoksetyny jest zmienną losową o rozkładzie normalnym, z wartością oczekiwaną na poziomie średniej dawki z analizy podstawowej (40,23 mg) i błędzie standardowym obliczonym w oparciu o SD = 20,05 i liczbę pacjentów stosujących ATX (N=134) w badaniu *Dittmann 2013*.

4.10.3 Nielekowe koszty bezpośrednie

Koszty świadczeń medycznych inne niż koszty nabycia leków oszacowano poprzez identyfikację wielkości zasobów zużywanych przez pacjentów w stanach odpowiedzi i braku odpowiedzi na leczenie, oraz przypisanie poszczególnym zasobom kosztów jednostkowych.

Liczbę zużywanych zasobów (świadczeń) wg stanu zdrowotnego zaczerpnięto z analizy ekonomicznej *Zimovetz 2016* (te same oszacowania przyjęto również w wykorzystanym modelu globalnym lisdeksamfetaminy). Oszacowania te pochodziły z ankiety przeprowadzonej wśród brytyjskich ekspertów (*Zimovetz 2016*). Liczbę poszczególnych świadczeń zużywanych rocznie w każdym ze stanów przedstawia Tabela 33.

Tabela 33. Roczna ilość jednostek świadczeń wykorzystanych przez pacjentów w zależności od statusu odpowiedzi na leczenie (*Zimovetz 2016*).

Świadczenie	Jednostek rocznie (pacjenci z odpowiedzią na leczenie)	Jednostek rocznie (pacjenci bez odpowiedzi na leczenie)
Wizyta u psychiatry	2,48	5,19
Wizyta u pediatry	2,33	4,10
Wizyta u lekarza pierwszego kontaktu	2,62	4,24
Wizyta u pielęgniarki	2,71	4,48
Badanie krwi	0,42	0,72
Badanie ECG ¹⁾	0,18	0,39

¹⁾ ECG- elektrokardiogram.

Koszty jednostkowe świadczeń zaadaptowano do warunków polskich w oparciu o wyceny z odpowiednich katalogów świadczeń NFZ (*NFZ/41/2018, NFZ/64/2018*). Wartość punktową oraz wycenę monetarną uwzględnionych świadczeń przedstawia Tabela 34.

Cenę punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu „świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dzieci i młodzieży” przyjęto na poziomie 9,25 zł, w oparciu o dane z Informatora o umowach NFZ na 2018 rok, dostępnego na stronach Funduszu. Kalkulacje tej ceny przedstawia Załącznik 11.2, str. 89. Cenę punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu specjalistycznej opieki ambulatoryjnej przyjęto na poziomie 1 zł.

Tabela 34. Cena za świadczenia według katalogu NFZ.

Kategoria świadczeń	Nazwa świadczenia z katalogu NFZ	Wartość punktową	Cena świadczenia
Wizyta u psychiatry	świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dzieci i młodzieży - porada psychologiczna (nr. świadczenia 5.15.12.0000260)	9,15 ¹⁾	84,64 zł
Wizyta u pediatry	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (nr. świadczenia 5.30.00.0000011)	33,00 ²⁾	33,00 zł
Wizyta u lekarza pierwszego kontaktu	Wizyty z zakresu świadczeń POZ są rozliczane w ramach stawki kapitacyjnej za ubezpieczonego (niezależnie od liczby zrealizowanych świadczeń), nie było zatem możliwe wyznaczenie kosztu pojedynczej wizyty	-	0,00 zł

Kategoria świadczeń	Nazwa świadczenia z katalogu NFZ	Wartość punktowa	Cena świadczenia
Wizyta u pielęgniarki	Wizyty z zakresu świadczeń POZ są rozliczane w ramach stawki kapitacyjnej za ubezpieczonego (niezależnie od liczby zrealizowanych świadczeń), nie było zatem możliwe wyznaczenie kosztu pojedynczej wizyty	-	0,00 zł
Badanie krwi	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (nr. świadczenia 5.30.00.0000012)	65,00 ²⁾	65,00 zł
Badanie ECG	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (nr. świadczenia 5.30.00.0000012)	65,00 ²⁾	65,00 zł

¹⁾ Cena za punkt 9,25 zł; ²⁾ Cena za punkt 1,00 zł.

Koszty naliczane są w każdym 28-dniowym cyklu modelu, dlatego w celu obliczenia kosztu za cykl, kwotę otrzymaną przez wymnożenie rocznej liczby świadczeń przez ich ceny jednostkowe, podzielono przez 13. W pierwszym cyklu, odpowiadającym okresowi doboru dawki, naliczane są uśrednione koszty pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie i tych, którzy nie doświadczyli odpowiedzi. Tabela 35 podsumowuje nielekowe koszty bezpośrednie naliczane pacjentowi w modelu.

Tabela 35. Nielekowe koszty bezpośrednie naliczane pacjentowi w każdym z cykli modelu.

Cykl	Grupa pacjentów	Koszt na cykl
Pierwszy cykl modelu	Wszyscy pacjenci	37,40 zł ¹⁾
Każdy kolejny cykl	Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie	25,06 zł
Każdy kolejny cykl	Pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie	49,75 zł

¹⁾ Liczone jako ½ kosztu pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź oraz ½ kosztu pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie.

Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera wariant, w którym do oszacowania nielekowych kosztów bezpośrednich wykorzystano publikację *King 2006*, która zawiera systematyczny przegląd danych dotyczących efektywności i kosztów farmakoterapii ADHD oraz model ekonomiczny, korzystający z tych danych.

Tabela 36. Roczna ilość świadczeń wykorzystanych przez pacjentów na potrzeby analizy wrażliwości (*King 2006*).

Świadczenie	Jednostek rocznie (pacjenci z odpowiedzią na leczenie)	Jednostek rocznie (pacjenci bez odpowiedzi na leczenie)
Wizyta u psychiatry	3,50	5,75
Wizyta u pediatry	2,25	2,50
Wizyta u lekarza pierwszego kontaktu	3,00	2,75
Badanie krwi	0,05	0,35
Badanie ECG ¹⁾	0,00	0,33

Świadczenie	Jednostek rocznie (pacjenci z odpowiedzią na leczenie)	Jednostek rocznie (pacjenci bez odpowiedzi na leczenie)
Badanie EEG ^{2),3)}	0,00	0,43
Testy alergologiczne ³⁾	0,00	0,50

¹⁾ ECG- elektrokardiogram; ²⁾ EEG- elektroencefalografia; ³⁾ Przyjęto koszt za wizytę równy 0,00 zł.

W analizie probabilistycznej nie lekowym kosztom bezpośrednim przyporządkowano rozkład jednostajny.

5 Walidacja modelu

Wytyczne *AOTMiT 2016* zalecają, aby w celu oceny wiarygodności modelowania przeprowadzone zostały następujące rodzaje walidacji:

- walidacja wewnętrzna modelu, tj. analiza poprawności obliczeń w modelu,
- walidacja konwergencji wyników modelowania, tj. porównanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz ekonomicznych,
- walidacja zewnętrzna wyników modelowania, tj. porównanie projekcji modelu ekonomicznego z długookresowymi wynikami badań klinicznych.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonej walidacji modelu.

5.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu wykrycia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz wynikających ze struktury modelu. W ramach walidacji wewnętrznej przeprowadzono następujące standardowe procedury testowania:

- przeprowadzono weryfikację poprawności formuł obliczeniowych w modelu (skoroszyt kalkulacyjny *Microsoft Excel*),
- przeprowadzono analizę kodu *VBA* (ang. *Visual Basic for Application*) użytego w modelu,
- sprawdzono poprawność wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- sprawdzono powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych.

Wyniki walidacji dla punktów dotyczących poprawności wyników przedstawia Tabela 37. Walidacja wskazała na potwierdzenie oczekiwanych wyników przy modyfikacji wartości parametrów wejściowych do modelu.

Tabela 37. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wpływ na wyniki	Potwierdzenie oczekiwanego wyniku
			■
			■
			■
			■
			■
			■
			■
			■
			■

5.2 Walidacja konwergencji

W celu porównania założeń oraz wyników niniejszej analizy ekonomicznej z założeniami i wynikami przedstawionymi w innych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania lisdeksamfetaminy w populacji dzieci i młodzieży z ADHD, wykonany został przegląd systematyczny analiz ekonomicznych. Wyniki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 3 (str. 21).

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* różnice pomiędzy wynikami niniejszej analizy i wynikami odnalezionych analiz omówiono w Dyskusji (rozdział 8, str. 82).

5.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej modelu farmakoekonomicznego, skorzystano z badania *SPD489-404* (główna publikacja *Coghill 2017*), jedyne badania długookresowe (≥ 1 rok) dla lisdeksamfetaminy włączonego do analizy klinicznej (*AKL Elvanse® 2018*).

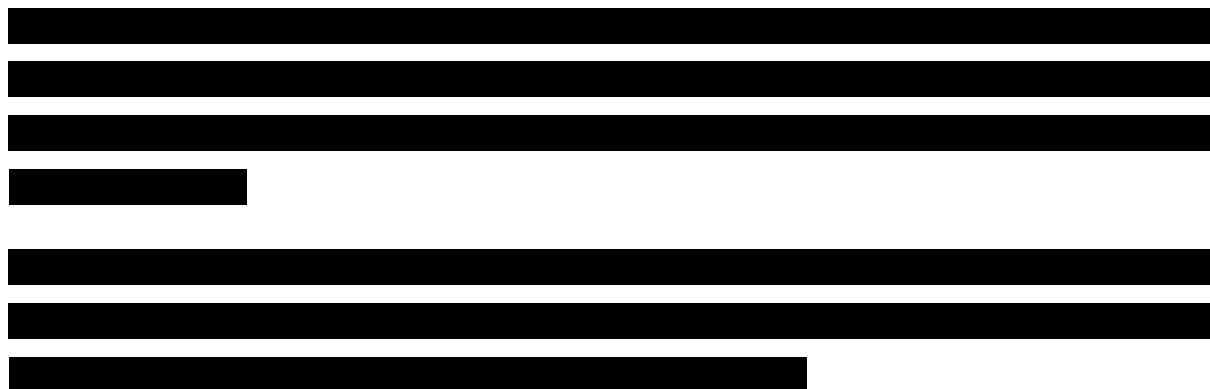
Badanie *SPD489-404* (NCT01328756) było wieloośrodkową, otwartą próbą kliniczną IV fazy oceniającą 2 lata stosowania LDX u dzieci i nastolatków chorych na ADHD w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Jest to obecnie najdłuższe badanie kliniczne LDX, wykonane i zaprojektowane w taki sposób, aby obejmowało kompleksową ocenę bezpieczeństwa, dostarczając najbardziej dogłębnej do tej pory oceny długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności LDX u dzieci i młodzieży z ADHD. Badanie było prowadzone w okresie od 7 lipca 2011 roku do 30 września 2014 roku w 35 europejskich ośrodkach na terenie Belgii, Niemiec, Węgier, Włoch, Holandii, Polski, Rumunii, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii. Badanie było finansowane przez Shire Development LLC. Do badania rekrutowano dzieci i młodzież (6-17 lat) ze zdiagnozowanym ADHD. Łącznie zebrano 314 pacjentów, z których 191 ukończyło badanie. W trakcie 104 tygodni pacjentom podawano zoptymalizowaną dawkę lisdeksamfetaminy w wysokości 30, 50 lub 70 mg na dzień.

Porównanie modelu z wynikami badania *SPD489-404* przeprowadzono w czterech aspektach:

- średnia dawka dobową lisdeksamfetaminy,
- utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie,
- odsetek pacjentów z uzyskaną odpowiedzią na leczenie,
- odsetek przerwania leczenia lisdeksamfetaminą z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wyniki wszystkich tych porównań przedstawiono poniżej. Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami poczynionymi w modelu, a dostępnymi danymi długookresowymi.

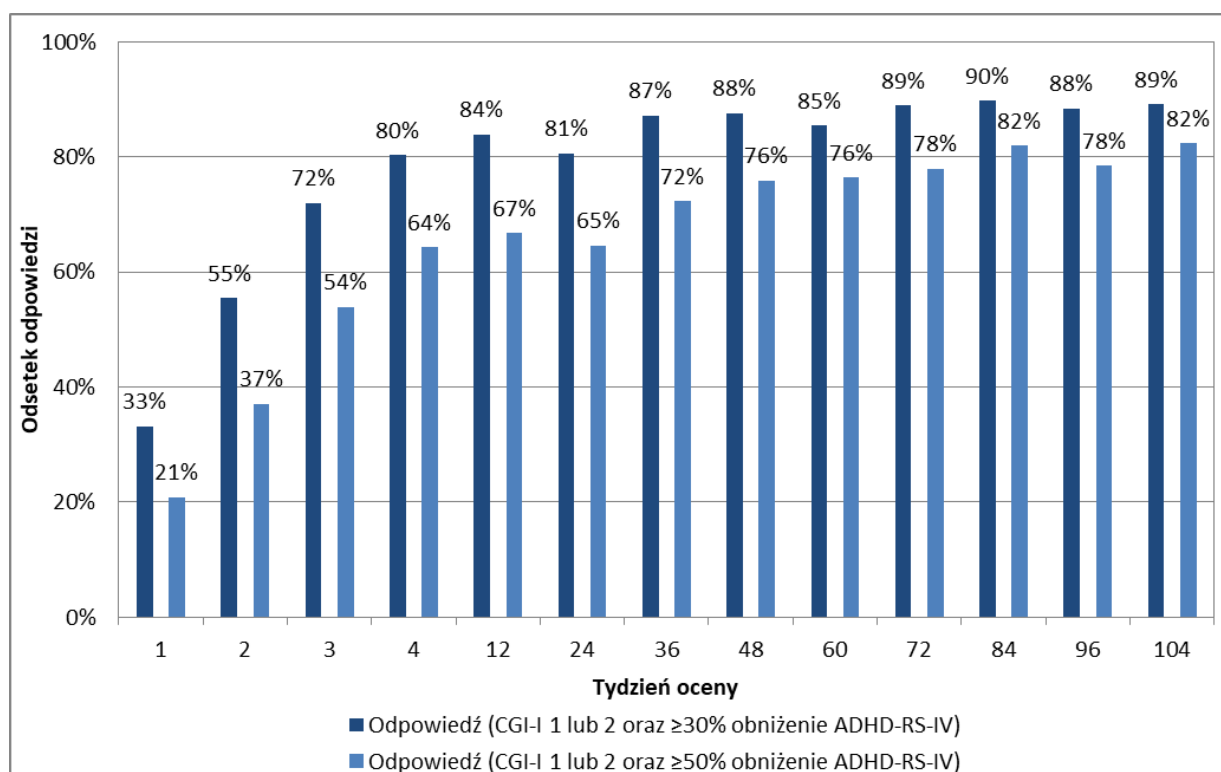
Średnia dzienna dawka lisdeksamfetaminy



Utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie

Przyjęte w modelu założenie długotrwałego utrzymywania się odpowiedzi na leczenie zweryfikowano porównując odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie w badaniu SPD489-404, wyliczone po każdej wizycie kontrolnej.

