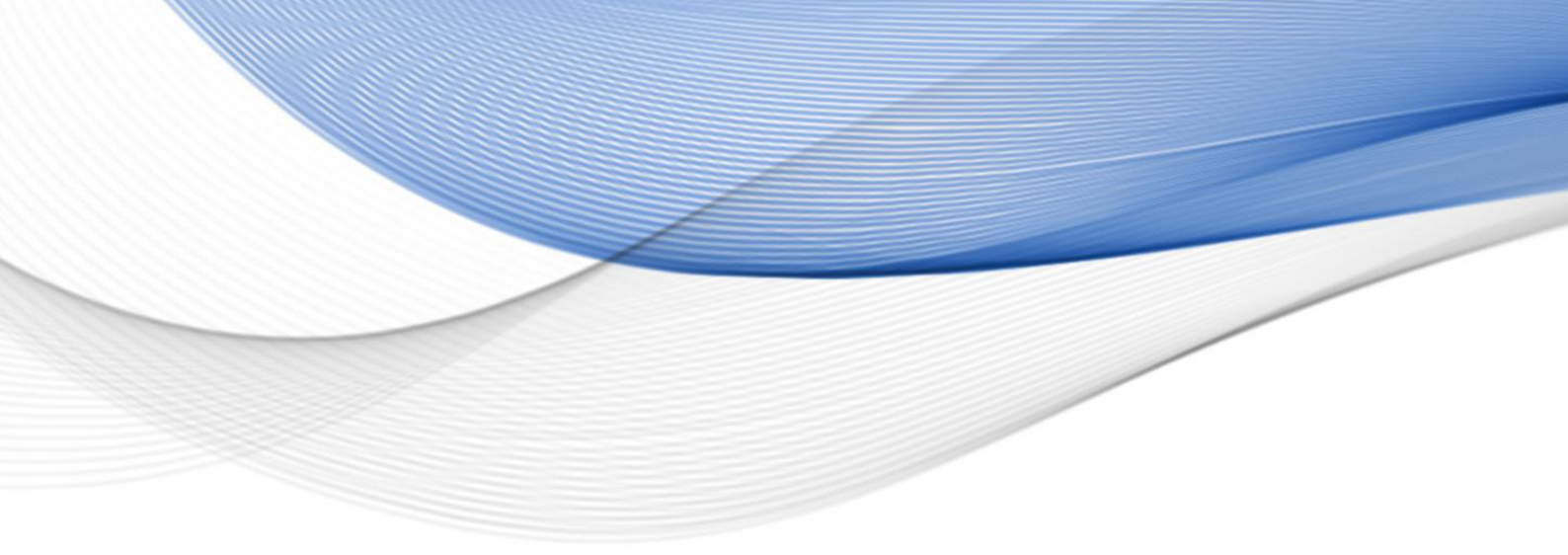




Guanfacyna (Paxneury[®]) w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2025

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
Słowa kluczowe.....	11
1 Cel analizy	12
2 Uzasadnienie kliniczne.....	14
3 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności; wnioskowana cena.....	19
4 Perspektywa i horyzont czasowy	23
5 Strategia i technika analityczna	24
6 Metodyka	25
6.1 Analizowane koszty	25
6.1.1 Koszty leków	25
6.1.1.1 Dawkowanie	25
6.1.1.2 Koszt substancji czynnych	26
6.1.1.3 Liczba dni terapii w roku	27
6.2 Dyskontowanie.....	28
6.3 Analiza wrażliwości	28
6.4 Analiza progowa	32
6.5 Wyniki zdrowotne	32
6.6 Podsumowanie założeń i parametrów	34
6.7 Walidacja.....	35
6.7.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	35
7 Wyniki analizy minimalizacji kosztów.....	43
7.1 GXR vs ATX	43
7.1.1 Analiza podstawowa.....	43
7.1.2 Analiza wrażliwości.....	45
7.1.3 Analiza progowa	51
7.1.4 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych	55
7.2 GXR+MPH vs ATX	62
7.2.1 Analiza podstawowa.....	62
7.2.2 Analiza wrażliwości.....	64
7.2.3 Analiza progowa	70
7.2.4 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych	74
8 Ograniczenia i dyskusja	81
9 Wyniki i wnioski końcowe	85

10	Aneks	87
10.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	87
10.2	Przegląd systematyczny użyteczności	94
10.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	98
	Spis rycin	101
	Spis tabel	102
	Bibliografia	104

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności
AAP	atypowe leki przeciwpsychotyczne (ang. <i>atypical antipsychotics</i>)
ADHD	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATX	atomoksetyna
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
CEA	analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i>)
CUA	analiza kosztów i użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	5-wymiarowy kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>EuroQol 5 Dimensions</i>)
GIR	guanfacyna o natychmiastowym uwalnianiu (ang. <i>guanfacine immediate release</i>)
GXR	guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu (ang. <i>guanfacine extended release</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
MPH	metylofenidat
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PDD	przepisywana dawka dobową (ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
QALY	zyskane lata życia z poprawką na jakość życia
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
WTP	gotowość do zapłaty tj. próg opłacalności kosztowej (ang. <i>willingness-to-pay</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury®) (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w terapii dodanej do kompleksowego programu¹ leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne w porównaniu z wybranym komparatorem, którym jest atomoksetyna.

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Guanfacyna i atomoksetyna różnią się zasadniczo pod względem mechanizmu działania. Guanfacyna jest selektywnym agonistą receptorów alfa-2A adrenergicznych, co prowadzi do modulacji aktywności neuronów w korze przedczołowej i poprawy funkcji wykonawczych oraz kontroli impulsów. Natomiast atomoksetyna jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny, który działa zwiększając stężenie tego neuroprzekaźnika w synapsach i wspomagając regulację uwagi i zachowań impulsywnych. Mechanizmy ich działania są komplementarne, ponieważ wpływają na różne szlaki neuroprzekaźnikowe istotne dla regulacji uwagi, impulsywności i funkcji wykonawczych (ChPL Paxneury, ChPL Auroxetyne). Na podstawie analizy klinicznej wykazano, że stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu związane jest z istotnie statystycznie większą poprawą wyniku skali ADHD-RS-IV niż stosowanie atomoksetyny, przy zbliżonych odsetkach chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S, chorych z poprawą w skali CGI-I oraz chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawą w skali CGI-I. Pomimo wykazanej istotnie statystycznie większej poprawy wyniku skali ADHD-RS-IV dla guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną, z uwagi na porównywalne wyniki w zakresie odsetków chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S, odsetków chorych z poprawą w skali CGI-I, zmiany wyników skali WFIRS-P oraz odsetków chorych ze zdarzeniami niepożądanymi i ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, **przyjęto konserwatywnie zbliżoną skuteczność i zbliżone bezpieczeństwo guanfacyny i atomoksetyny.** Mając na uwadze potencjalnie równą skuteczność guanfacyny i atomoksetyny, **istnieją przesłanki do przeprowadzenia selektywnej analizy kosztów, tj. przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.** Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy guanfacyną a atomoksetyną, oraz ocena wyłącznie kosztów porównywanych terapii jest założeniem upraszczającym analizy.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy oraz dodatkowo z perspektywy chorego w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. kosztów nabycia leków, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych

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

leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich, gdyż ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Przyjęto założenie, zgodnie z którym wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem rodziców/opiekunów jest niewielki.

W niniejszej analizie, w celu oszacowania kosztów 1 dnia terapii, dawkowanie w scenariuszu podstawowym przyjęto na poziomie 1 tabletki danego preparatu na dobę. Zostało to podyktowane faktem, że wnioskowane jest finansowanie ze środków publicznych guanfacyny w postaci 7 opakowań, różniących się wielkościami dawek oraz tym, że refundowanych jest 12 opakowań atomoksetyny i 14 opakowań metylofenidatu również zróżnicowanych pod względem wielkości dawki - stąd założono, że pacjent zostanie zaopatrzony w opakowanie zawierające dawkę przepisaną mu przez lekarza, tak aby przyjmował 1 tabletkę.

Guanfacyna nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce. W celu wprowadzenia finansowania ze środków publicznych guanfacyny (Paxneury®) w terapii dodanej do kompleksowego programu leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne, wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej. Leki objęte refundacją w leczeniu ADHD są finansowane każdy w osobnej grupie limitowej, m.in. „185.1, Leki psychoanaleptyczne - atomoksetyna”.



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



W oszacowaniach przyjęto średni koszt atomoksetyny i metylofenidatu ważony udziałem w rynku poszczególnych opakowań, na podstawie liczby sprzedanych opakowań w okresie marzec 2025 - luty 2026 r. uwzględnionych w raporcie refundacyjnym, przeliczonych na liczbę sprzedanych DDD bądź PDD (tj. tabletek). Koszty atomoksetyny i metylofenidatu uwzględniono na podstawie Obwieszczenia MZ.

W analizie podstawowej nie uwzględniono możliwości finansowania leków na poziomie 100%, związanego z ich obecnością na liście D1. W ramach analiz wrażliwości rozważono warianty uwzględniające finansowanie guanfacyny w ramach listy D1 Obwieszczenia MZ na poziomach 3%, 5%, 8% i 100% (SA 3A-D) przy czym finansowanie w ramach listy D1 atomoksetyny

[illegible]

[illegible]

Wnioski

Wprowadzenie finansowania preparatów Paxneury® (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) będzie się wiązało z [REDACTED]

[REDACTED]

refundacja w populacji dzieci i młodzieży w Polsce jest w pełni uzasadniona ze względu na odmienny i komplementarny mechanizm działania, który umożliwia skuteczne leczenie młodych pacjentów niewystarczająco reagujących na inne terapie. Guanfacyna, poprzez selektywne pobudzanie receptorów α_2A -adrenergicznych, poprawia funkcje wykonawcze, kontrolę impulsów i regulację emocji, co ma szczególne znaczenie u dzieci z nasilonymi trudnościami behawioralnymi, zwłaszcza niewystarczająco reagujących na leczenie

stymulantami. Dzięki wpływowi na szlaki neuronalne odpowiedzialne za planowanie i hamowanie reakcji lek ten pomaga stabilizować zachowanie i ułatwia funkcjonowanie dziecka w środowisku domowym i szkolnym. Guanfacyna cechuje się również korzystniejszym profilem działań niepożądanych w wybranych grupach młodych pacjentów, a jej refundacja może przyczynić się do zmniejszenia kosztów pośrednich systemu ochrony zdrowia i edukacji dzięki poprawie funkcjonowania dzieci oraz ograniczeniu potrzeby wielolekowości i intensywnych interwencji specjalistycznych (ChPL Paxneury, Yükcü 2025, Sallee 2009, Biederman 2016, Punja 2017, Findling 2014).

Refundacja guanfacyny w Polsce ma kluczowe znaczenie, ponieważ zapewni dzieciom i młodzieży równy dostęp do terapii o udowodnionym mechanizmie działania opartym na selektywnej stymulacji receptorów $\alpha 2A$ -adrenergicznych, co jest szczególnie istotne dla młodych pacjentów niewystarczająco reagujących na inne metody leczenia. Daje możliwość wyboru i indywidualizacji terapii. Urealnienie dostępu do tego leku umożliwi lekarzom podejmowanie decyzji terapeutycznych wyłącznie na podstawie potrzeb klinicznych dziecka, bez ograniczeń wynikających z sytuacji finansowej rodziny. Dodatkowo refundacja zmniejszy ryzyko nierówności terapeutycznych, które obecnie prowadzą do przerwania lub nieregularnego stosowania farmakoterapii, a tym samym obniżają jej długoterminową skuteczność. Wprowadzenie refundacji guanfacyny ma zatem istotne znaczenie dla poprawy jakości opieki, zwiększenia skuteczności leczenia oraz wyrównania szans dzieci i młodzieży z ADHD w całej Polsce.

Słowa kluczowe

guanfacyna, zespół nadpobudliwości psychoruchowej, deficyt uwagi, ADHD, analiza ekonomiczna, analiza minimalizacji kosztów

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury®) (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w terapii dodanej do kompleksowego programu² leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne w porównaniu z wybranym komparatorem, którym jest atomoksetyna.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego).

Na podstawie analizy klinicznej wykazano, że stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu związane jest z istotnie statystycznie większą poprawą wyniku skali ADHD-RS-IV niż stosowanie atomoksetyny, przy zbliżonych odsetkach chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S, chorych z poprawą w skali CGI-I oraz chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawą w skali CGI-I. Pomimo wykazanej istotnie statystycznie większej poprawy wyniku skali ADHD-RS-IV dla guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną, z uwagi na porównywalne wyniki w zakresie odsetków chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S, odsetków chorych z poprawą w skali CGI-I, zmiany wyników skali WFIRS-P oraz odsetków chorych ze zdarzeniami niepożądanymi i ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, przyjęto konserwatywnie zbliżoną skuteczność i zbliżone bezpieczeństwo guanfacyny i atomoksetyny. Mając na uwadze potencjalnie równą skuteczność guanfacyny i atomoksetyny, istnieją przesłanki do przeprowadzenia selektywnej analizy kosztów, tj. przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> , ADHD), dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne.
Interwencja (I)	Guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury®) w terapii dodanej do kompleksowego programu ² leczenia ADHD w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym*
Komparator (C)	Atomoksetyna
Perspektywa	• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); • perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta);

² Kompleksowy program leczenia ADHD, poza leczeniem farmakologicznym, zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne.

Kryterium	Charakterystyka
	pacjenta.
Horyzont czasowy	12 miesięcy.
Parametry	- dawkowanie; - koszty zakupu leków; - użyteczność stanu zdrowia.
Wyniki (O)	- różnica kosztów stosowania Paxneury® (w monoterapii lub w skojarzeniu z metylofenidatem) i preparatów atomoksetyny (koszty zakupu leków); - cena zbytu netto preparatu Paxneury®, przy której koszt stosowania leku i komparatora jest równy zero; - oszacowanie kosztów terapii preparatami Paxneury® oraz urzędowych cen zbytu preparatów Paxneury®, przy których koszty leku nie są wyższe niż koszty komparatora.

* metylofenidatem w warunkach polskich

2 Uzasadnienie kliniczne

Guanfacyna i atomoksetyna różnią się zasadniczo pod względem mechanizmu działania. Guanfacyna jest selektywnym agonistą receptorów alfa-2A adrenergicznych, co prowadzi do modulacji aktywności neuronów w korze przedczołowej i poprawy funkcji wykonawczych oraz kontroli impulsów. Natomiast atomoksetyna jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny, który działa zwiększając stężenie tego neuroprzekaźnika w synapsach i wspomagając regulację uwagi i zachowań impulsywnych. Mechanizmy ich działania są komplementarne, ponieważ wpływają na różne szlaki neuroprzekaźnikowe istotne dla regulacji uwagi, impulsywności i funkcji wykonawczych (ChPL Paxneury, ChPL Auroxetyln).