Wykres 4. Odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie, raportowane podczas kolejnych wizyt kontrolnych (Coghill 2017).



W horyzoncie 2-letnim odpowiedź na leczenie uzyskano u 82-89% pacjentów, w zależności od rozważanej definicji odpowiedzi. Zbliżone wartości (84-87%) uzyskano podczas 5-7 wizyty kontrolnej, po 3-9

miesiącach leczenia. Można więc przyjąć, że uzyskany początkowo efekt leczenia utrzymuje się podczas leczenia w dłuższym okresie czasowym, a nawet zwiększa się z czasem, co widać po rosnących odsetkach odpowiedzi według bardziej restrykcyjnego kryterium (jasnoniebieska seria danych na wykresie).

Poczynione w analizie założenie o utrzymywaniu się uzyskanego efektu podczas kontynuacji leczenia przez cały 1-roczny horyzont czasowy, znajduje więc uzasadnienie w długookresowych danych z rzeczywistej praktyki.

Odsetek pacjentów z uzyskaną odpowiedzią na leczenie

W analizie odsetek pacjentów z uzyskaną odpowiedzią na leczenie pochodził z badania *Dittmann 2013* i wynosił 81,7%. Wyznaczono go na wizycie kontrolnej w 9 tygodniu leczenia.

Porównując tę wartość do odsetków z badania *SPD489-404*, wyznaczonych podczas wizyt kontrolnych w 4 oraz 12 tygodniu leczenia (odpowiednio 80% oraz 84%, przyjmując definicję odpowiedzi bardziej zbliżoną do przyjętej w modelu: CGI-I 1 lub 2 oraz $\geq 30\%$ obniżenie ADHD-RS-IV) okazuje się, że są one bardzo zbliżone, co potwierdza wiarygodność oszacowania tego parametru.

Dodatkowo obliczono średni odsetek odpowiedzi w badaniu *SPD489-404* otrzymywanych podczas wizyt w trakcie pierwszego roku leczenia (w tym celu dokonano interpolacji liniowej wartości z wizyt w tygodniach 1-60). Otrzymano wynik 80,6% (0.95CI: 72,7-88,5%)¹. Wartość użyta w analizie mieści się w przedziale ufności, co stanowi dodatkowe potwierdzenie zgodności z danymi długookresowymi.

¹ W celu wyznaczenia przedziału ufności założono, że błędy pomiaru mają rozkład normalny.

Odsetek przerwania leczenia lisdeksamfetaminą z powodu zdarzeń niepożądanych

W modelu ekonomicznym, odsetki przerwania przyjęto za równe odsetkom przerwania spowodowanych wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w *Dittmann 2013*, dla lisdeksamfetaminy wartość ta wyniosła 6,25%. W badaniu *Coghill 2017*, podany odsetek przerwania leczenia był wyższy (12,40%).

Traktując przerwania jako proces wykładniczy (tj. zakładając, że są to zdarzenia od siebie niezależne i ryzyko ich zajścia jest stałe w czasie) można przyjąć, że wartość 6,25% odpowiada 1-rocznemu okresowi horyzontu czasowego modelu, a 12,40% odpowiada 2-letniemu okresowi badania *Coghill 2017*.

Przy takim założeniu, po przeskalowaniu otrzymuje się wyniki przedstawione w Tabeli 38

Tabela 38. Przeskalowane względem czasu odsetki przerwania leczenia lisdeksamfetaminą.

Źródło	1 rok	2 lata
Model	6,25%	12,89% ¹⁾
<i>Coghill 2017</i>	6,02% ¹⁾	12,40%

¹⁾ Wartość uzyskana poprzez przeskalowanie.

Skalowanie odbywało się zgodnie z zasadami rozkładu wykładniczego, tj. według wzoru,

$$H_t = (1 + H_T)^{\frac{t}{T}} - 1,$$

gdzie H_T – odsetek w czasie t . Uzyskane tą metodą odsetki wskazują na spójność założeń z danymi pochodzącymi z badania długookresowego.

6 Zestawienie parametrów modelu

6.1 Analiza podstawowa

Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, wraz ze wskazaniem źródeł oszacowania, zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 41).

Tabela 39. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej		Źródło
Horyzont czasowy [lat]	1		Założenie własne
Stopa dyskontowania	0% (koszty i wyniki)		Zgodnie z przyjętym horyzontem analizy
Czas trwania okresu doboru dawki [tygodni]	4		<i>Dittmann 2013</i>
Odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń lekarza	100%		Założenie własne
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie	Lisdeksamfetamina	81,7%	<i>Dittmann 2013</i>
	Atomoksetyna	63,6%	<i>Dittmann 2013</i>
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu nietolerancji	Lisdeksamfetamina	6,3%	<i>Dittmann 2013</i>
	Atomoksetyna	7,5%	<i>Dittmann 2013</i>
Miesięczny koszt leczenia w okresie doboru dawki [zł]	Lisdeksamfetamina (PPP)		Obliczenia własne na podstawie średniej dawki (<i>Dittmann 2013</i>) oraz ceny za miligram na podstawie danych od wnioskodawcy
	Lisdeksamfetamina (PPP+P)		Obliczenia własne na podstawie średniej dawki (<i>Dittmann 2013</i>) oraz ceny za miligram na podstawie danych od wnioskodawcy
	Atomoksetyna (PPP)	262,84	Obliczenia własne na podstawie średniej dawki (<i>Dittmann 2013</i>) oraz ceny za miligram na podstawie MZ 26/10/2018
	Atomoksetyna (PPP+P)	282,54	Obliczenia własne na podstawie średniej dawki (<i>Dittmann 2013</i>) oraz ceny za miligram na podstawie MZ 26/10/2018
Miesięczny koszt leczenia w okresie po dostosowaniu dawki [zł]	Lisdeksamfetamina (PPP)		Obliczenia własne na podstawie średniej dawki (<i>Dittmann 2013</i>) oraz ceny za miligram na podstawie danych od wnioskodawcy
	Lisdeksamfetamina (PPP+P)		Obliczenia własne na podstawie średniej dawki (<i>Dittmann 2013</i>) oraz ceny za miligram na podstawie danych od wnioskodawcy

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Atomoksetyna (PPP)	321,59	Obliczenia własne na podstawie średniej dawki (<i>Dittmann 2013</i>) oraz ceny za miligram na podstawie <i>MZ 26/10/2018</i>
Atomoksetyna (PPP+P)	345,70	Obliczenia własne na podstawie średniej dawki (<i>Dittmann 2013</i>) oraz ceny za miligram na podstawie <i>MZ 26/10/2018</i>
Miesięczne koszty nielekowe dla pacjentów z odpowiedzią [zł]	25,06	Obliczenia własne na podstawie cen jednostkowych świadczeń z katalogów NFZ (<i>NFZ/41/2018</i> , <i>NFZ/64/2018</i>) i zużycia poszczególnych świadczeń (<i>Zimovetz 2016</i>)
Miesięczne koszty nielekowe dla pacjentów bez odpowiedzi [zł]	49,75	Obliczenia własne na podstawie cen jednostkowych świadczeń z katalogów NFZ (<i>NFZ/41/2018</i> , <i>NFZ/64/2018</i>) i zużycia poszczególnych świadczeń (<i>Zimovetz 2016</i>)
Użyteczności stanów zdrowia	Pacjent z odpowiedzią na leczenie	0,84 <i>Bouwman 2014</i>
	Pacjent bez odpowiedzi na leczenie	0,75 <i>Bouwman 2014</i>
Średnia dawka lisdeksamfetaminy [mg]	Okres doboru dawki	■ <i>Dittmann 2013</i>
	Dawka terapeutyczna	■ <i>Dittmann 2013</i>
Średnia dawka atomoksetyny [mg]	Okres doboru dawki	32,88 <i>Dittmann 2013</i>
	Dawka terapeutyczna	40,23 <i>Dittmann 2013</i>

6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości (AW)

Tabela 40. Zestawienie wartości parametrów wejściowych deterministycznej analizy wrażliwości (AW).

Wariant	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
1	Horyzont czasowy [lat]	1 rok	5 lat	Wytyczne AOTMiT 2016
2	Sekwencja leczenia	Brak kolejnych linii leczenia po niepowodzeniu leczenia lisdeksamfetaminą	Atomoksetyna po niepowodzeniu leczenia lisdeksamfetaminą	W związku z faktem, że wskazania refundacyjne dla atomoksetyny („nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette’a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 roku życia oraz u młodzieży”) dopuszczają zastosowanie leku <i>Strattera</i> ® po niepowodzeniu terapii lisdeksamfetaminą, uznano za zasadne przetestowanie wariantu porównującego sekwencje leczenia: LDX -> ATX vs ATX -> brak dalszego leczenia
3			0,90 / 0,84	<i>Hodgkins 2013</i>
4			0,84 / 0,77	<i>Coghill 2004</i>
5			0,83 / 0,75	Minimalna użyteczność pacjentów z odpowiedzią (LCI <i>Bouwman 2014</i>)
6	Użyteczności stanów zdrowia Pacjenci z/bez odpowiedzi	0,84 / 0,75	0,85 / 0,75	Maksymalna użyteczność pacjentów z odpowiedzią (HCI <i>Bouwman 2014</i>)
7			0,83 / 0,72	Minimalna użyteczność pacjentów bez odpowiedzi (LCI <i>Bouwman 2014</i>)
8			0,83 / 0,78	Maksymalna użyteczność pacjentów bez odpowiedzi (HCI <i>Bouwman 2014</i>)

Wariant	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
9	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie	LDX: 81,7%; ATX: 63,6%	LDX: 72,4%; ATX: 63,7%	<i>Dittmann 2013</i> (alternatywna definicja odpowiedzi: $\geq 25\%$ poprawa w skali ADHD-RS-IV)
10			LDX: 79%; ATX: 54%	<i>Joseph 2017</i>
11			LDX: 88,5%; ATX: 63,6%	Maksymalna skuteczność lisdeksamfetaminy (UCI z <i>Dittmann 2013</i>)
12			LDX: 75,0%; ATX: 63,6%	Minimalna skuteczność lisdeksamfetaminy (LCI z <i>Dittmann 2013</i>)
13	Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu nietolerancji	LDX: 6,3%; ATX: 7,5%	LDX: 6,2%; ATX: 4,8%	<i>Joseph 2017</i>
14	Dawkowanie lisdeksamfetaminy	[REDACTED]	[REDACTED]	Maksymalna dawka lisdeksamfetaminy (UCI z <i>Dittmann 2013</i>)
15			[REDACTED]	Minimalna dawka lisdeksamfetaminy (LCI z <i>Dittmann 2013</i>)
16			51,01 mg/dzień	Średnia ważona z badań RCT dla lisdeksamfetaminy vs placebo (<i>Biederman 2007, Findling 2011, Coghill 2013</i>)
17	Dawkowanie atomoksetyny	40,23 mg/dzień	43,86 mg/dzień	Średnia ważona z badań RCT dla atomoksetyny
18			44,36 mg/dzień	Praktyka kliniczna w Polsce (badanie <i>COGNOSCO 2017</i>) ¹⁾
19	Bezpośrednie koszty nielekowe u pacjentów z/bez odpowiedzi	25,06 zł / 49,75 zł	28,75 zł / 47,18 zł	<i>King 2006</i>

¹⁾ Patrz załącznik 11.4 (str. 94); LCI – Dolna granica przedziału ufności (ang. Lower Confidence Interval); HCI – Górna granica przedziału ufności (ang. Upper Confidence Interval).

6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Tabela 41 przedstawia wszystkie parametry modelu wraz z ich rozkładami użytymi w probabilistycznej analizie wrażliwości. Wybór typu rozkładu opierał się na charakterystyce poszczególnych parametrów (np. zmiennym przyjmującym wartości z zakresie 0-1, tj. prawdopodobieństwa i użyteczności, przypisywano rozkład jednostkowy beta) oraz dostępnych danych dotyczących niepewności oszacowania zmiennej.

Tabela 41. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie	Lisdeksamfetamina	0,817	Beta	$\alpha=103, \beta=23$
	Atomoksetyna	0,636	Beta	$\alpha=84, \beta=48$
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu nietolerancji	Lisdeksamfetamina	0,063	Beta	$\alpha=8, \beta=120$
	Atomoksetyna	0,075	Beta	$\alpha=10, \beta=124$
Miesięczne nielekowe koszty bezpośrednie dla pacjentów z odpowiedzią [zł]		25,06	Jednostajny	$a=20,05, b=30,07$
Miesięczne nielekowe koszty bezpośrednie dla pacjentów bez odpowiedzi [zł]		49,75	Jednostajny	$a=39,80, b=59,70$
Użyteczności stanów zdrowia	Pacjent z odpowiedzią na leczenie	0,84	Beta	$\alpha=2091,50, \beta=398,38$
	Pacjent bez odpowiedzi na leczenie	0,75	Beta	$\alpha=780,50, \beta=260,17$
Dawkowanie w okresie doboru dawki	Lisdeksamfetamina	█	█	█
	Atomoksetyna	32,88	Normalny	Średnia=32,88, SE=1,42
Dawkowanie (optymalna dawka)	Lisdeksamfetamina	█	█	█
	Atomoksetyna	40,23	Normalny	Średnia=40,23, SE=1,73

7 Wyniki analizy ekonomicznej

7.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa)

Tabela 42 przedstawia zestawienie kosztów z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz łączonej płatnika i świadczeniobiorcy (PPP+P), w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym. Wyniki zdrowotne otrzymane w modelu w analogicznym horyzoncie czasowym przedstawia Tabela 43.

Tabela 42. Zestawienie kosztów lisdeksamfetaminy oraz atomoksetyny w horyzoncie 1 roku.

Kategoria	PPP		PPP+P	
	Lisdeksamfetamina	Atomoksetyna	Lisdeksamfetamina	Atomoksetyna
Koszty leków (z uwzględnieniem RSS)	■	2 526	■	2 715
Koszty leków (bez uwzględnienia RSS)	■		■	
Bezpośrednie koszty nielekowe	■	465	■	465
Łączne koszty (z uwzględnieniem RSS)	■	2 991	■	3 180
Łączne koszty (bez uwzględnienia RSS)	9 864		9 917	

Tabela 43. Zestawienie wyników lisdeksamfetaminy oraz atomoksetyny w horyzoncie 1 roku.

Kategoria	Lisdeksamfetamina	Atomoksetyna	Inkrementalne
Dni z odpowiedzią	280/365	215/365	65/365
Łączna liczba QALY	0,8163	0,8010	0,0154

Leczenie lisdeksamfetaminą wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,0154 QALY w skali roku w stosunku do obecnie stosowanej atomoksetyny. Uzyskane QALY wiążą się z 280 dniami rocznie, w których pacjent doświadcza odpowiedzi w przypadku terapii lisdeksamfetaminą. Przy stosowaniu atomoksetyny liczba dni z odpowiedzią w okresie roku wynosi 215 dni, co daje inkrementalny efekt w wysokości dodatkowych 65 dni rocznie z odpowiedzią na korzyść *Elvanse*[®].

7.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa)

7.2.1 Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Tabela 44 przedstawia oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla porównania lisdeksamfetaminy dimezylanu z atomoksetyną, z perspektywy płatnika publicznego (PPP). Wyniki przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej CUA: wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego *Elvanse*[®] z perspektywy PPP.

Lek	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (LDX vs ATX)		ICUR [zł/QALY] (LDX vs ATX)
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)					
Lisdeksamfetamina	█	0,816	-	-	-
Atomoksetyna	2 991	0,801	█	0,015	█
Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)					
Lisdeksamfetamina	9 864	0,816	-	-	-
Atomoksetyna	2 991	0,801	6 874	0,015	447 513

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wynikający z zastosowania lisdeksamfetaminy zamiast atomoksetyny w populacji dzieci > 6 r.ż. z ADHD po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia metylofenidatem wynosi █ po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu *Elvanse*[®] █

W analizie bez uwzględnienia RSS, wartość ICUR była wyższa od przyjętego progu opłacalności i wyniosła 447 513 zł/QALY.

7.2.2 Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki podstawowej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy łączonej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P), w przeliczeniu na jednego pacjenta, przedstawia Tabela 45.

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej CUA: wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego *Elvanse*[®] z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Lek	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (LDX vs ATX)		ICUR [zł/QALY] (LDX vs ATX)
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)					
Lisdeksamfetamina	█	0,816	-	-	-
Atomoksetyna	3 180	0,801	█	0,015	█
Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)					
Lisdeksamfetamina	9 917	0,816	-	-	-

Lek	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (LDX vs ATX)		ICUR [zł/QALY] (LDX vs ATX)
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
Atomoksetyna	3 180	0,801	6 737	0,015	438 594

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wynikający z zastosowania lisdeksamfetaminy zamiast atomoksetyny w populacji dzieci >6 r.ż. z ADHD po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia metylofenidatem wynosi [REDACTED] po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu *Elvanse*® [REDACTED]

W analizie bez uwzględnienia RSS, wartość ICUR była wyższa od przyjętego progu opłacalności i wyniosła 438 594 zł/QALY.

7.3 Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa)

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając ceny zbytu netto dostępnych opakowań produktu leczniczego *Elvanse*® (30 kapsułek a 30 mg, 30 kapsułek a 50 mg, 30 kapsułek a 70 mg lisdeksamfetaminy), przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (139 953 zł/QALY).

W analizie progowej przyjęto, że ceny progowe będą proporcjonalne do proponowanych wyjściowych cen zbytu netto dla wszystkich prezentacji produktu *Elvanse*®. [REDACTED]

Wyniki analizy progowej dla lisdeksamfetaminy, kolejno z perspektywy płatnika i perspektywy łączonej, przedstawia Tabela 46.

Tabela 46. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym.

Analiza	Progowa cena zbytu netto <i>Elvanse</i> [®] [zł]		
	30 kapsułek a 30 mg	30 kapsułek a 50 mg	30 kapsułek a 70 mg
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)			
Podstawowa	■	■	■
Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)			
Podstawowa	■	■	■

Cena zbytu netto produktu *Elvanse*[®], przy której koszt uzyskania QALY jest równy progowi opłacalności (139 953 zł) wynosi (odpowiednio dla PPP / PPP+P): ■

7.4 Wyniki analizy wrażliwości

7.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Zestawienie wariantów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 6.2 (Tabela 40, str. 62). W tabelach przedstawianych w niniejszym rozdziale, numeracja wariantów analizy pokrywa się z numeracją z wykazu wariantów.

7.4.1.1 Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Tabela 47 i Tabela 48 przedstawiają wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (PPP), kolejno w wariancie z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS. Ceny progowe dla poszczególnych prezentacji leku *Elvanse*[®] są wspólne, dla czytelności powtórzono je w obu tabelach.

Tabela 47. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla produktu leczniczego *Elvanse*[®] – perspektywa PPP, z uwzględnieniem RSS.

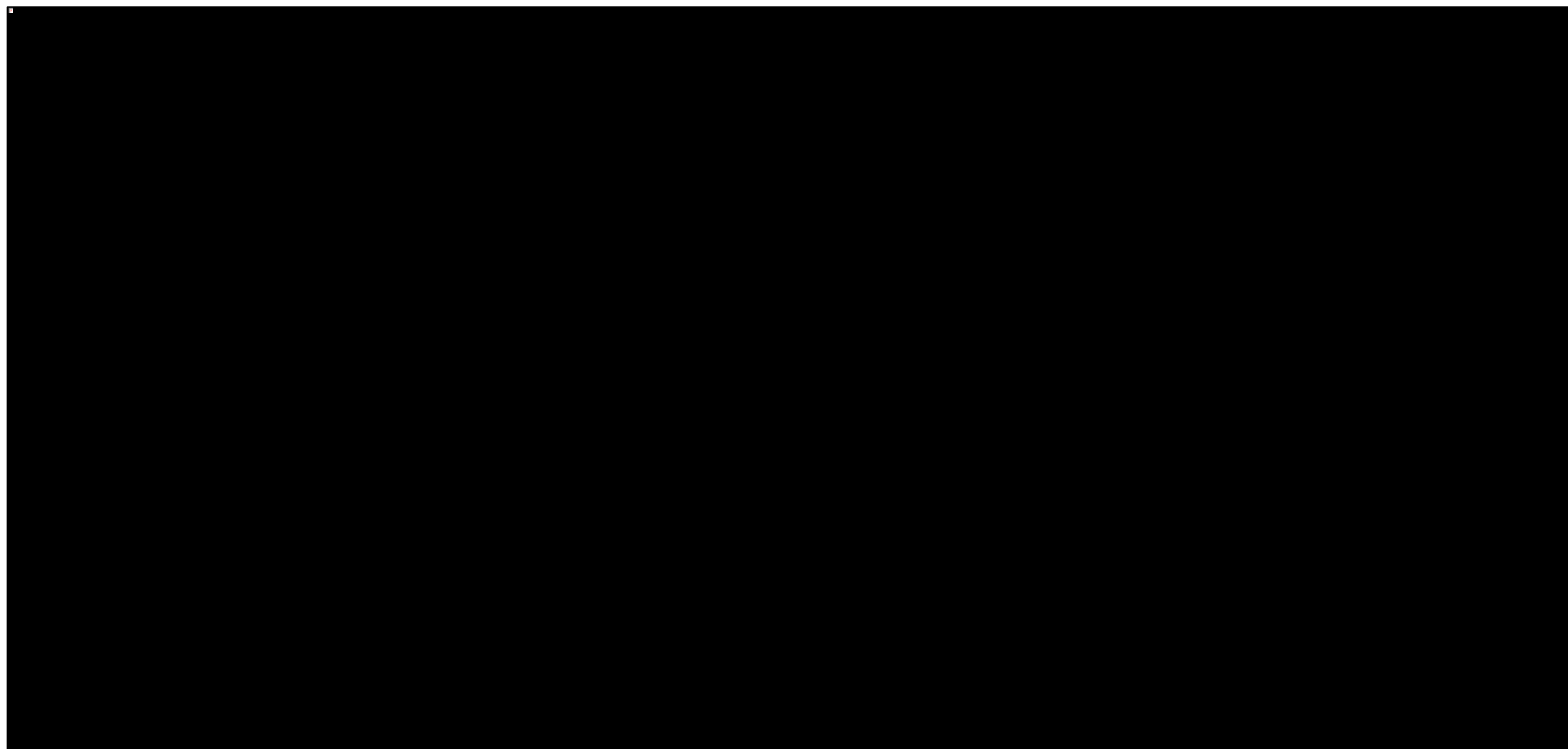
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Elvanse[®]
(lisdexamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem



Wykres 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla produktu leczniczego *Elvanse*[®] – perspektywa PPP, z uwzględnieniem RSS.



Elvanse[®]
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

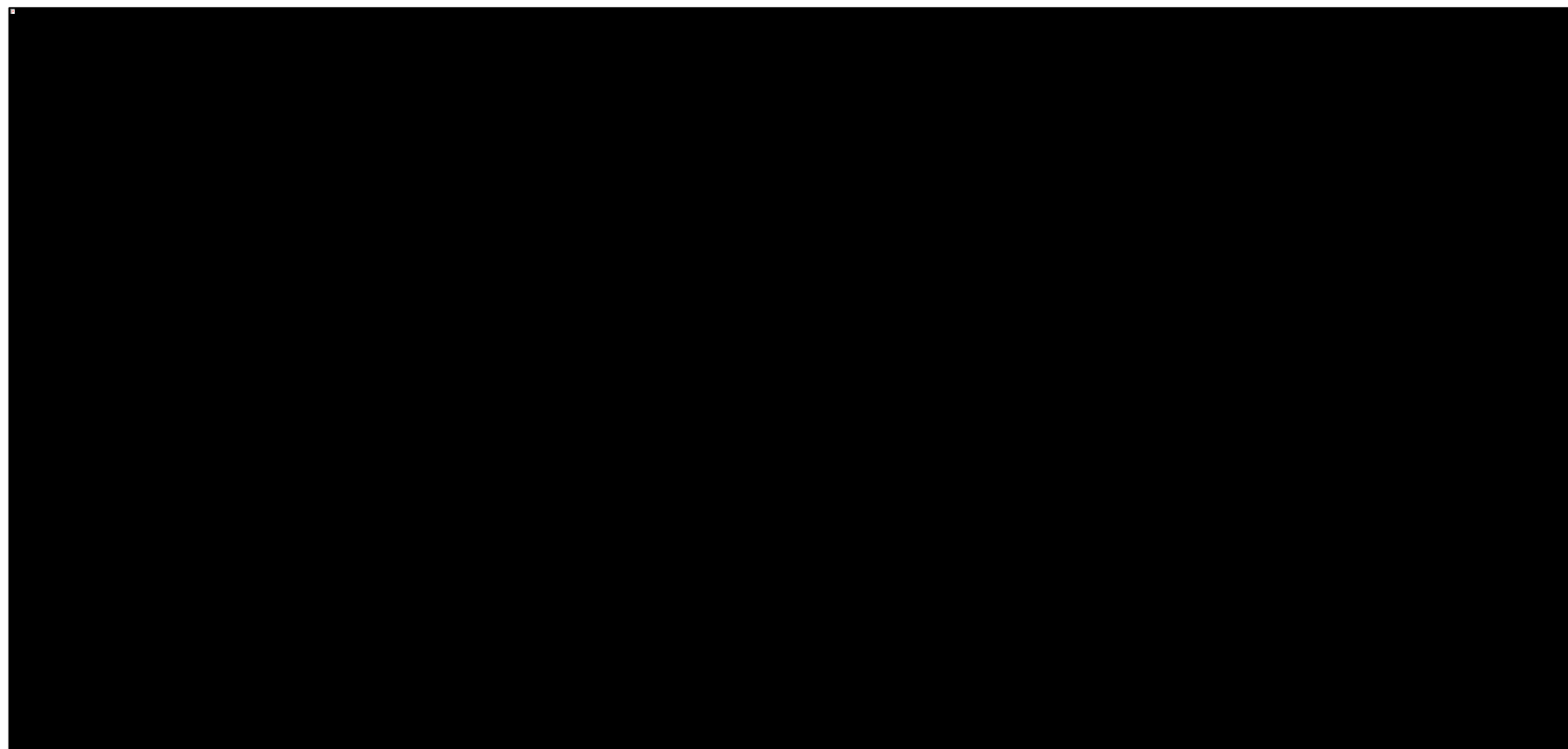
Tabela 48. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla produktu leczniczego *Elvanse*[®] – perspektywa PPP, bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7	Wariant 8	Wariant 9	Wariant 10	Wariant 11
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
16	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
18	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
27	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
28	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
29	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
31	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
32	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
34	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
35	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
36	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
37	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
39	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
42	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
43	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
44	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
45	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
47	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
49	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
51	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
52	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
53	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
54	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
55	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
56	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
57	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
58	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
59	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Elvanse[®] (lisdexamfetamina dimezylanu) w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD po niepowodzeniu terapii metylofenidatem

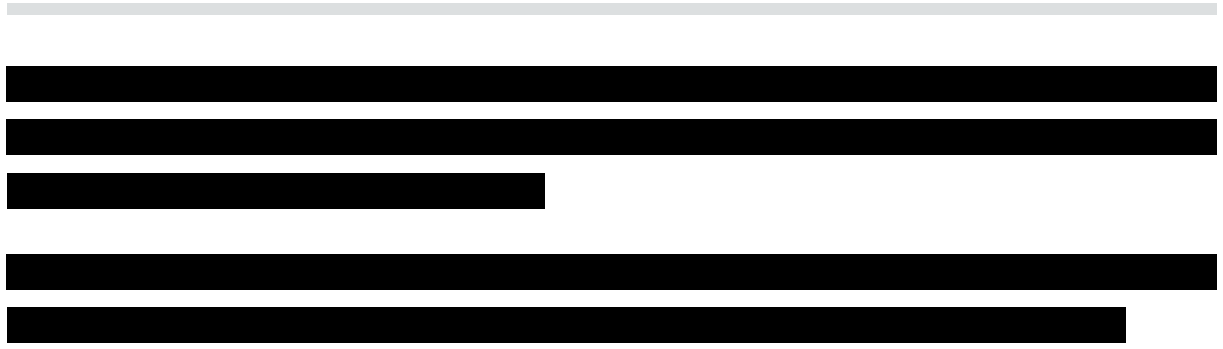


Wykres 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla produktu leczniczego *Elvanse*[®] – perspektywa PPP, bez uwzględnienia RSS.



Elvanse[®]
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem



7.4.1.2 Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 49 i Tabela 50 przedstawiają wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (PPP), kolejno w wariancie z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS. Ceny progowe dla poszczególnych prezentacji leku *Elvanse*[®] są wspólne, dla czytelności powtórzono je w obu tabelach.

Wykres 7. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla produktu leczniczego *Elvanse*[®] – perspektywa PPP+P, z uwzględnieniem RSS.