Wyniki analizy klinicznej

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

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

Analiza skuteczności

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

- **redukcja wyniku całkowitego skali ADHD-RS-IV była istotnie statystycznie większa w grupie guanfacyny niż w grupie atomoksetyny (MD=-5,30 pkt [95%CI: -8,47; -2,13], p=0,001);**
 - wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotnie statystycznie większą redukcję wyniku skali ADHD-RS-IV w grupie guanfacyny w porównaniu do obserwowanej w grupie atomoksetyny, w zakresie wyniku całkowitego,**

- domeny „nadpobudliwość/ impulsywność” oraz domeny „nieuwaga”** (odpowiednio: MD=-5,1 pkt [95%CI: -8,15; -2,05], $p<0,05$; MD=-2,8 pkt [95%CI: -5,06; -0,54], $p<0,05$ oraz MD=-2,5 pkt [95%CI: -4,83; -0,17], $p<0,05$);
- w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotnie statystycznie większą redukcję wyniku całkowitego skali ADHD-RS-IV w grupie guanfacyny w porównaniu do obserwowanej w grupie atomoksetyny** (MD=-8,0 pkt [95%CI: -13,08; -2,92], $p<0,05$);
 - odsetki chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawą w skali CGI-I (chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa”) były porównywalne w grupach guanfacyny i atomoksetyny (odpowiednio: OR=1,60 [95%CI: 0,94; 2,71], $p=ns$; RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,25], $p=ns$; NNT_{10/13 tyg.}=na oraz OR=1,45 [95%CI: 0,85; 2,48], $p=ns$; RD=0,09 [95%CI: -0,04; 0,22], $p=ns$; NNT_{10/13 tyg.}=na);
 - w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem odsetki chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV były istotnie statystycznie większe w grupie guanfacyny niż w grupie atomoksetyny (odpowiednio: OR=2,51 [95%CI: 1,08; 5,86], $p=0,03$; RD=0,22 [95%CI: 0,02; 0,42], $p=0,03$; NNT_{10/13 tyg.}=5 [95%CI: 3; 41] oraz OR=2,50 [95%CI: 1,01; 6,19], $p=0,05$; RD=0,19 [95%CI: 0,01; 0,38], $p=0,04$; NNT_{10/13 tyg.}=6 [95%CI: 3; 106]);
 - wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S podczas stosowania guanfacyny i atomoksetyny (MD=11,6% [95%CI: -5,02; 28,22], $p=ns$);
 - w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem w grupie guanfacyny odsetki chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S były istotnie statystycznie większe niż w grupie atomoksetyny (OR=3,23 [95%CI: 1,18; 8,85], $p=0,02$; RD=0,21 [95%CI: 0,04; 0,38], $p=0,02$; NNT_{10/13 tyg.}=5 [95%CI: 3; 27]);
 - odsetki chorych z poprawą w skali CGI-I (chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa”) były porównywalne w grupach guanfacyny i atomoksetyny (OR=1,56 [95%CI: 0,91; 2,67], $p=ns$; RD=0,10 [95%CI: -0,02; 0,23], $p=ns$; NNT_{10/13 tyg.}=na);
 - w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem odsetki chorych z poprawą w skali CGI-I (chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa”) były porównywalne w grupach guanfacyny i atomoksetyny (OR=1,92 [95%CI: 0,84; 4,37], $p=ns$; RD=0,16 [95%CI: -0,04; 0,36], $p=ns$; NNT_{10/13 tyg.}=na);
 - wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic podczas stosowania guanfacyny i atomoksetyny w zmianie wyników skali WFIRS-P od wartości początkowej w zakresie wyniku całkowitego oraz domen „nauka i szkoła”, „rodzina”, „umiejętności życiowe”, „samoocena dziecka”, „działalność społeczna”, „ryzykowne działania”, (odpowiednio: MD=-0,06 pkt [95%CI: -0,21; 0,08], $p=ns$; MD=-0,06 pkt [95%CI: -0,26; 0,15], $p=ns$; MD=-0,12 pkt [95%CI: -0,33; 0,09], $p=ns$; MD=-0,03

pkt [95%CI: -0,19; 0,13], p=ns; MD=0,03 pkt [95%CI: -0,17; 0,23], p=ns; MD=-0,12 pkt [95%CI: -0,32; 0,08], p=ns oraz MD=-0,02 pkt [95%CI: -0,12; 0,09], p=ns).

Analiza bezpieczeństwa

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

- zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia i ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupach guanfacyny i atomoksetyny (odpowiednio: OR=1,60 [95%CI: 0,89; 2,89], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,02; 0,21], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na; OR=1,83 [95%CI: 0,59; 5,65], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,10], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na; OR=5,00 [95%CI: 0,24; 105,32], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na);
 - stosowanie guanfacyny związane było z istotnie statystycznie większą niż stosowanie atomoksetyny liczbą zdarzeń na pacjentorok dla zdarzeń niepożądanych łącznie: IRD=2,49 [95%CI: 0,49; 4,48], p=0,0146; IRR=1,17 [95%CI: 1,03; 1,34], p=0,0148;
- w badaniu nie obserwowano zgonów;
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych o łagodnym, umiarkowanym i ciężkim nasileniu były zbliżone w grupach guanfacyny i atomoksetyny (OR=0,72 [95%CI: 0,42; 1,23], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,20; 0,05], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na; OR=1,75 [95%CI: 0,99; 3,10], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,001; 0,24], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na; OR=4,15 [95%CI: 0,86; 20,00], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,001; 0,11], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na);
- spośród poszczególnych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych w grupie guanfacyny istotnie statystycznie częściej niż w grupie atomoksetyny występowały:
 - senność (OR=3,59 [95%CI: 1,95; 6,61], p<0,0001; RD=0,26 [95%CI: 0,14; 0,38], p<0,0001; NNH_{13/16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 6]);
 - zwiększony apetyt (OR=3,18 [95%CI: 0,99; 10,17], p=0,05; RD=0,07 [95%CI: 0,004; 0,14], p=0,04; NNH_{13/16 tyg.}=14 [95%CI: 7; 281]);
 - biegunka (OR=5,29 [95%CI: 1,13; 24,71], p=0,03; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13], p=0,02; NNH_{13/16 tyg.}=14 [95%CI: 7; 80]);
- stosowanie guanfacyny związane było z istotnie statystycznie większą niż stosowanie atomoksetyny liczbą zdarzeń na pacjentorok dla:
 - senności: IRD=2,02 [95%CI: 1,29; 2,75], p<0,0001; IRR=2,87 [95%CI: 1,92; 4,29], p<0,0001;
 - zwiększonego apetytu: IRD=0,36 [95%CI: 0,08; 0,64], p=0,0127; IRR=3,67 [95%CI: 1,22; 11,05], p=0,0209;
 - biegunki: IRD=0,43 [95%CI: 0,14; 0,71], p=0,0031; IRR=5,22 [95%CI: 1,52; 17,9], p=0,0087;

- w grupie guanfacyny obserwowano istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie atomoksetyny częstość występowania następujących spośród poszczególnych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych:
 - nudności (OR=0,51 [95%CI: 0,27; 0,99], p=0,05; RD=-0,11 [95%CI: -0,22; -0,004], p=0,04; NNH_{13/16} tyg.=na);
 - zmniejszony apetyt (OR=0,40 [95%CI: 0,20; 0,78], p=0,008; RD=-0,15 [95%CI: -0,25; -0,04], p=0,006; NNH_{13/16} tyg.=na);
 - wymioty (OR=0,29 [95%CI: 0,11; 0,76], p=0,01; RD=-0,11 [95%CI: -0,19; -0,03], p=0,008; NNH_{13/16} tyg.=na);
- w grupie guanfacyny obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie atomoksetyny liczby zdarzeń na pacjentorok dla:
 - nudności: IRD=-1,2 [95%CI: -1,76; -0,63], p<0,0001; IRR=0,34 [95%CI: 0,2; 0,58], p=0,0001;
 - zmniejszonego apetytu: IRD=-0,82 [95%CI: -1,35; -0,3], p=0,0021; IRR=0,44 [95%CI: 0,26; 0,75], p=0,0026;
 - wymiotów: IRD=-0,71 [95%CI: -1,12; -0,31], p=0,0005; IRR=0,27 [95%CI: 0,12; 0,59], p=0,0010;
- pozostałe raportowane w badaniu poszczególne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obu grupach;
- liczby zdarzeń na pacjentorok dla pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych były porównywalne w grupach guanfacyny i atomoksetyny.
- w badaniu Hervas 2014 generalnie nie obserwowano klinicznie istotnych zmian parametrów elektrokardiogramu (EKG) i QTc związanych ze stosowaniem guanfacyny. Jednakże, podczas wizyty 15 (tydzień 10/13) u chorych otrzymujących guanfacynę zaobserwowano średni spadek od wartości wyjściowych w zakresie pulsu, skurczowego ciśnienia krwi i rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej (odpowiednio -3,3 uderzeń na minutę [bpm], -2,3 mmHg i -2,2 mmHg), natomiast u chorych otrzymujących atomoksetynę - wzrost tych parametrów (odpowiednio +2,7 bpm, +1,7 mmHg i +2,6 mmHg). Żaden chory nie został wycofany z badania z powodu jakichkolwiek nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramu lub w zakresie ciśnienia krwi;
- nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku skali BPRS-C od wartości początkowej podczas stosowania guanfacyny i atomoksetyny (MD=-1,80 [95%CI: -4,10; 0,50], p=ns);
- w grupach guanfacyny i atomoksetyny obserwowano zbliżone odsetki chorych udzielających 1 lub więcej odpowiedzi „tak” w skali *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) w trakcie leczenia (OR=0,58 [95%CI: 0,13; 2,48], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03]; p=ns; NNH_{10/13} tyg.=na).