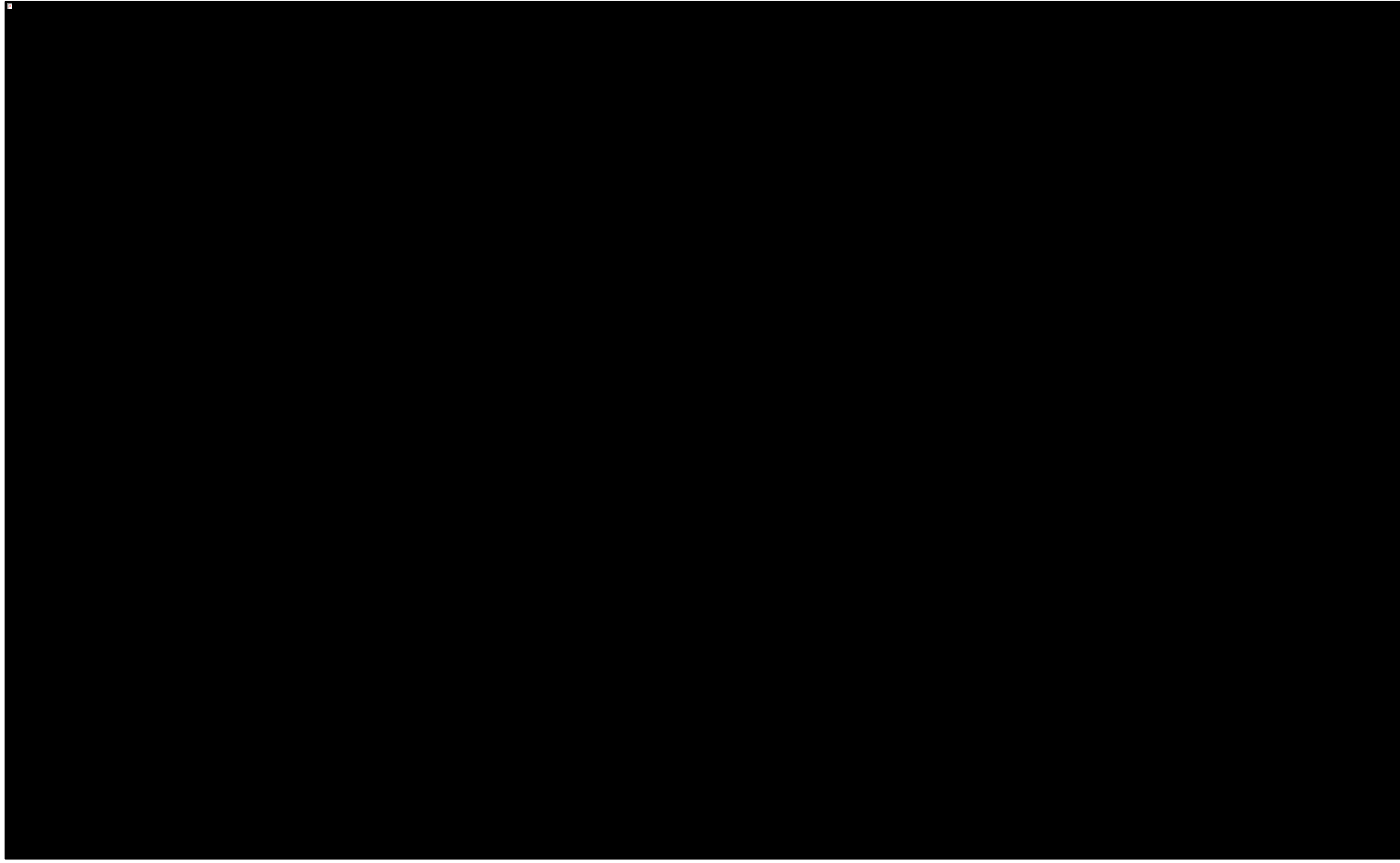
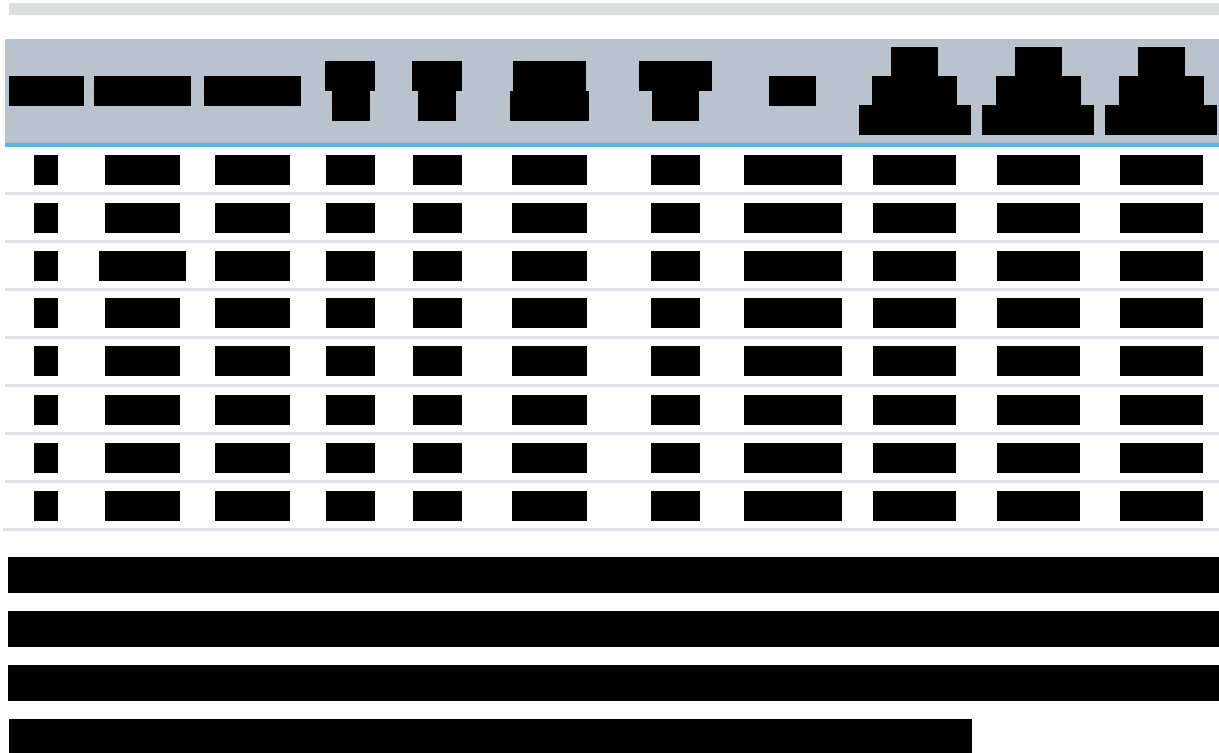


Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla produktu leczniczego *Elvanse*[®] – perspektywa PPP+P, bez uwzględnienia RSS.

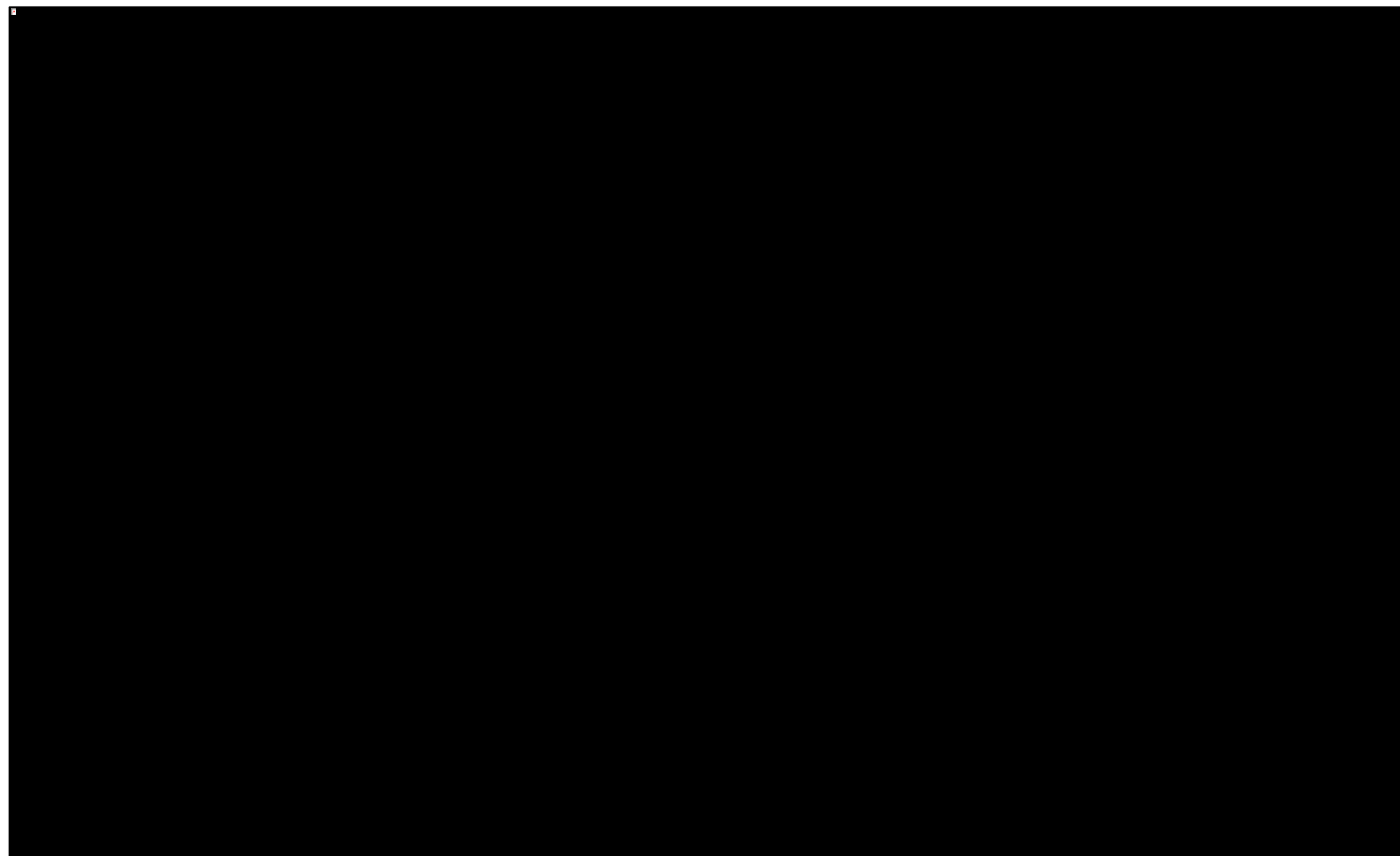
I										
I										
I										
I										
I										
I										
I										
I										
I										
I										
I										
I										
I										
I										

Elvanse[®]
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci w wieku powyżej 6 lat z ADHD
po niepowodzeniu terapii metylofenidatem



Wykres 8. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla produktu leczniczego *Elvanse*[®] – perspektywa PPP+P, bez uwzględnienia RSS.



7.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Przeprowadzono cztery warianty analizy probabilistycznej, po jednym na każdą z perspektyw, z dodatkowym podziałem na wariant z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS. Każdy wariant analizy probabilistycznej składał się z 1 000 przebiegów (symulacji). W załączniku 11.3 (str. 92) dołączono wykresy rozrzutu (*scatterplot*) wyników kosztów-użyteczności dla wszystkich przeprowadzonych wariantów probabilistycznej analizy wrażliwości.

7.4.2.1 Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

W tej sekcji zaprezentowane są wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości po przyjęciu perspektywy płatnika publicznego, kolejno z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS.

7.4.2.1.1 Analiza z uwzględnieniem RSS

Poniższa Tabela 51 przedstawia wyniki PSA w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

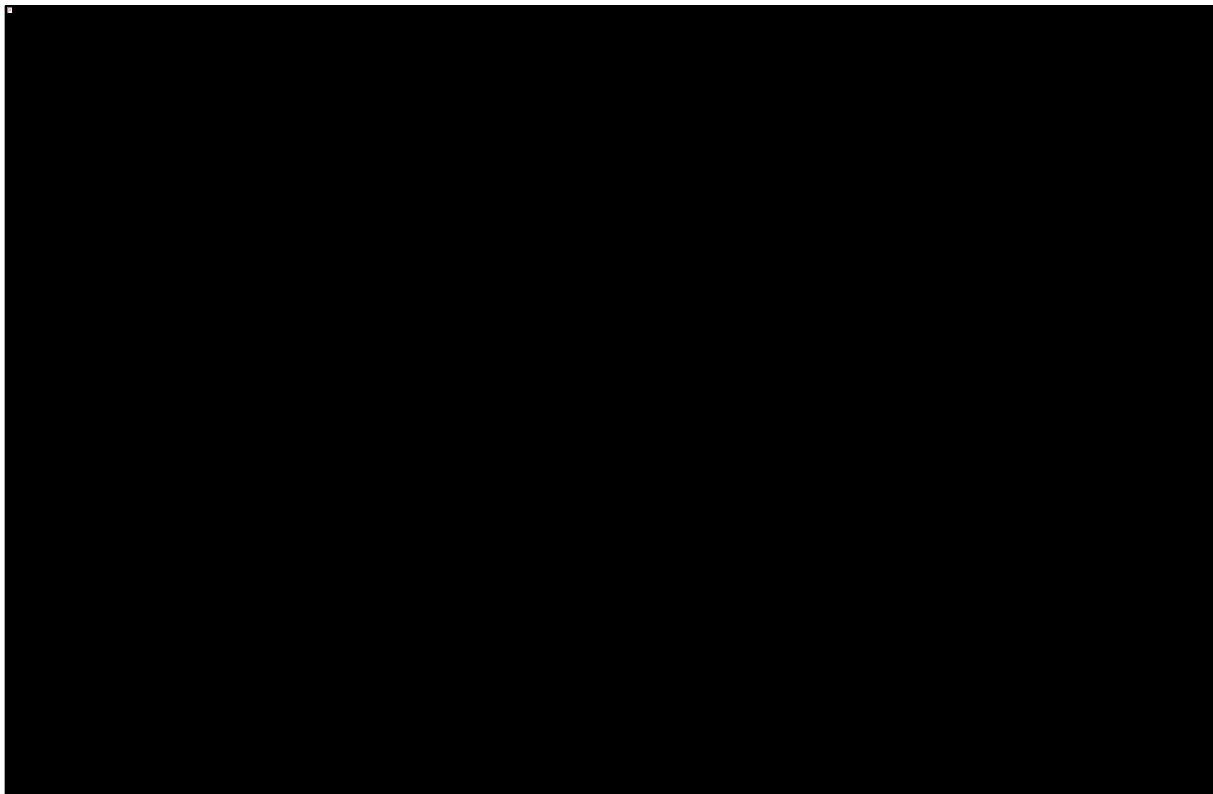
Tabela 51. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP, z RSS).

Lek	Koszty			QALY		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Lisdeksamfetamina	■	■	■	0,82	0,80	0,83
Atomoksetyna	2 984	2 704	3 309	0,80	0,79	0,81

Przy gotowości do zapłaty (WTP) na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 953 PLN), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lisdeksamfetaminy względem atomoksetyny wynosi ■

Wykres 9 przedstawia krzywą akceptowalności kosztów-użyteczności lisdeksamfetaminy względem atomoksetyny w rozważanym wariantcie.

Wykres 9. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności LDX vs ATX (PPP, z RSS).



7.4.2.1.2 Analiza bez uwzględnienia RSS

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości po przyjęciu perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS przedstawia poniższa Tabela 52.

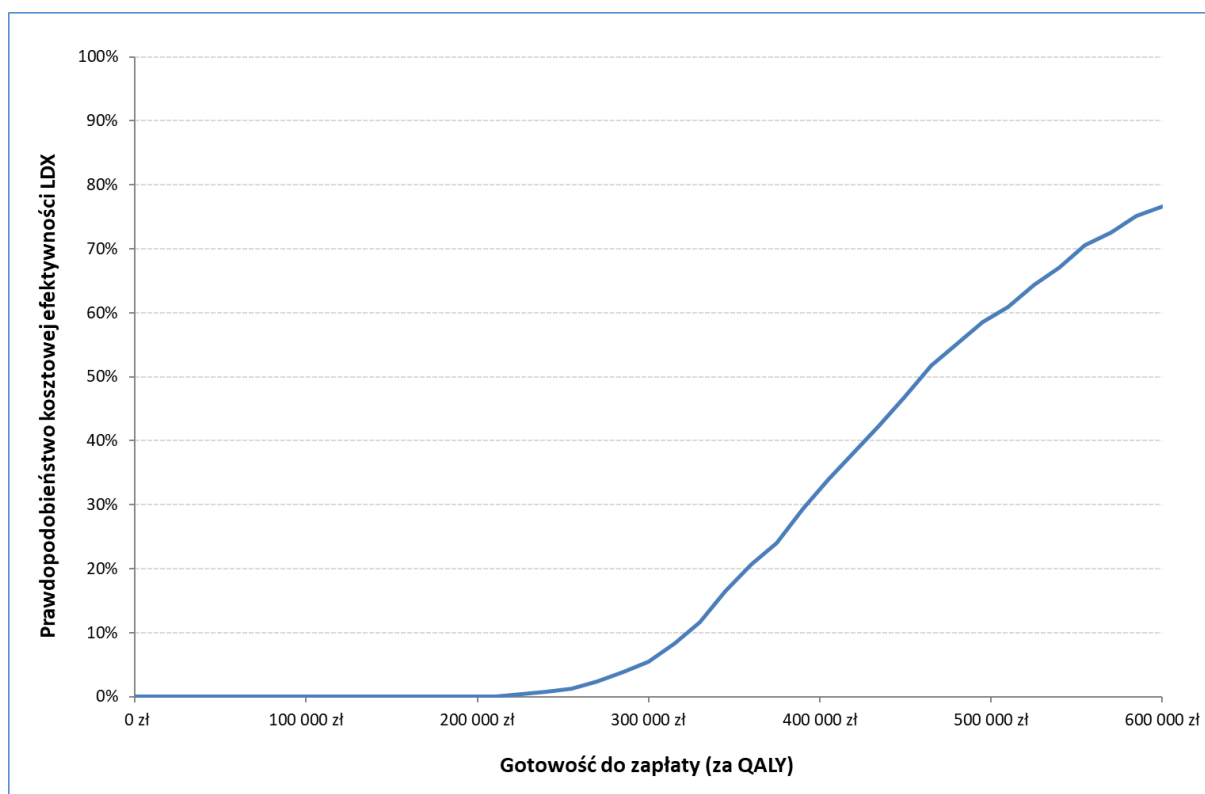
Tabela 52. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP, bez RSS).

Lek	Koszty			QALY		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Lisdeksamfetamina	9 850	9 032	10 637	0,82	0,80	0,83
Atomoksetyna	2 995	2 697	3 289	0,80	0,79	0,81

Przy gotowości do zapłaty (WTP) na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 953 PLN), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lisdeksamfetaminy względem atomoksetyny wynosi 0,0%. Stochastyczny ICUR wyniósł 449 662 zł (95% CI: 294 do 907 tys. zł).

Wykres 10 przedstawia krzywą akceptowalności kosztów-użyteczności lisdeksamfetaminy względem atomoksetyny w rozważanym wariancie.

Wykres 10. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności LDX vs ATX (PPP, bez RSS).



7.4.2.2 Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

7.4.2.2.1 Analiza z uwzględnieniem RSS

W tej sekcji zaprezentowane są wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości po przyjęciu perspektywy łączonej płatnika i pacjenta z uwzględnieniem RSS. Poniższa Tabela 53 przedstawia wyniki analizy.

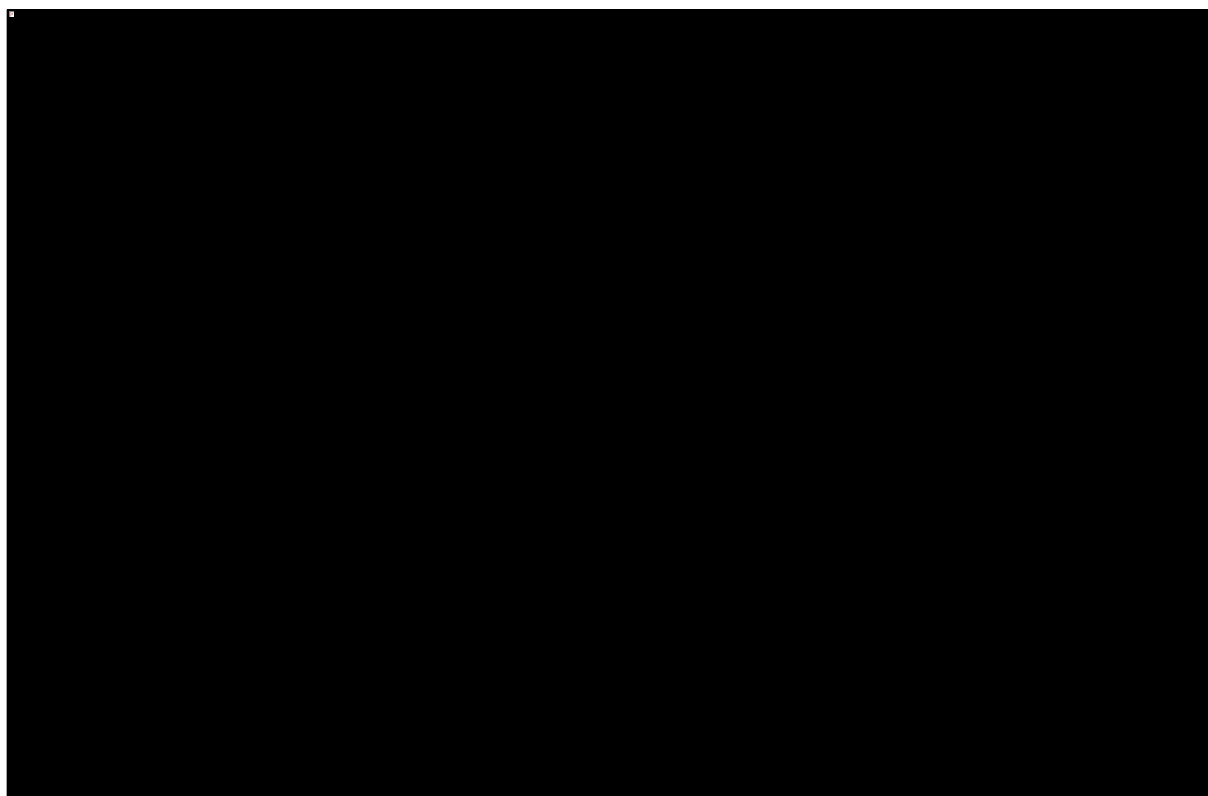
Tabela 53. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP+P, z RSS).

Lek	Koszty			QALY		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Lisdeksamfetamina	■	■	■	0,82	0,80	0,83
Atomoksetyna	3 178	2 854	3 491	0,80	0,79	0,81

Przy gotowości do zapłaty (WTP) na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 953 PLN) prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lisdeksamfetaminy wynosi ■

Wykres 11 przedstawia krzywą akceptowalności kosztów-użyteczności lisdeksamfetaminy względem atomoksetyny w rozważanym wariantcie.

Wykres 11. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności LDX vs ATX (PPP+P, z RSS).



7.4.2.2.2 Analiza bez uwzględnienia RSS

Tabela 54 przedstawia wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości po przyjęciu perspektywy łączonej płatnika i pacjenta bez uwzględnienia RSS.

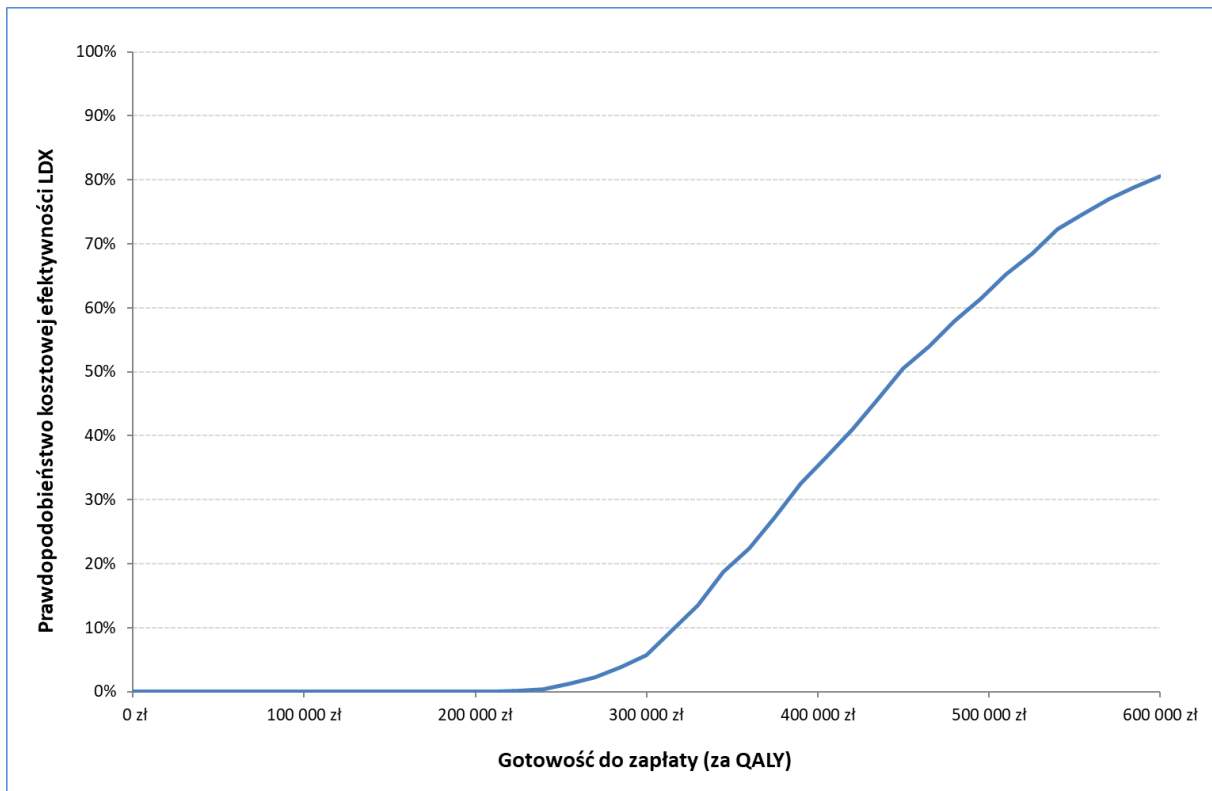
Tabela 54. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP+P, bez RSS).

Lek	Koszty			QALY		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Lisdeksamfetamina	9 926	9 180	10 685	0,82	0,80	0,83
Atomoksetyna	3 188	2 886	3 508	0,80	0,79	0,81

Przy gotowości do zapłaty (WTP) na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 953 PLN), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lisdeksamfetaminy wynosi 0,0%. Stochastyczny ICUR wyniósł 437 667 zł (95% CI: 294 do 825 tys. zł).

Wykres 12 przedstawia krzywą akceptowalności kosztów-użyteczności lisdeksamfetaminy względem atomoksetyny w rozważanym wariancie.

Wykres 12. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności LDX vs ATX (PPP+P, bez RSS).



8 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów z ADHD. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania:

Roczny horyzont czasowy

Przyjęty w modelu roczny horyzont czasowy jest pewnym uproszczeniem zważywszy na fakt, że farmakoterapia ADHD może trwać przez wiele lat. Na korzyść horyzontu jednorocznego może przemawiać to, że leczenie farmakologiczne wśród dzieci i młodzieży odbywa się w rocznym cyklach zgodnych z rokiem szkolnym, spowodowanych tym, że wielu opiekunów decyduje się na odstawienie leku na czas trwania wakacji i ewentualny powrót do leczenia – po całościowej ocenie skuteczności terapii – na początku kolejnego roku szkolnego.

Przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego wymagałoby również oszacowania większej liczby parametrów: odsetka pacjentów stosujących się do zaleceń lekarza, długookresowych przerw związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, sekwencjonowania leczenia i danych dotyczących utrzymywania się odpowiedzi u pacjentów. Potrzebne dane do wiarygodnego oszacowania tych parametrów musiałyby pochodzić z długookresowych badań obserwacyjnych, które na ten moment dla lisdeksamfetaminy są niedostępne – najdłuższe badanie (*SPD489-404*) obejmuje horyzont dwóch lat stosowania LDX w warunkach praktyki klinicznej i potwierdza założenia niniejszego modelu (zob. Rozdział 5.3. Walidacja zewnętrzna).

W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym horyzont czasowy obecnego modelu ekonomicznego przedłużono do 5 lat. Takie założenie skutkowało [REDAKTOWANE]. Trzeba jednak dodać, że jest to wariant oparty na uproszczonych założeniach, który nie uwzględnia wyżej wymienionych parametrów długookresowych.

Brak modelowania kolejnych linii leczenia

Po niepowodzeniu leczenia lisdeksamfetaminą (lub atomoksetyną) zakłada się, że pacjenci nie otrzymują żadnego kolejnego leczenia. Założenie to poczyniono w obliczu krótkiego horyzontu analizy oraz braku danych potrzebnych do wiarygodnego zamodelowania dłużejletniego leczenia (jak w punkcie wyżej).