Wnioski z analizy klinicznej

Stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu związane jest z istotnie statystycznie większą poprawą wyniku skali ADHD-RS-IV niż stosowanie atomoksetyny, przy zbliżonych

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

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

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

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

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

3 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności; wnioskowana cena

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują wprowadzenie finansowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury®) (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w terapii dodanej do kompleksowego programu³ leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne.

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

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

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

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

Guanfacyna to agonista receptora α_2A adrenergicznego, działający jako neuromodulator, zwiększający efektywność funkcji wykonawczych w korze przedczołowej. Atomoksetyna to inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NET), który zwiększa stężenie noradrenaliny (i pośrednio dopaminy) w synapsach. Choć oba leki mogą prowadzić do poprawy podobnych parametrów klinicznych (uwaga, kontrola impulsów), ich sposób działania jest zasadniczo odmienny na poziomie molekularnym. Z uwagi na ten zasadniczo różny mechanizm działania, zgodnie z art. 15 ust. 2 pkt 2 ustawy refundacyjnej, wnioskowane jest przypisanie guanfacyny do oddzielnej grupy limitowej, niezależnie od atomoksetyny. Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla guanfacyny może być szczególnie uzasadnione, ponieważ mechanizm jej działania (modulacja α_2A) wpływa na profil terapeutyczny, ryzyko działań niepożądanych i kosztową-efektywność w sposób odmienny niż atomoksetyna.

³ Kompleksowy program leczenia ADHD, poza leczeniem farmakologicznym, zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne.

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

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

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

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

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

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

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

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

4 Perspektywa i horyzont czasowy

Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w ramach analizy podstawowej (BC, ang. *base case analysis*) oraz w ramach analizy wrażliwości (SA, ang. *sensitivity analysis*).

Horyzont czasowy w analizie minimalizacji kosztów

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych (..) w przypadku, gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok”.

W niniejszej analizie minimalizacji kosztów, przeprowadzonej dla preparatu Paxneury® przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, wydłużenie horyzontu czasowego analizy powoduje wyłącznie proporcjonalną zmianę wartości bezwzględnych dla kosztów i nie wpływa na wnioskowanie. Tym samym, wydłużenie horyzontu czasowego nie podnosi jakości analizy, a przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu czasowego nie stanowi ograniczenia.

5 Strategia i technika analityczna

Dla porównania opłacalności stosowania preparatów Paxneury® (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) oraz preparatów zawierających atomoksetynę w analizowanej populacji chorych, zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów. Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy guanfacyną a atomoksetyną, oraz ocena wyłącznie kosztów porównywanych terapii jest założeniem upraszczającym analizy.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono *de novo*, w związku z brakiem wykazanych przewag dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków w przeprowadzonej analizie klinicznej.

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skróty kalkulacyjny Excel wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office 365.

6 Metodyka

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skróty kalkulacyjny Excel wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office 365, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych (analizowanej i opcjonalnych) w przyjętym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (CMA) uwzględniono jedynie koszty różnicujące, tj. koszty nabycia leków.

6.1 Analizowane koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. kosztów nabycia leków, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Przyjęto założenie, zgodnie z którym wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem rodziców/opiekunów jest niewielki.

Wszystkie koszty są podawane w PLN, uwzględniają obowiązujące od 1 kwietnia 2026 r. obwieszczenie Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ), określające warunki refundacji leków w Polsce oraz najnowsze dane sprzedażowe NFZ za okres marzec 2025-luty 2026 r. (Raport refundacyjny).

W obliczeniach przyjęto, że rok trwa 365,25 dni.

6.1.1 Koszty leków

W niniejszej analizie przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

6.1.1.1 Dawkowanie

W niniejszej analizie, w celu oszacowania kosztów 1 dnia terapii, dawkowanie w scenariuszu podstawowym przyjęto na poziomie 1 tabletki danego preparatu na dobę. Zostało to podyktowane faktem, że wnioskowane jest finansowanie ze środków publicznych guanfacyny w postaci 7 opakowań, różniących się wielkościami dawek oraz tym, że refundowanych jest 12 opakowań atomoksetyny i 14 opakowań metylofenidatu również zróżnicowanych pod względem wielkości dawki - stąd założono, że pacjent zostanie zaopatrzony w opakowanie zawierające dawkę przepisaną mu przez lekarza, tak aby przyjmował 1 tabletkę.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (SA 1) uwzględniono dawkowanie guanfacyny zgodnie ze zdefiniowaną dawką dobową (ang. *defined daily dose*) według WHO wynoszącą 3 mg (WHO 2025).

6.1.1.2 Koszt substancji czynnych

Wnioskowane ceny producenta (ceny zbytu netto) [redacted]
[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

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

W oszacowaniach przyjęto średni koszt atomoksetyny i metylofenidatu ważony udziałem w rynku poszczególnych opakowań, na podstawie liczby sprzedanych opakowań w okresie marzec 2025 - luty 2026 r. uwzględnionych w raporcie refundacyjnym, przeliczonych na liczbę sprzedanych DDD bądź PDD (tj. tabletek). Uwzględniono koszty atomoksetyny i metylofenidatu na podstawie Obwieszczenia MZ.

W analizie podstawowej nie uwzględniono możliwości finansowania leków na poziomie 100%, związanego z ich obecnością na liście D1. W ramach analiz wrażliwości rozważono warianty uwzględniające finansowanie guanfacyny w ramach listy D1 Obwieszczenia MZ na poziomach 3%, 5%, 8% i 100% (SA 3A-D) przy czym finansowanie w ramach listy D1 atomoksetyny i metylofenidatu przyjęto na stałym poziomie - odpowiednio 3,9% i 19% tj. równym oszacowanej na podstawie Obwieszczenia MZ i Raportu Refundacyjnego średniej ważonej wszystkich opakowań atomoksetyny/metylofenidatu wydawanych bezpłatnie.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt dziennej terapii preparatem Paxneury® oraz atomoksetyny i metylofenidatu w zależności od perspektywy analizy.

Tab. 4. Średni koszt dziennej terapii preparatem Paxneury® oraz atomoksetyną i metylofenidatem (perspektywa NFZ/pacjenta/wspólna) - analiza podstawowa (BC).

Lek	Perspektywa NFZ, PLN	Perspektywa pacjenta, PLN	Perspektywa wspólna, PLN
Guanfacyna			
Paxneury 1 mg			
Paxneury 2 mg			
Paxneury 3 mg			
Paxneury 4 mg			
Paxneury 5 mg			
Paxneury 6 mg			
Paxneury 7 mg			
Atomoksetyna	2,44	0,11	2,55
Metylofenidat	1,36	0,37	1,73

6.1.1.3 Liczba dni terapii w roku

Na podstawie badania Brinkman 2016 przyjęto, że średnia liczba dni terapii lekami na ADHD w roku wynosi 217 ze względu na to, że dzieciom z ADHD często nie podaje się leków codziennie z kilku powodów klinicznych, praktycznych i bezpieczeństwa. Zaliczamy do nich m.in. dni wolne od leków (w przypadku których rodzice lub lekarze czasami przerywają leczenie w weekendy lub wakacje, aby zmniejszyć ekspozycję na leki, ocenić funkcjonowanie dziecka bez farmakoterapii i ograniczyć działania niepożądane, np. spowolnienie wzrostu czy zmiany apetytu), zmienne potrzeby edukacyjne i społeczne (w dni, gdy nie ma szkoły lub zajęć wymagających koncentracji (weekendy, wakacje), lekarze mogą zalecić pominięcie leku, jeśli objawy są mniej uciążliwe), indywidualizację leczenia (lekarze

dopasowują dawkowanie i schematy pod kątem objawów pacjenta; niektóre dzieci wymagają leków tylko w dni szkolne, żeby poprawić funkcje wykonawcze i zachowanie w środowisku edukacyjnym), problemy z adherencją (niechęć dziecka do przyjmowania leku, zapominanie, lub trudności w rutynie domowej mogą prowadzić do nieregularnego stosowania) czy strategie minimalizacji leków w czasie krótkoterminowym (w niektórych przypadkach lekarze zalecają przerwy w leczeniu podczas krótkich okresów wysokiego stresu lub zmian w harmonogramie dnia, żeby ocenić działanie innych strategii behawioralnych) (Swanson 2015, Wolraich 2019, Coughlan 2019, Wigal 2017, Greenhill 2018).