Analiza wrażliwości zawiera wariant, w którym po niepowodzeniu leczenia lisdeksamfetaminą pacjentom podaje się atomoksetynę. Możliwość zastosowania takiej sekwencji wynika z aktualnych wskazań refundacyjnych dla produktu *Strattera*[®], które obejmują m.in. leczenie ADHD „z niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 roku życia oraz u młodzieży”. Wyniki powyższego wariantu potwierdzają wniosek o kosztowej efektywności LDX, przy czym należy mieć na uwadze, że sekwencja leczenia LDX->ATX porównywana jest z zastosowaniem atomoksetyny bez kolejnej linii aktywnej farmakoterapii.

W Polsce jedynym lekiem znajdującym się w wykazie leków refundowanych i stosowanym po niepowodzeniu terapii metylofenidatem jest atomoksetyna (MZ 26/10/2018). Pacjenci mają również dostęp – w ramach importu docelowego – do guanfacyny, jednak zgodnie z informacjami MZ dotychczas nie wydano żadnej zgody na refundację ocenianego leku, przy czym prowadzone jest postępowanie refundacyjne dla jednego pacjenta (AOTMiT/REK/45/2018). W związku z ograniczonym dostępem do guanfacyny w Polsce, nie rozważano wariantów analizy z sekwencją leczenia obejmującą tego leku.

Nieuwzględnienie występowania zdarzeń niepożądanych

W modelu nie uwzględniano kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Postępowanie takie jest uzasadnione poczynionym założeniem o podobieństwie profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji (lisdeksamfetaminy) oraz komparatora (atomoksetyny), popartym wynikami badania RCT *Dittmann 2013*. W takim przypadku uwzględnienie występowania zdarzeń niepożądanych miałyby jednakowy wpływ na obie te interwencje i nie prowadziłyby do różnicy w wynikach ani wnioskach końcowych.

Czterotygodniowy okres doboru optymalnej dawki

W badaniu *Dittmann 2013*, będącym głównym źródłem danych klinicznych dla obu porównywanych interwencji, dawkę optymalną zarówno dla lisdeksamfetaminy, jak i atomoksetyny, dobierano w trakcie trwającego cztery tygodnie okresu. W raporcie *AWMSG 2013* wskazano, że dobór optymalnej dawki atomoksetyny może trwać nawet osiem tygodni. Dłuższy okres doboru dawki mogłoby się przełożyć

na wyższą dawkę terapeutyczną, czyli wyższe koszty atomoksetyny w modelu, ale także na większy efekt kliniczny osiągany przez tę terapię. W związku z tym oczekiwany wpływ dłuższego okresu doboru dawki na efektywność kosztów lisdeksamfetaminy nie jest znany.

Długookresowe utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie

W modelu przyjęto uproszczone założenie, że otrzymany na początku leczenia efekt kliniczny w postaci odpowiedzi na leczenie utrzymuje się przez cały horyzont czasowy modelu (1 rok). Walidacja zewnętrzna (rozdział 5.3, str. 56) potwierdziła racjonalność takiego założenia w odniesieniu do lisdeksamfetaminy, nie odnaleziono natomiast analogicznych danych dla atomoksetyny.

9 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego *Elvanse*[®] (lisdexkamfetamina dimezylanu) w leczeniu dzieci powyżej 6 roku życia z ADHD po niepowodzeniu wcześniejszej terapii metylofenidatem w warunkach polskich. Wielkość potencjalnej populacji pacjentów, którzy mogliby skorzystać z farmakoterapii lisdexkamfetaminą oszacowano na około [REDACTED]

Analizę ekonomiczną wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*). Przestrzeganie rzeczonych wytycznych i zaleceń zagwarantowało osiągnięcie odpowiedniej jakości analizy.

Wykorzystany w analizie model farmakoekonomiczny uwzględnia jedyny refundowany w tym wskazaniu lek w Polsce – atomoksetynę (produkt leczniczy *Strattera*[®]). Pacjenci mają również dostęp, w ramach importu docelowego, do guanfacyny (produkt leczniczy *Intuniv*[®]), jednak zgodnie z informacjami MZ dotychczas nie wydano żadnej zgody na refundację ocenianego leku, przy czym prowadzone jest postępowanie refundacyjne dla jednego pacjenta (*AOTMiT/REK/45/2018*). Wobec ograniczonego dostępu i znikomego udziału rynkowego guanfacyny ustalono, że jedynym lekiem, z którym można porównywać lisdexkamfetaminę w warunkach polskich jest atomoksetyna.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mocną stroną prezentowanej analizy jest możliwość przeprowadzenia szerokiej analizy wrażliwości uwzględniającej nie tylko dane wejściowe do modelu, ale także pozwalającej także na zmianę jego kluczowych założeń dotyczących horyzontu czasowego, sekwencji stosowanych leków czy długotrwałego utrzymywania się efektów zdrowotnych. W niniejszej analizie dążono do racjonalnego wyboru wariantu podstawowego oraz dodatkowo testowania wpływu alternatywnych założeń i technik modelowania w ramach AW, co pozwoliło istotnie zmniejszyć niepewność wyników analizy podstawowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

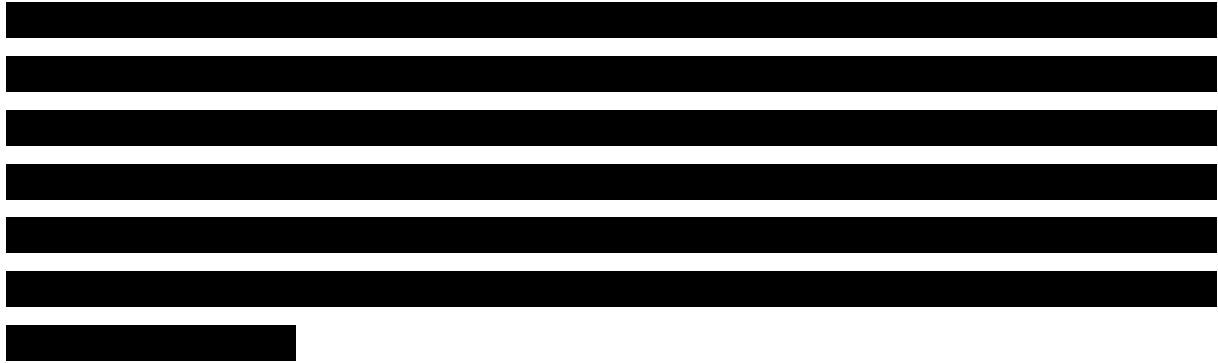
W ramach modelowania konieczne było uwzględnienie użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, co pozwoliło oszacować liczbę lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Zestaw użyteczności przyjęty w modelu został odnaleziony w ramach przeprowadzonego *de novo* przeglądu użyteczności. Odnalezione użyteczności odpowiadały precyzyjnie stanom wyróżnionym w modelu, co pozwoliło na uniknięcie ewentualnych niepewności związanych z ich dostosowywaniem na potrzeby modelu. W

odnalezionych analizach ekonomicznym spotkano się z podejściem, w którym pacjentom z odpowiedzią na leczenie przypisywano różne użyteczności, w zależności od terapii, po której ta odpowiedź nastąpiła. Nie zdecydowano się na takie podejście, ani w analizie podstawowej, ani w analizie wrażliwości, uznając je za wysoce niewiarygodne i potencjalnie zawyżające otrzymany wynik.

Uwzględniono dwie najważniejsze kategorie kosztów wśród bezpośrednich kosztów medycznych, koszty lekowe oraz koszty świadczeń, z których korzysta pacjent w trakcie leczenia. Koszty jednostkowe związane ze stosowaniem porównywanych interwencji oszacowano w oparciu o polskie cenniki świadczeń (Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej, Komunikaty DGL NFZ o liczbie i wartości refundacji leków, Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych). Informacje na temat ilości świadczeń rocznie, przypadających na jednego pacjenta zaczerpnięto z analizy ekonomicznej *Zimovetz 2016*, a dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym dane te pochodziły z innej analizy *King 2006*.

W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych odnaleziono jedną analizę, oceniającą zasadność ekonomiczną stosowania lisdeksamfetaminy w populacji dzieci i młodzieży z ADHD – analizę kosztów-użyteczności porównującą LDX względem atomoksetyny w warunkach brytyjskich (*Zimovetz 2016*), a także dwa raporty oceniane przez zagraniczne agencje HTA (*AWMSG 2013* oraz *SMC 2013*). Odnaleziona analiza *Zimovetz 2016* wskazywała, że lisdeksamfetamina jest kosztowo-efektywną technologią medyczną w warunkach brytyjskich, tj. generuje dodatkowe koszty względem komparatora, które są akceptowalne ze względu na osiągnięte przez nią wyniki zdrowotne. Analogiczne wnioski przedstawiono w odnalezionych raportach z zagranicznych agencji HTA. Wszystkie trzy analizy dotyczyły odmiennych warunków finansowania (warunki brytyjskie), zatem ich wyników inkrementalnych – przede wszystkim w zakresie kosztów – nie można bezpośrednio zestawić z wynikami niniejszej analizy ekonomicznej. Głównym ograniczeniem bezpośredniego porównywania osiągniętych wyników ekonomicznych jest relacja cenowa między atomoksetyną a lisdeksamfetaminą, która może być specyficzna dla danego kraju. Efekty zdrowotne uzyskane w odnalezionych analizach są nieznacznie niższe od otrzymanych w prezentowanej analizie (0,010-0,011 QALY vs. 0,015 QALY), co jest spowodowane przyjętymi innymi użytecznościami stanów zdrowia (struktura modelu we wszystkich przypadkach jest analogiczna).

10 Wnioski końcowe



Lisdeksamfetamina jest lekiem o podobnym profilu bezpieczeństwa co obecnie refundowana w tym wskazaniu atomoksetyna, a jednocześnie jest ona lekiem o wyższej skuteczności klinicznej – u większego odsetka pacjentów obserwuje się zarówno tolerancję leku jak i odpowiedź na leczenie. Jej refundacja zwiększyłaby ilość terapii farmakologicznych dostępnych po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem w Polsce.

Wyniki szerokiej analizy wrażliwości – deterministycznej i probabilistycznej – wskazały na stabilność wniosków z analizy ekonomicznej. Również walidacja zewnętrzna porównująca założenia modelu z długookresowym badaniem *Coghill 2017* potwierdziła wiarygodność przeprowadzonego modelowania.

11 Załączniki

11.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]

11.2 Obliczenie ceny za punkt świadczeń w katalogu NFZ

Cenę za punkt rozliczeniowy świadczeń z zakresu „świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dzieci i młodzieży” wyznaczono, uśredniając cenę za punkt z 32 ośrodków (po 2 na każde z 16 województw). W poniższej Tabeli 55 zebrano informację o wybranych ośrodkach.

Tabela 55. Zestawienie ośrodków wybranych w celu oszacowania ceny za punkt rozliczeniowy

Lp.	Ośrodek	Województwo	Cena za punkt
1	Specjalistyczny psychiatryczny zespół opieki zdrowotnej w Łodzi	Łódzkie	8,91
2	Samodzielny publiczny zakład opieki zdrowotnej centralny szpital kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi	Łódzkie	10,00
3	Samodzielny publiczny zakład opieki zdrowotnej szpital uniwersytecki w Krakowie	Małopolskie	9,00

Lp.	Ośrodek	Województwo	Cena za punkt
4	Krakowski zespół zdrowia psychicznego Medinorm spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	Małopolskie	8,55
5	Instytut psychiatrii i neurologii	Mazowieckie	9,00
6	Samodzielny wojewódzki zespół publicznych zakładów psychiatrycznej opieki zdrowotnej w Warszawie	Mazowieckie	9,00
7	Wojewódzki specjalistyczny zespół neuropsychiatryczny im. Św. Jadwigi	Opolskie	9,00
8	Niepubliczny zakład opieki zdrowotnej "Sensimed" sp. Z o.o.	Opolskie	9,00
9	Wojewódzki szpital dla nerwowo i psychicznie chorych im. Dr Józefa Bednarza w Świeciu	Kujawsko-pomorskie	9,50
10	Wojewódzki szpital zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu	Kujawsko-pomorskie	9,50
11	Szpital neuropsychiatryczny im. Prof. M. Kaczyńskiego samodzielny publiczny zakład opieki zdrowotnej	Lubelskie	8,38
12	Niepubliczny zakład opieki zdrowotnej Sanus	Lubelskie	8,89
13	Samodzielny publiczny zakład opieki zdrowotnej centrum leczenia dzieci i młodzieży w Zaborze	Lubuskie	12,50
14	Ośrodek profilaktyki i pomocy psychiatrycznej "Relacja"	Lubuskie	12,50
15	Wojewódzki szpital dla nerwowo i psychicznie chorych w Bolesławcu	Dolnośląskie	9,00
16	Samodzielny publiczny ZOZ szpital specjalistyczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Jeleniej Górze	Dolnośląskie	9,00
17	Wojewódzki podkarpacki szpital psychiatryczny im. Prof. Eugeniusza Brzezickiego w Żurawicy	Podkarpackie	8,70
18	Centrum medyczne w Łańcucie sp. Z o.o.	Podkarpackie	8,70
19	Specjalistyczny psychiatryczny samodzielny publiczny zakład opieki zdrowotnej w Suwałkach	Podlaskie	10,50
20	Niepubliczny zakład opieki zdrowotnej ośrodek psychiatrii i psychoterapii dzieci i młodzieży Eureka	Podlaskie	10,50
21	Centrum zdrowia psychicznego w Słupsku	Pomorskie	8,61
22	Niepubliczny zakład opieki zdrowotnej Gdańskie Centrum Zdrowia	Pomorskie	7,75
23	Specjalistyczny psychiatryczny zespół opieki zdrowotnej	Górnośląskie	9,80
24	Feniks Karel i wspólnik spółka jawna	Górnośląskie	9,80
25	Szpital specjalistyczny Ducha Świętego w Sandomierzu	Świętokrzyskie	8,00
26	Świętokrzyskie centrum psychiatrii w Morawicy	Świętokrzyskie	8,00
27	Wojewódzki zespół leczenia psychiatrycznego w Olsztynie	Warmińsko-mazurskie	9,00
28	Stowarzyszenie katolicki ruch antynarkotyczny "Karan"	Warmińsko-mazurskie	9,00
29	Centrum medyczne Multimed Tadeusz Jucyk spółka jawna	Wielkopolskie	8,00
30	Zdrowie psychiczne sp. z o.o. specjalistyczny ośrodek terapii i promocji zdrowia psychicznego	Wielkopolskie	8,00
31	Samodzielny publiczny specjalistyczny zakład opieki zdrowotnej "Zdroje"	Zachodniopomorskie	10,00