W ramach analizy wrażliwości (SA 4) uwzględniono możliwość przyjmowania leków codziennie tj. przez 365,25 dni w roku.

6.2 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „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” (Rozporządzenie MZ).

Przyjęty w niniejszej analizie horyzont czasowy (12 mies.) nie przekracza roku, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

6.3 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości uzyskanych wyników w odniesieniu do niepewności danych wejściowych.

W analizie wrażliwości dobowe koszty guanfacyny, atomoksetyny i metylofenidatu oszacowano z uwzględnieniem dawkowania na poziomie równym DDD, a więc 3 mg dla guanfacyny, 80 mg dla atomoksetyny i 30 mg dla metylofenidatu (SA 1).

Ze względu na niedawne wprowadzenie preparatów Paxneury® na rynek polski, przeanalizowano różne warianty procentowego udziału poszczególnych opakowań guanfacyny w rynku (SA 2A, SA 2B).

W ramach analizy wrażliwości rozważono także wariant uwzględniający średnie koszty guanfacyny oraz atomoksetyny i metylofenidatu oszacowane z uwzględnieniem opakowań wydawanych pacjentom bezpłatnie w ramach listy D1 Obwieszczenia MZ. Odsetki opakowań guanfacyny wydawanych pacjentom bezpłatnie przyjęto na poziomie odpowiednio 3%, 5%, 8% i 100% (SA 3A-D), a odsetek opakowań atomoksetyny/metylofenidatu wydawanych pacjentom bezpłatnie w ramach listy D1 oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ i raportu refundacyjnego, dotyczącego liczby sprzedanych opakowań oraz kwot refundacji w okresie marzec 2025 - luty 2026 r.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku analizy podstawowej.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 7.1.2.

Tab. 5 Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	Dawkowanie	PDD=1 tabletka/dzień	Zgodnie z DDD	Z uwagi na indywidualnie dobierane dawkowanie oraz wnioskowanie o refundację 7 preparatów zawierających guanfacynę przyjęto dawkowania na poziomie 1 tabletki dziennie oraz w ramach analizy wrażliwości na poziomie równym DDD - rozdz. 6.1.1.1.
SA 2A	Udział opakowań guanfacyny			W analizie podstawowej rozkład udziałów poszczególnych opakowań w rynku przyjęto na podstawie danych sprzedażowych dla produktu Paxneury® stosowanego na rynku prywatnym z ostatnich 3 miesięcy (luty-kwiecień 2026; dane Wnioskodawcy). W ramach analizy wrażliwości Udział poszczególnych opakowań w rynku przyjęto na podstawie danych alternatywnych (SA 2A - udział z ostatniego miesiąca; SA 2B - udział z pełnego okresu; dane Wnioskodawcy) - rozdz. 6.1.1.2.
SA 2B				
SA 3A	Opakowania wydawane bezpłatnie (lista D1 Obwieszczenia MZ)	Nieuwzględnienie kosztów związanych z bezpłatnym wydawaniem poszczególnych opakowań guanfacyny	Uwzględnienie opakowań atomoksetyny/metylofenidatu wydawanych bezpłatnie w ramach listy D1 zgodnie ze stanem aktualnym (odsetek wyliczony na podstawie Raportu Refundacyjnego i Obwieszczenia MZ) oraz przyjęcie założenia, że po uzyskaniu finansowania ze środków publicznych, 3,0% opakowań	W ramach analizy podstawowej uwzględniono oszacowanie kosztów poszczególnych opakowań atomoksetyny/metylofenidatu wyłącznie zgodnie z przypisanymi im poziomami odpłatności (ryczałt). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowe koszty związane z wydawaniem poszczególnych leków bezpłatnie w ramach listy D1 (odsetki wyliczone na podstawie Raportu Refundacyjnego i Obwieszczenia MZ) oraz przyjęto

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
		i atomoksetyny w ramach listy D1.	Paxneury® będzie wydawanych bezpłatnie.	założenie, że po uzyskaniu finansowania ze środków publicznych, 3,0% opakowań Paxneury® będzie wydawanych bezpłatnie - rozdz. 6.1.1.2.
SA 3B			Uwzględnienie opakowań atomoksetyny/ metylofenidatu wydawanych bezpłatnie w ramach listy D1 zgodnie ze stanem aktualnym (odsetek wyliczony na podstawie Raportu Refundacyjnego i Obwieszczenia MZ) oraz przyjęcie założenia, że po uzyskaniu finansowania ze środków publicznych, 5,0% opakowań Paxneury® będzie wydawanych bezpłatnie.	W ramach analizy podstawowej uwzględniono oszacowanie kosztów poszczególnych opakowań atomoksetyny/ metylofenidatu wyłącznie zgodnie z przypisanymi im poziomami odpłatności (ryczałt). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowe koszty związane z wydawaniem poszczególnych leków bezpłatnie w ramach listy D1 (odsetki wyliczone na podstawie Raportu Refundacyjnego i Obwieszczenia MZ) oraz przyjęto założenie, że po uzyskaniu finansowania ze środków publicznych, 5,0% opakowań Paxneury® będzie wydawanych bezpłatnie - rozdz. 6.1.1.2.
SA 3C			Uwzględnienie opakowań atomoksetyny/ metylofenidatu wydawanych bezpłatnie w ramach listy D1 zgodnie ze stanem aktualnym (odsetek wyliczony na podstawie Raportu Refundacyjnego i Obwieszczenia MZ) oraz przyjęcie założenia, że po uzyskaniu finansowania ze środków publicznych, 8,0% opakowań Paxneury® będzie wydawanych bezpłatnie.	W ramach analizy podstawowej uwzględniono oszacowanie kosztów poszczególnych opakowań atomoksetyny/ metylofenidatu wyłącznie zgodnie z przypisanymi im poziomami odpłatności (ryczałt). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowe koszty związane z wydawaniem poszczególnych leków bezpłatnie w ramach listy D1 (odsetki wyliczone na podstawie Raportu Refundacyjnego i Obwieszczenia MZ) oraz przyjęto założenie, że po uzyskaniu finansowania ze środków publicznych, 8,0% opakowań Paxneury® będzie wydawanych bezpłatnie - rozdz. 6.1.1.2.
SA 3D			Uwzględnienie opakowań atomoksetyny/ metylofenidatu wydawanych bezpłatnie w ramach listy D1 zgodnie ze stanem aktualnym (odsetek wyliczony na podstawie Raportu Refundacyjnego i Obwieszczenia MZ) oraz przyjęcie założenia, że po uzyskaniu finansowania ze środków publicznych, 100% opakowań	W ramach analizy podstawowej uwzględniono oszacowanie kosztów poszczególnych opakowań atomoksetyny/ metylofenidatu wyłącznie zgodnie z przypisanymi im poziomami odpłatności (ryczałt). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowe koszty związane z wydawaniem poszczególnych leków bezpłatnie w ramach listy D1 (odsetki wyliczone na podstawie Raportu Refundacyjnego i Obwieszczenia MZ) oraz przyjęto założenie, że po uzyskaniu finansowania ze środków

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
			Paxneury® będzie wydawanych bezpłatnie.	publicznych, 100% opakowań Paxneury® będzie wydawanych bezpłatnie - rozdz. 6.1.1.2.
SA 4	Liczba dni terapii w roku	217 dni (Brinkman 2016)	W ramach analizy wrażliwości uwzględniono możliwość przyjmowania leków codziennie tj. przez 365,25 dni w roku.	W ramach analizy podstawowej uwzględniono, że średnia liczba dni terapii lekami na ADHD w roku wynosi 217 ze względu na to, że dzieciom z ADHD często nie podaje się leków codziennie z kilku powodów klinicznych, praktycznych i bezpieczeństwa. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono możliwość przyjmowania leków codziennie tj. przez 365,25 dni w roku - rozdz. 6.1.1.3.

6.4 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2023) wyniki analizy progowej w przypadku analizy minimalizacji kosztów (dla analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) należy przedstawić:

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

Wyniki analizy progowej przedstawiono w rozdz. 7.1.3, 7.1.4, 7.2.3 i 7.2.4.

6.5 Wyniki zdrowotne

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w np. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić:

- oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;
- oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 (Rozporządzenie MZ).

W ramach niniejszej analizy guanfacynę porównywano tylko z jednym komparatorem - atomoksetyną - stąd wartość współczynnika, o którym mowa powyżej, nie ma żadnego wpływu na analizę. Powyższe oszacowania przedstawiono jedynie ze względów formalnych.

Do dalszych obliczeń w modelu przyjęto użyteczność stanów zdrowia w zespole nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi u dzieci i młodzieży równą 0,80, obliczoną jako średnią ważoną liczbą pacjentów ze wszystkich wartości użyteczności przedstawionych w tabeli Tab. 6.

6.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- dla porównania opłacalności stosowania preparatów Paxneury® (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) oraz preparatów zawierających atomoksetynę w analizowanej populacji chorych, zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów. Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy guanfacyną a atomoksetyną, oraz ocena wyłącznie kosztów porównywanych terapii jest założeniem upraszczającym analizy;
- analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta ze względu na współpłacenie;
- przyjęto horyzont czasowy równy 12 miesięcy (365,25 dni), w związku z czym nie dyskontowano wyników ani efektów zdrowotnych;
- nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka;
- koszty dziennych terapii w scenariuszu podstawowym oszacowano z uwzględnieniem dawkowania na poziomie 1 tabletki (PDD) danego preparatu na dobę, a w ramach analizy wrażliwości z uwzględnieniem dawkowania na poziomie zdefiniowanych dawek dobowych (DDD) tj. 3 mg dla guanfacyny, 80 mg dla atomoksetyny i 30 mg dla metylofenidatu (SA 1);
- w ramach analizy podstawowej założono, że średnia liczba dni terapii w roku wynosi 217;
- analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztu zakupu atomoksetyny i metylofenidatu ważonego udziałem w rynku, na podstawie liczby sprzedanych opakowań w okresie marzec 2025 r. - luty 2026 r. uwzględnionych w ramach odpowiednich raportów refundacyjnych oraz następnie przeliczonych na liczbę sprzedanych tabletek, bądź w przypadku analizy wrażliwości - liczbę sprzedanych DDD;



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

- koszt atomoksetyny/metylofenidatu przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ bez uwzględnienia możliwości finansowania na poziomie 100%, związanego obecnością atomoksetyny/metylofenidatu na liście D1 (BC) oraz z uwzględnieniem odpowiednich odsetków opakowań wydawanych pacjentom bezpłatnie w ramach listy D1 Obwieszczenia MZ; odsetki oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ i raportu refundacyjnego, dotyczącego liczby sprzedanych opakowań oraz kwot refundacji w okresie marzec 2025 r. - luty 2026 r. (SA 3A-D);
- w scenariuszu podstawowym nie uwzględniono możliwości finansowania guanfacyny w ramach listy D1 - taką możliwość przeanalizowano w ramach scenariuszy analiz wrażliwości, zakładając finansowanie guanfacyny w ramach listy D1 na poziomach odpowiednio 3%, 5%, 8% i 100% (SA 3A-D).

6.7 Walidacja

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

6.7.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla guanfacyny.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM/PRISMA (PRISMA 2020), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 10.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności lub kosztów-konsekwencji dla guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi u dzieci i młodzieży;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim;
- przeglądy .

Kryteria wyłączenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak przedstawienia kosztów i efektów stosowania guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi u dzieci i młodzieży;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski;
- brak cech przeglądu systematycznego (m.in. brak informacji o przeszukiwanych bazach danych albo przeszukiwanie co najwyżej 1 bazy danych spośród baz: PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library*).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

Do 13 października 2025 r. zidentyfikowano i włączono 13 publikacji, dotyczących 7 badań pierwotnych, które spełniały kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu. Włączone badania zostały opisane w poniższej tabeli.

Tab. 7. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Badanie	Typ analizy	Cel, metodologia	Główne wyniki i wnioski
Erder 2012	Analiza kosztów-efektywności (CEA)	Celem analizy była ocena opłacalności (koszt-efektywności) guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR) w porównaniu z atomoksetyną (ATX) w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży, z wykorzystaniem wyników porównawczej analizy skuteczności opartej na dopasowanym pośrednim porównaniu (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> , MAIC). Badanie wykorzystało metodę do porównania skuteczności guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR) i atomoksetyny (ATX) przy braku bezpośrednich badań klinicznych, dopasowując pacjentów z badań GXR do charakterystyk pacjentów z badań ATX. Wyniki skuteczności, mierzone zmianą całkowitego wyniku w skali ADHD-RS-IV, posłużyły do zasilenia rocznego modelu Markowa, w którym oceniano koszt-efektywność obu leków z perspektywy ubezpieczyciela zdrowotnego w USA, uwzględniając odsetek responderów i średnie lata życia skorygowane jakością (QALY). W modelu uwzględniono koszty leków i usług medycznych, skutki uboczne oraz wrażliwość wyników na zmiany wszystkich parametrów, w tym kosztów, użyteczności i wskaźnika odpowiedzi. Docelowa dawka GXR wynosiła 0,12 mg/kg/dobę.	W przypadku scenariusza bazowego całkowite koszty na pacjenta poniesione w ciągu 1 roku oszacowano na 1 482 USD (1 043 USD koszty leków i 439 USD koszty medyczne) dla GXR oraz 1 408 USD (861 USD koszty leków i 547 USD koszty medyczne) dla ATX. GXR wiązała się z przyrostowym całkowitym kosztem wynoszącym 74 USD na pacjenta, przy uzyskaniu dodatkowych 0,007 QALY (QALY dla GXR=0,798) oraz 86 dodatkowych responderów na 1 000 leczonych pacjentów w porównaniu z ATX, co dawało przyrostowe wskaźniki kosztu na jednostkę efektu (ICER) wynoszące 10 637 USD za QALY oraz 853 USD na respondera (WTP=50 000 USA/QALY). Wyniki wszystkich analiz wrażliwości jednoczynnikowej wskazały, że rezultaty modelu były odporne na zmiany parametrów wejściowych. Wyniki analizy koszt-efektywności sugerują, że stosowanie GXR jest bardziej opłacalne w porównaniu z ATX w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży.
Lachaine 2019	Analiza kosztów i wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej	Celem badania było ocenienie schematów leczenia, wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej oraz kosztów opieki zdrowotnej związanych ze stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych (AAP) lub niestymulującej guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR) po terapii stymulantami w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) w prowincji Quebec, znajdującej się w Kanadzie. Analizowano dane z prowincjonalnego systemu opieki zdrowotnej w Quebecu w okresie od 1 stycznia 2007 do 31 marca 2016 roku. Dotyczyły one	W badaniu porównującym koszty opieki zdrowotnej u pacjentów leczonych guanfacyną o przedłużonym uwalnianiu (GXR) oraz atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi (AAP) wykazano, że średnie całkowite koszty na pacjenta (obejmujące leczenie medyczne i leki na receptę) w ciągu 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia GXR wzrosły z C\$1 378,6 do C\$1 997,2 ($p < 0,01$). Wzrost ten był głównie spowodowany wyższymi kosztami leków na receptę, które w przypadku GXR zwiększyły się z C\$761,1 przed leczeniem do C\$1 432,4 po jego rozpoczęciu ($p < 0,01$). Koszty samej opieki medycznej