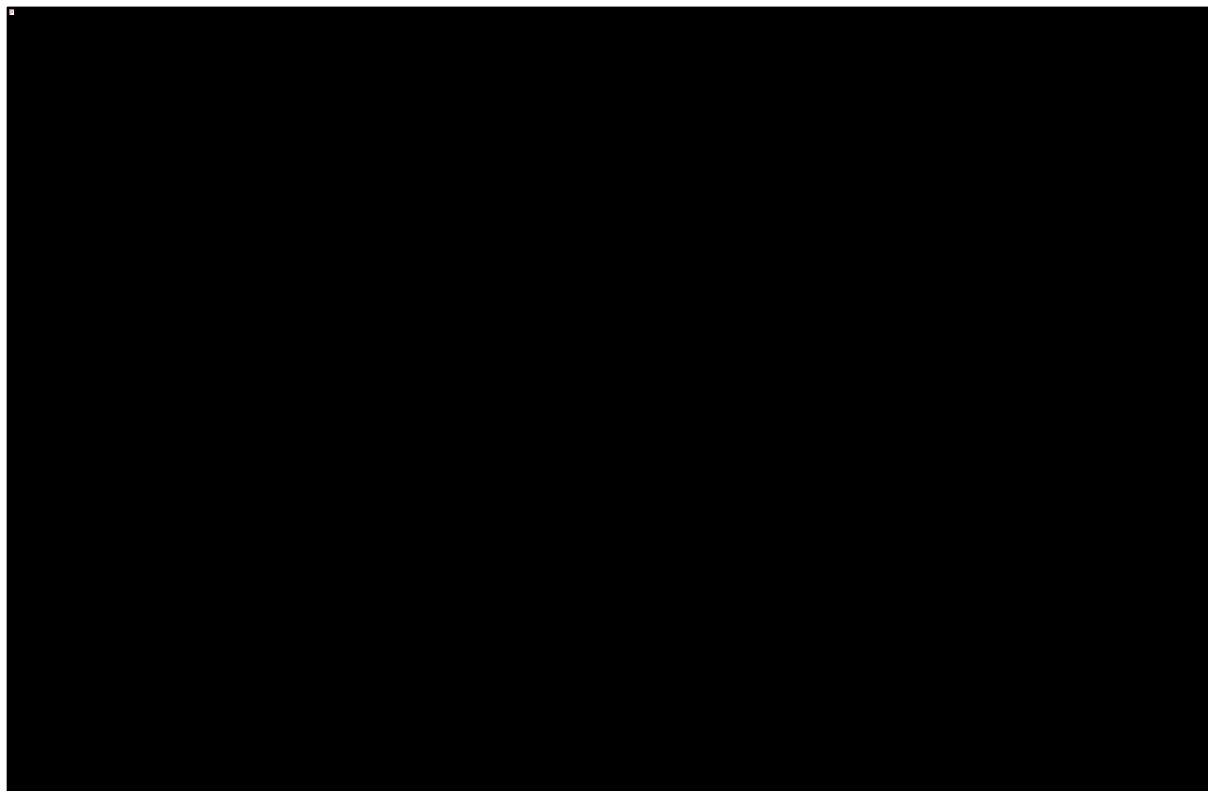
Lp.	Ośrodek	Województwo	Cena za punkt
32	Zachodniopomorski instytut psychoterapii	Zachodniopomorskie	10,00

W obliczeniu średniej ceny punktu uwzględniono dane z kontraktów 32 wybranych świadczeniodawców (po dwóch z każdego województwa). Po uśrednieniu uzyskano koszt za punkt rozliczeniowy wynoszący 9,25 zł.

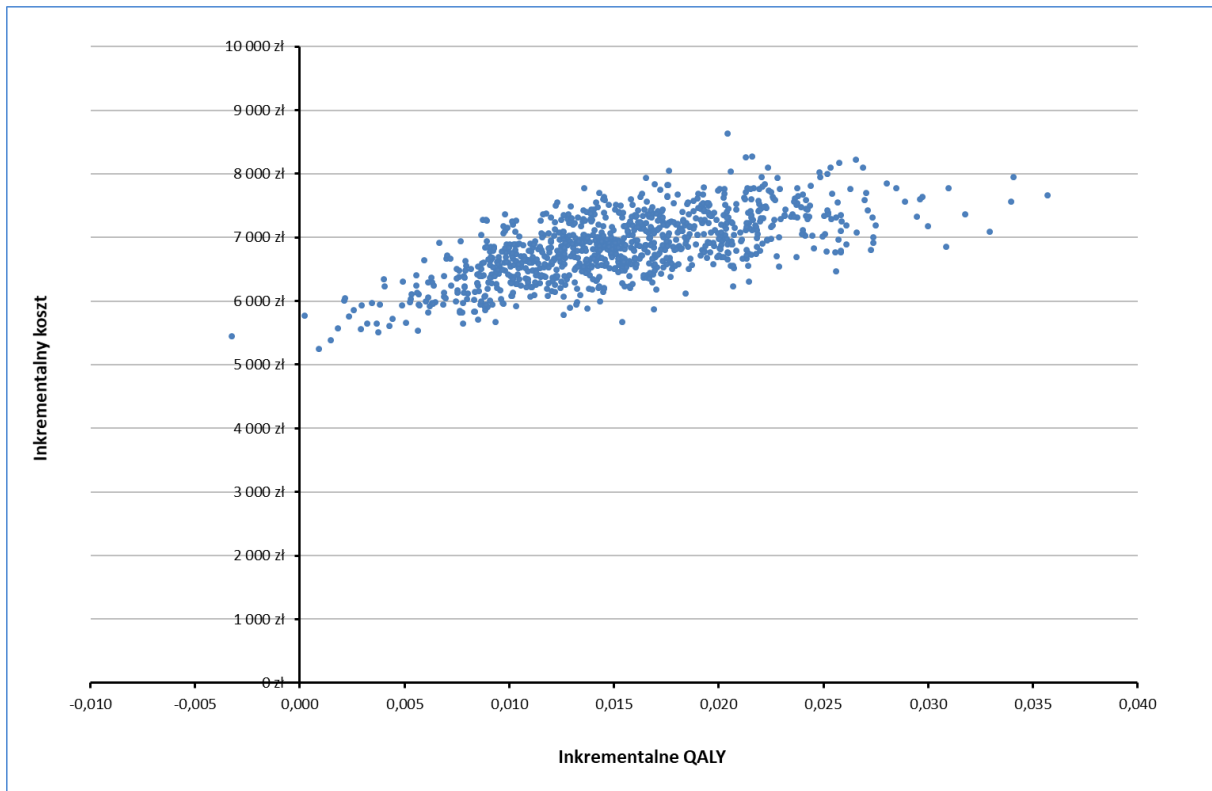
11.3 Wykresy rozrzutu (scatterplot) na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (PSA)

Poniżej załączono wykresy rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności (inkrementalne QALY vs. inkrementalne koszty) dla czterech przeprowadzonych wariantów analizy probabilistycznej (kombinacje perspektywy i uwzględnienia RSS). Każdy punkt na wykresie odpowiada wynikowi jednej z przeprowadzonych symulacji, których w każdym wariacie wykonano 1 000.

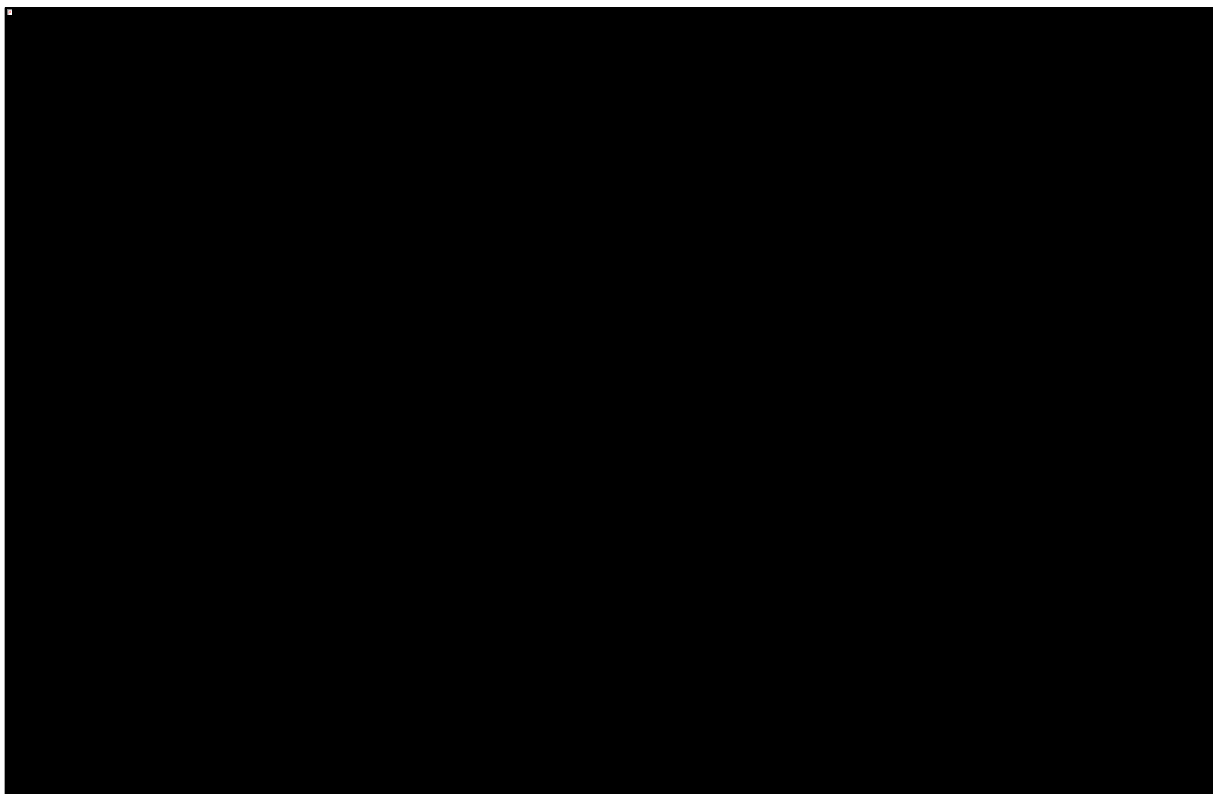
Wykres 13. Wykres *scatterplot* rozrzutu wyników na płaszczyźnie kosztów-użyteczności: perspektywa PPP, z uwzględnieniem RSS.



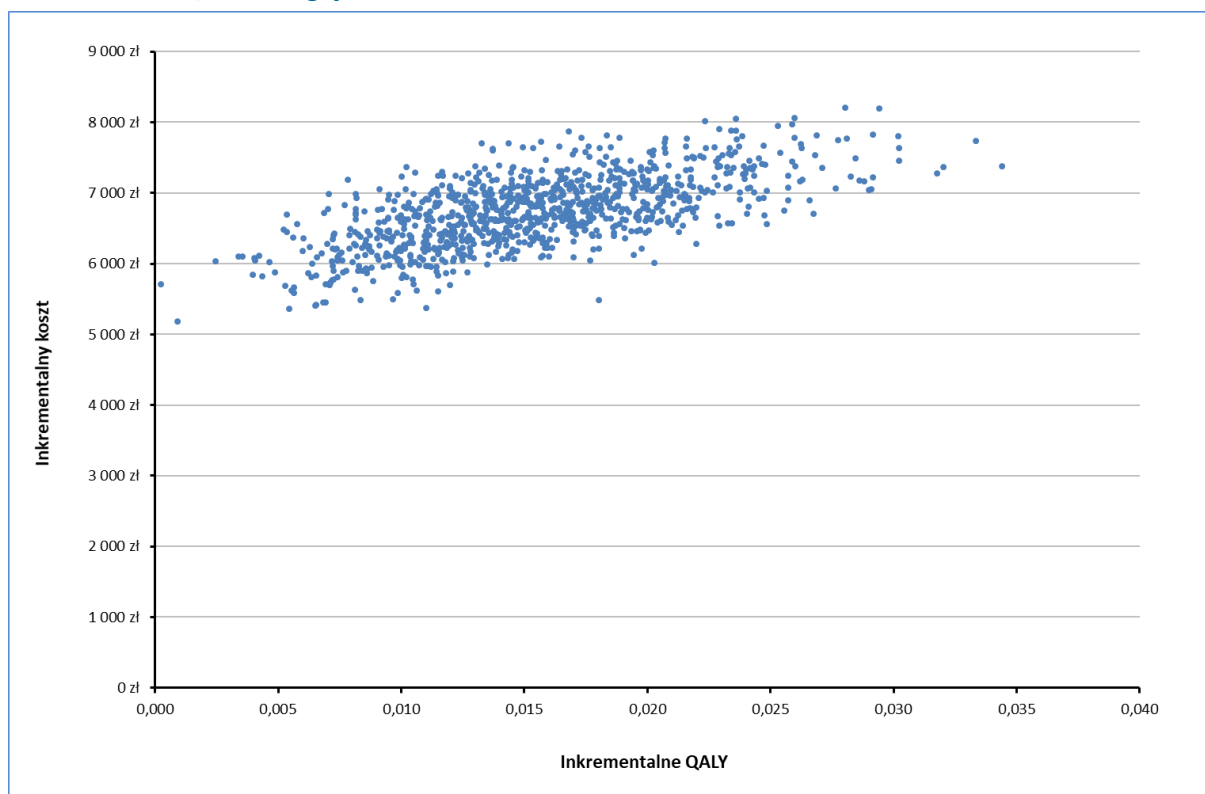
Wykres 14. Wykres *scatterplot* rozrzutu wyników na płaszczyźnie kosztów-użyteczności: perspektywa PPP, bez uwzględnienia RSS.



Wykres 15. Wykres *scatterplot* rozrzutu wyników na płaszczyźnie kosztów-użyteczności: perspektywa PPP+P, z uwzględnieniem RSS.



Wykres 16. Wykres *scatterplot* rozrzutu wyników na płaszczyźnie kosztów-użyteczności: perspektywa PPP+P, bez uwzględnienia RSS.



Szczegółowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 7.4.2 (str. 77), a opis uwzględnionych zmiennych i ich rozkładów w rozdziale 6.3 (str. 64).

11.4 Badanie ankietowe *COGNOSCO 2017*



[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

11.5 Dane o refundacji atomoksetyny (produkt leczniczy *Strattera*[®])

W modelu skorzystano z najbardziej aktualnych danych DGL z bieżącego roku kalendarzowego (styczeń-lipiec 2018; *Komunikat DGL 16/10/2018*).

Tabela 58. Dane sprzedażowe produktu leczniczego *Strattera*[®] za okres 01.2018 do 07.2018.