Badanie	Typ analizy	Cel, metodologia	Główne wyniki i wnioski
		dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat z ADHD, które wcześniej stosowały co najmniej jeden lek stymulujący, a następnie otrzymały po raz pierwszy lek AAP lub GXR (tzw. lek indeksowy). W badaniu uwzględniono tylko pacjentów bez wskazań medycznych, dla których AAP są standardowo zalecane. W badaniu uwzględniono 1 327 pacjentów (1 098 leczonych AAP i 229 leczonych GXR).	w grupie GXR nie wzrosły, a nawet nieznacznie zmalały (z C\$627,5 do C\$564,8, $p = 0,07$), co wskazuje, że lek nie generował dodatkowych kosztów związanych z wizytami lekarskimi czy hospitalizacjami. W porównaniu do AAP, u których koszty medyczne wzrosły głównie z powodu droższych wizyt psychiatrycznych, GXR wykazało korzystniejszy profil kosztowy w obszarze opieki medycznej. Analiza regresji potwierdziła, że rozpoczęcie leczenia GXR wiązało się ze znaczącym wzrostem kosztów leków na receptę w ciągu 6 miesięcy w porównaniu do AAP (różnica C\$516; $p < 0,01$), natomiast nie zaobserwowano istotnej różnicy w całkowitych kosztach opieki zdrowotnej (różnica C\$-64; $p = 0,87$). Długoterminowa analiza trendów kosztów w Quebecu nie wykazała istotnych zmian w całkowitych kosztach opieki zdrowotnej w okresie 2 lat przed i po wprowadzeniu GXR, co sugeruje stabilność kosztów po wprowadzeniu leku. Podsumowując, stosowanie GXR wiązało się głównie ze wzrostem kosztów leków, przy jednoczesnym braku zwiększenia kosztów medycznych, co wskazuje na korzystny profil ekonomiczny leku w kontekście opieki zdrowotnej.
Lachaine 2016	Analiza kosztów-efektywności (CEA)	Celem analizy było ocenienie wpływu ekonomicznego stosowania GXR jako terapii uzupełniającej do długo działających leków stymulujących w leczeniu ADHD. Ocena ekonomiczna opierała się na niedawno opublikowanych wynikach randomizowanego badania przeprowadzonego przez Wilensa (Wilens 2012), które porównywało GXR jako terapię uzupełniającą do stymulantów z placebo plus stymulanty (bez rozróżnienia między różnymi stymulantami). Założono, że populacja docelowa, skuteczność leczenia i profil tolerancji zastosowane w amerykańskim badaniu klinicznym można uogólnić na podobną populację dzieci i młodzieży z ADHD w Kanadzie.	W horyzoncie czasowym 1 roku, terapia GXR + stymulant wiązała się z 0,655 jakościowo skorygowanym rokiem życia (QALY), w porównaniu do 0,627 QALY przy samym stosowaniu stymulantów, co daje przyrost o 0,028 QALY. Z perspektywy Ministerstwa Zdrowia (MoH) całkowite koszty terapii GXR + stymulant i samego stymulanta wyniosły odpowiednio C\$1 617 i C\$949 (różnica C\$668), co skutkowało przyrostowym wskaźnikiem koszt-efektywność (ICER) równym C\$23 720/QALY. Z perspektywy społecznej całkowite koszty GXR + stymulant i samego stymulanta wyniosły odpowiednio C\$3 915 i C\$3 582 (różnica C\$334), co dało ICER równy C\$11 845/QALY. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) wykazała, że GXR + stymulant pozostaje strategią opłacalną w 100% symulacji z obu perspektyw we wszystkich przeprowadzonych analizach PSA oraz analizach

Badanie	Typ analizy	Cel, metodologia	Główne wyniki i wnioski
			wrażliwości jednokierunkowej, przy progu akceptowalności kosztów na poziomie C\$50 000/QALY.
Molife 2018	Retrospektywna analiza bezpośrednich kosztów opieki zdrowotnej	Celem analizy było porównanie rocznych kosztów bezpośrednich opieki zdrowotnej oraz wykorzystania świadczeń wśród dzieci i młodzieży rozpoczynających leczenie niestymulującymi lekami, atomoksetyną (ATX) lub guanfacyną o przedłużonym uwalnianiu (GXR). W retrospektywnym, obserwacyjnym badaniu kohortowym zidentyfikowano dzieci i młodzież w wieku 6-17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), którzy między 31 grudnia 2009 a 1 stycznia 2011 mieli co najmniej jedno zgłoszenie recepty na ATX lub GXR w bazach danych MarketScan Commercial lub Multi-State Medicaid. Pierwsze zgłoszenie recepty zostało przyjęte jako data indeksowa. Pacjenci, którzy nie mieli innych leków na ADHD nakładających się na dni stosowania terapii indeksowej w okresie po rozpoczęciu leczenia, zostali zakwalifikowani jako rozpoczynający monoterapię. W ciągu 12 miesięcy po dacie indeksowej oceniano wykorzystanie świadczeń i koszty ogólne oraz związane z ADHD (w dolarach amerykańskich z 2011 roku) oraz wzorce leczenia (przestrzeganie zaleceń i kontynuacja terapii). Różnice w charakterystyce pacjentów uwzględniono za pomocą dopasowania według skali skłonności (<i>propensity score</i>), a porównania przeprowadzono z użyciem metody bootstrap.	Łącznie 13 239 dzieci i młodzieży z ADHD spełniało kryteria badania (4 411 rozpoczynających leczenie ATX i 8 828 rozpoczynających leczenie GXR). Wśród nich było 2 699 pacjentów stosujących ATX w monoterapii. W analizach skorygowanych według skali skłonności średnie całkowite koszty ogólne były istotnie niższe dla pacjentów rozpoczynających monoterapię ATX niż dla pacjentów rozpoczynających GXR (7 553 USD vs 10 639 USD; różnica=-3 086 USD, $p < 0,0001$), podobnie jak średnie całkowite koszty związane z ADHD (3 213 USD vs 4 544 USD; różnica=-1 330 USD, $p < 0,0001$).
Sikirica 2012	Analiza kosztów-efektywności (CEA)	Celem analizy było przeprowadzenie analizy kosztów-efektywności (CEA) polegającej na ocenie dodania niestymulującego leku - guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR) do terapii stymulantami w porównaniu z utrzymaniem istniejącej monoterapii stymulantami u dzieci i młodzieży z ADHD, które wykazywały nieoptymalną odpowiedź na monoterapię stymulantami. Metodyka badania polegała na opracowaniu rocznego modelu Markowa, który szacował koszty i skuteczność	W porównaniu z kontynuowaniem samej terapii stymulantami, dodanie GXR do istniejącej monoterapii stymulantami wiązało się z wyższym kosztem leku o 1 016 USD (USD 1 690 vs USD 675), ale niższym kosztem medycznym o 124 USD, co dało łączny koszt dodatkowy w wysokości 892 USD (USD 1 297 vs USD 1 421) po 1 roku. Dodanie GXR do stymulantów spowodowało przyrost 0,03 (0,655 vs 0,627) QALY i współczynnik koszt-efektywności (ICER) wynoszący 31 660 USD/QALY.