Produkt leczniczy	Opakowanie	Kod EAN	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
<i>Strattera</i> [®] , kapsułki	28 kaps. a 10 mg	5909990568574	85	6 577
<i>Strattera</i> [®] , kapsułki	7 kaps. a 10 mg	5909990568550	132	2 237
<i>Strattera</i> [®] , kapsułki	28 kaps. a 18 mg	5909990568642	231	32 767
<i>Strattera</i> [®] , kapsułki	7 kaps. a 18 mg	5909990568628	169	5 587
<i>Strattera</i> [®] , kapsułki	28 kaps. a 25 mg	5909990568680	661	131 050
<i>Strattera</i> [®] , kapsułki	7 kaps. a 25 mg	5909990568666	398	18 770
<i>Strattera</i> [®] , kapsułki	28 kaps. a 40 mg	5909990568727	7 674	2 449 004
<i>Strattera</i> [®] , kapsułki	7 kaps. a 40 mg	5909990568703	244	18 881

Spis tabel

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – <i>Elvanse</i> [®]	17
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego <i>Elvanse</i> [®] (lisdeksamfetamina dimezylanu).	19
Tabela 3. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	22
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	22
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase.	22
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library.	23
Tabela 7. Zestawienie podstawowych informacji o analizach ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu we wskazaniu leczenia dzieci i młodzieży z ADHD.	25
Tabela 8. Zestawienie podstawowych informacji o analizach ekonomicznych opublikowanych na stronach zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, oceniających opłacalność stosowania lisdeksamfetaminy w populacji dzieci i młodzieży z ADHD.	26
Tabela 9. Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie przyjęte w analizie podstawowej (<i>Dittmann 2013</i>).	34
Tabela 10. Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie przyjęte w analizie wrażliwości (<i>Dittmann 2013</i> ; skala ADHD-RS-IV).	35
Tabela 11. Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie przyjęte w analizie wrażliwości (<i>Joseph 2017</i>).	35
Tabela 12. Prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu nietolerancji (<i>Dittmann 2013</i>).	36
Tabela 13. Prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu nietolerancji (<i>Joseph 2017</i>).	36
Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed: użyteczności związane z przebiegiem ADHD.	37
Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase: użyteczności związane z przebiegiem ADHD.	37
Tabela 16. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania użyteczności związanych z przebiegiem ADHD.	37
Tabela 17. Populacja oraz metodyka publikacji odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu.	40
Tabela 18. Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji odnalezionych w przeglądzie systematycznym.	40
Tabela 19. Informacje o publikacjach <i>Bouwman 2014</i> oraz <i>van der Kolk 2014</i>	41
Tabela 20. Deterministyczna analiza wrażliwości związana z użytecznościami stanów zdrowia.	42
Tabela 21. Urzędowe ceny produktu <i>Elvanse</i> [®] w przypadku umieszczenia go w wykazie leków refundowanych.	43
Tabela 22. Wysokość dopłat NFZ i świadczeniobiorcy w przypadku refundacji leku <i>Elvanse</i> [®] na poziomie odpłatności: ryczałt.	44
Tabela 23. Koszt opakowania jednostkowego <i>Elvanse</i> [®] w zależności od przyjętej perspektywy i uwzględnienia RSS.	44
Tabela 24. Urzędowe ceny produktu <i>Strattera</i> [®] na podstawie obwieszczenia MZ 26/10/2018.	44
Tabela 25. Wysokość dopłat NFZ i świadczeniobiorcy na podstawie obwieszczenia MZ 26/10/2018.	45

Tabela 26. Koszt opakowania jednostkowego <i>Strattera</i> [®] w zależności od przyjętej perspektywy.....	45
Tabela 27. Prognozowane udziały opakowań na podstawie <i>Dittmann 2013</i> oraz średnia cena za miligram leku dla danego opakowania.	46
Tabela 28. Dzielne koszty terapii związane z refundacją <i>Elvanse</i> [®] , w podziale na perspektywy modelu.....	47
Tabela 29. Warianty analizy wrażliwości dotyczące dawkowania lisdeksamfetaminy.	48
Tabela 30. Udziały opakowań atomoksetyny w ilości zrefundowanych jednostek oraz średnia cena za miligram leku dla danego opakowania.	49
Tabela 31. Dzielne koszty terapii związane z refundacją <i>Strattera</i> [®] , w podziale na perspektywy.	49
Tabela 32. Warianty analizy wrażliwości dotyczące dawkowania atomoksetyny.....	50
Tabela 33. Roczna ilość jednostek świadczeń wykorzystanych przez pacjentów w zależności od statusu odpowiedzi na leczenie (<i>Zimovetz 2016</i>).	51
Tabela 34. Cena za świadczenia według katalogu NFZ.....	51
Tabela 35. Niekolkowe koszty bezpośrednie naliczane pacjentowi w każdym z cykli modelu.	52
Tabela 36. Roczna ilość świadczeń wykorzystanych przez pacjentów na potrzeby analizy wrażliwości (<i>King 2006</i>).	52
Tabela 37. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu.	55
Tabela 38. Przeskalowane względem czasu odsetki przerwania leczenia lisdeksamfetaminą.	59
Tabela 39. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.	60
Tabela 40. Zestawienie wartości parametrów wejściowych deterministycznej analizy wrażliwości (AW).	62
Tabela 41. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).	64
Tabela 42. Zestawienie kosztów lisdeksamfetaminy oraz atomoksetyny w horyzoncie 1 roku.	65
Tabela 43. Zestawienie wyników lisdeksamfetaminy oraz atomoksetyny w horyzoncie 1 roku.	65
Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej CUA: wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego <i>Elvanse</i> [®] z perspektywy PPP.	66
Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej CUA: wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego <i>Elvanse</i> [®] z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.	66
Tabela 46. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym.	68
Tabela 47. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla produktu leczniczego <i>Elvanse</i> [®] – perspektywa PPP, z uwzględnieniem RSS.....	69
Tabela 48. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla produktu leczniczego <i>Elvanse</i> [®] – perspektywa PPP, bez uwzględnienia RSS.	71
Tabela 49. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla produktu leczniczego <i>Elvanse</i> [®] – perspektywa PPP+P, z uwzględnieniem RSS.....	74
Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla produktu leczniczego <i>Elvanse</i> [®] – perspektywa PPP+P, bez uwzględnienia RSS.	75

Tabela 51. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP, z RSS).	77
Tabela 52. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP, bez RSS).	78
Tabela 53. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP+P, z RSS).	79
Tabela 54. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP+P, bez RSS).	80
Tabela 55. Zestawienie ośrodków wybranych w celu oszacowania ceny za punkt rozliczeniowy	89
Tabela 56. Informacje na temat badania ankietowego <i>COGNOSCO 2017</i>	95
Tabela 57. Dane dotyczące dawkowania atomoksetyny (<i>COGNOSCO 2017</i>).	95
Tabela 58. Dane sprzedażowe produktu leczniczego <i>Strattera</i> [®] za okres 01.2018 do 07.2018.	97

Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania lisdeksamfetaminy wśród dzieci i młodzieży z ADHD.	24
Wykres 2. Struktura okresu doboru dawki w modelu.	31
Wykres 3. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem ADHD.	39
Wykres 4. Odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie, raportowane podczas kolejnych wizyt kontrolnych (<i>Coghill 2017</i>).	57
Wykres 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla produktu leczniczego <i>Elvanse</i> [®] – perspektywa PPP, z uwzględnieniem RSS.	70
Wykres 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla produktu leczniczego <i>Elvanse</i> [®] – perspektywa PPP, bez uwzględnienia RSS.	72
Wykres 7. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla produktu leczniczego <i>Elvanse</i> [®] – perspektywa PPP+P, z uwzględnieniem RSS.	75
Wykres 8. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla produktu leczniczego <i>Elvanse</i> [®] – perspektywa PPP+P, bez uwzględnienia RSS.	76
Wykres 9. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności LDX vs ATX (PPP, z RSS).	78
Wykres 10. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności LDX vs ATX (PPP, bez RSS).	79
Wykres 11. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności LDX vs ATX (PPP+P, z RSS).	80
Wykres 12. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności LDX vs ATX (PPP+P, bez RSS).	81
Wykres 13. Wykres <i>scatterplot</i> rozrzutu wyników na płaszczyźnie kosztów-użyteczności: perspektywa PPP, z uwzględnieniem RSS.	92
Wykres 14. Wykres <i>scatterplot</i> rozrzutu wyników na płaszczyźnie kosztów-użyteczności: perspektywa PPP, bez uwzględnienia RSS.	93
Wykres 15. Wykres <i>scatterplot</i> rozrzutu wyników na płaszczyźnie kosztów-użyteczności: perspektywa PPP+P, z uwzględnieniem RSS.	93
Wykres 16. Wykres <i>scatterplot</i> rozrzutu wyników na płaszczyźnie kosztów-użyteczności: perspektywa PPP+P, bez uwzględnienia RSS.	94

Piśmiennictwo

- AKL Elvanse® 2018** [redacted]. *Elvanse®* (lisdexsamfetamina dimezylanu) w leczeniu dzieci z ADHD po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem. Analiza efektywności klinicznej. Kraków, 2018 r.
- AOTMIT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT/REK /45/2018** Rekomendacja nr 45/2018 z dnia 16 maja 2018r. 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.
- APD Elvanse® 2018** [redacted]. *Elvanse®* (lisdexsamfetamina dimezylanu) w leczeniu dzieci z ADHD po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2018 r.
- AWMSG 2013** Health technology appraisal for lisdexamfetamine dimesylate (*Elvanse®*) by All Wales Medicines Strategy Group.
Dostęp online: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/188>, data dostępu 02.11.2018 r.
- BIA Elvanse® 2018** [redacted]. *Elvanse®* (lisdexsamfetamina dimezylanu) w leczeniu dzieci z ADHD po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem. Analiza ekonomiczna. Kraków, 2018 r.
- Biederman 2007** Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III multicenter randomised, double-blind, forced dose, parallel group study. *Clin Ther* 2007 Mar;29(3): 450-63.
- Bouwman 2014** Bouwman C, van der Kolk A, Oppe M, Schawo S, Stolk E, van Agthoven M, Buitelaar J, van Roijen LH. Validity and responsiveness of the EQ-5D and the KIDSCREEN-10 in children with ADHD. *Eur J Health Econ* (2014) 15:967-977.
- ChPL Elvanse 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Elvanse. Ostatnia aktualizacja z 05.10.2018. Dostarczony przez Wnioskodawcę.
- Coghill 2017** Coghill D, Banaschewski T, Nagy P, Otero IH, Soutullo C, Yan B, Caballero B, Zuddas A. Long-Term Safety and Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with ADHD: A Phase IV, 2-Year, Open-Label Study in Europe. *CNS Drugs* 2017; 31(7):625-638.
- Coghill 2013** Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, Civil R, Higgins N, Lyne A, Squires L. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23(10):1208-18.
- Coghill 2004** Coghill D. Measuring quality of life in children with attention-deficit-hyperactivity-disorder in the United Kingdom. Presented at the 16th World Congress of the International Association of Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions; 23-26 August 2004, Berlin, Germany.

- COGNOSCO 2017** COGNOSCO Market Research. Schematy terapeutyczne leczenia ADHD u dzieci i młodzieży w Polsce stosowane przez lekarzy psychiatrów. Raport z badania przygotowany dla firmy Shire. Listopad/ grudzień 2017.
- COGNOSCO Market Research. Schematy terapeutyczne leczenia ADHD u dzieci i młodzieży w Polsce stosowane przez lekarzy neurologów. Raport z badania przygotowany dla firmy Shire. Listopad/ grudzień 2017.
- Materiały otrzymane od Wnioskodawcy.
- Dittmann 2013** Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B, Higgins N, Hodgkins P, Lyne A, Civil R, Coghill D. Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate and Atomoxetine in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a Head-to-Head, Randomized, Double-Blind, Phase IIIb Study. *CNS Drugs* (2013) 27:1081-1092.
- Findling 2011** Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, Squires L. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011 Apr;50(4):395-405.
- GUS 31/10/2018** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016.
- Dostęp online: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html?pdf=1>
- Data dostępu 31.10.2018 r.
- Hodgkins 2013** Hodgkins P, Setyawan J, Banaschewski T, Soutullo C, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Adeyi B, Squires L, Coghill D. Health utility scores in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: response to stimulant treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2013) 22 (Suppl 2):87-313.
- Joseph 2017** Joseph A, Ayyagari R, Xie M, Cai S, Xie, J, Huss M, Sikirica V. Comparative efficacy and safety of attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2017) 26:875-897.
- King 2006** King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, Golder S, Taylor E, Drummond M, Riemsma R. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *HTA 2006: Vol. 10: No. 23*.
- Komunikat DGL 16/10/2018** Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, od stycznia do lipca 2018 r.
- <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7228.html>
- MZ 26/10/2018** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018. *DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.105*
- Dostęp online: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/105/journal/5067
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Dostęp online: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388>, data dostępu 02.11.2018 r.

- NFZ/41/2018** Zarządzenie Nr 41/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 maja 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień.
Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-412018dsoz,6757.html>, data dostępu 02.11.2018 r.
- NFZ/64/2018** Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
Dostęp online: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-642018dsoz,6786.html>, data dostępu 02.11.2018 r.
- SMC 2013** Advice following a full submission regarding lisdexamfetamine dimesylate (*Elvanse*[®]) by Scottish Medicines Consortium
Dostęp online: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1951/lisdexamfetamine_dimesylate__elvanse__final_april_2013_amended_260413_for_website.pdf, data dostępu 02.11.2018 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- van der Kolk 2014** van der Kolk A, Bouwmans CAM, Schawo SJ, Buitelaar J, van Agthoven M, van Roijen LH. Association between Quality of Life and Treatment Response in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and their Parents. *J Ment Health Policy Econ* (2014) 17:119-129.
- Zimovetz 2016** Zimovetz EA, Beard SM, Hodgkins P, Bischof M, Mauskopf JA, Setyawan J. A Cost-Utility Analysis of Lisdexamfetamine Versus Atomoxetine in the Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Inadequate Response to Methylphenidate. *CNS Drugs*. 2016 Oct;30(10):985-96.
- Zimovetz 2013** Zimovetz E., Beard S.M., Hodgkins P., Bischof M., Mauskopf J.A., Setyawan J. Cost -utility analysis of lisdexamfetamine in the treatment of children and adolescents with attention- deficit/ hyperactivity disorder in the United Kingdom. *Value in Health* 2013 16:7 (A549).
- Zimovetz 2012** Zimovetz EA, Setyawan J, Beard SM, Hodgkins P. Systematic review of health-state utilities in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Poster presented at ISPOR 15th Annual European Congress, 3-7 November 2012, Berlin, Germany.