Badanie	Typ analizy	Cel, metodologia	Główne wyniki i wnioski
		leczenia z perspektywy systemu opieki zdrowotnej w USA, przy czym skuteczność mierzono w jednostkach QALY. Pacjenci mogli przechodzić między czterema stanami zdrowia (normalny, łagodny, umiarkowany, ciężki) określonymi skalą CGI-S, a prawdopodobieństwa przejść oszacowano na podstawie danych pacjentów z randomizowanego badania kontrolowanego placebo z optymalizacją dawki GXR u 461 uczestników. W modelu uwzględniono bezpośrednie koszty leczenia i stanu zdrowia, wartości użyteczności dla każdego stanu oraz dysużyteczności związane z działaniami niepożądanymi, a stabilność wyników sprawdzono za pomocą analiz wrażliwości jedno- i wielowymiarowej (PSA).	W analizie wrażliwości jednozmiennej wartości ICER wahały się od 19 723 USD, gdy założono, że 100% pacjentów rozpoczyna w stanie ciężkim, do 46 631 USD, gdy ostatnie zaobserwowane stany kliniczne przeniesiono na koniec rocznej analizy. Analiza probabilistyczna (PSA) wykazała 94,6% prawdopodobieństwo, że ICER mieści się poniżej progu 50 000 USD/QALY.
Sikirica 2013	Retrospektywna analiza kosztów opieki medycznej	Celem było porównanie schematów leczenia, wykorzystania zasobów oraz kosztów opieki zdrowotnej związanych z guanfacyną o natychmiastowym uwalnianiu (GIR) w porównaniu z guanfacyną o przedłużonym uwalnianiu (GXR) u dzieci i młodzieży z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Wybrano pacjentów z ADHD w wieku 6-17 lat, którzy rozpoczęli terapię guanfacyną o natychmiastowym uwalnianiu (GIR) lub guanfacyną o przedłużonym uwalnianiu (GXR) w okresie od listopada 2009 r. do grudnia 2010 r. Porównano między kohortami GIR i GXR wskaźniki dostosowania terapii (przerwanie leczenia, zmiana leku, augmentacja), współczynniki posiadania leków, wykorzystanie zasobów oraz koszty opieki zdrowotnej (w dolarach z 2010 r.) w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii, przy użyciu wielozmiennych modeli regresji kontrolujących cechy wyjściowe pacjentów w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.	Kohorty pacjentów stosujących guanfacynę o natychmiastowym uwalnianiu (GIR) i o przedłużonym uwalnianiu (GXR) obejmowały odpowiednio 743 i 2344 pacjentów. Analiza kosztów pokazała, że pacjenci stosujący guanfacynę o natychmiastowym uwalnianiu (GIR) ponosili wyższe średnie wydatki na opiekę medyczną niż osoby leczone guanfacyną o przedłużonym uwalnianiu (GXR): • 2 775 USD vs 2 104 USD ($p < 0,001$) - przed dostosowaniem; • różnica po korekcie: +331 USD ($p = 0,009$). Koszty leków były niższe w grupie GIR: • 1 439 USD vs 1 830 USD ($P < 0,001$) przed dostosowaniem, • po korekcie różnica wyniosła -438 USD ($p < 0,001$). Całkowite koszty opieki zdrowotnej były wyższe w grupie GIR przed korektą (4 214 USD vs 3 934 USD; $p = 0,009$), ale po uwzględnieniu cech pacjentów różnice nie były istotne statystycznie (-239 USD; $p = ns$). W zakresie kosztów związanych ze zdrowiem psychicznym użytkownicy GIR mieli:

Badanie	Typ analizy	Cel, metodologia	Główne wyniki i wnioski
			- wyższe koszty medyczne (1 891 USD vs 1 220 USD, p 0,001; po korekcie +401 USD, p=0,022), - niższe koszty leków (1 171 USD vs 1 564 USD, p<0,001; po korekcie -440 USD, p<0,001), - całkowite koszty opieki medycznej nie różniły się istotnie po korekcie (-159 USD; p=0,085). Podsumowując, koszty opieki medycznej były wyższe wśród użytkowników GIR niż użytkowników GXR, co równoważyło niższe koszty leków związane z terapią GIR i prowadziło do porównywalnych całkowitych kosztów opieki zdrowotnej między obiema grupami.
Suehs 2015	Analiza kosztów opieki zdrowotnej	Celem badania było sprawdzenie, jak decyzja o zatwierdzeniu lub odrzuceniu wcześniejszej autoryzacji dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR) wpływa na stosowanie leku i koszty opieki zdrowotnej wśród osób objętych komercyjnym planem ubezpieczeniowym, w którym stosuje się taką politykę autoryzacji. Badanie miało charakter retrospektywnej kohorty opartej na danych administracyjnych i obejmowało dzieci i młodzież w wieku 6-17 lat z ADHD lub leczonych stymulantami, którym przepisano guanfacynę o przedłużonym uwalnianiu (GXR) i którzy przeszli proces wcześniejszej autoryzacji (ST) w okresie od września 2009 r. do maja 2012 r. Pacjentów przypisano do grupy zatwierdzonej lub odrzuconej w zależności od wyniku decyzji ST. Wykorzystano dane medyczne i farmaceutyczne do określenia cech demograficznych i klinicznych pacjentów oraz do oceny stosowania leków i kosztów opieki zdrowotnej, w tym całkowitych kosztów oraz kosztów związanych ze zdrowiem psychicznym (MH). Analizowano również czas do pierwszego leczenia po decyzji ST, odsetek dni objętych leczeniem (PDC) oraz szacowano koszty administracyjne procesu wcześniejszej autoryzacji; porównania między grupami przeprowadzono za pomocą analiz dwuwymiarowych i wielozmiennych.	Łącznie zidentyfikowano 642 pacjentów z rozpoznaniem ADHD i/lub przyjmujących leki na ADHD w okresie przed przeglądem wcześniejszej autoryzacji. Spośród nich 247 pacjentów trafiło do grupy zatwierdzonej, a 395 pacjentów do grupy odrzuconej. Przed rozpoczęciem terapii (<i>pre-index</i>) mediana całkowitych kosztów opieki zdrowotnej (<i>all-cause total health care</i>) wynosiła 1 582 USD w grupie zatwierdzonej i 1 465 USD w grupie odrzuconej (p=0,033), natomiast mediana kosztów leków (<i>pharmacy cost</i>) była odpowiednio 828 USD versus 755 USD (p= 0,004) – oba wyniki były statystycznie istotne. Podobnie, koszty opieki zdrowotnej związanej ze zdrowiem psychicznym (<i>MH-related total health care</i>) były wyższe w grupie zatwierdzonej (993 USD) niż odrzuconej (981 USD) z istotnością statystyczną (p=0,020), a mediana kosztów leków związanych ze zdrowiem psychicznym (<i>MH pharmacy cost</i>) wynosiła 681 USD wobec 600 USD (p=0,011). Nie stwierdzono istotnych różnic w medianach kosztów medycznych ogólnych (<i>all-cause medical cost</i>: 634 USD vs 510 USD, p= 0,199) oraz kosztów medycznych związanych ze zdrowiem psychicznym (<i>MH-related medical cost</i>: 258 USD vs 246 USD, p= 0,135) między grupami. Podsumowując, zatwierdzeni pacjenci mieli wyraźnie wyższe koszty całkowite i koszty leków, zarówno ogólnie, jak

Badanie	Typ analizy	Cel, metodologia	Główne wyniki i wnioski
			i w obszarze zdrowia psychicznego, podczas gdy koszty medyczne (bez leków) nie różniły się istotnie między grupami.

AAP - atypowe leki przeciwpsychotyczne (ang. *atypical antipsychotics*); ADHD - zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention-deficit/hyperactivity disorder*); ATX - atomoksetyna (ang. *atomoxetine*); CEA - analiza kosztów i efektów (ang. *cost-effectiveness analysis*); CGI-S - kliniczna globalna ocena nasilenia (ang. *Clinical Global Impression-Severity*); GIR - guanfacyna o natychmiastowym uwalnianiu (ang. *guanfacine immediate release*); GXR - guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu (ang. *guanfacine extended release*); ICER - współczynnik koszt-efektywność (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); MAIC - dopasowane ważone porównanie pośrednie (ang. *matching-adjusted indirect comparison*); ST - wcześniejsza autoryzacja (ang. *step therapy*); WTP - gotowość do zapłaty tj. próg opłacalności kosztowej (ang. *willingness-to-pay*).

7 Wyniki analizy minimalizacji kosztów

7.1 GXR vs ATX

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki opłacalności stosowania preparatów Paxneury® w monoterapii w porównaniu z atomoksetyną.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.3) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.4).

Wyniki analiz przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta ze względu na współpłacenie.

7.1.1 Analiza podstawowa

--

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.1.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne parametry, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów w poszczególnych wariantach analizy znajduje się w rozdz. 6.3.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 9. Wyniki analizy wrażliwości GXR vs ATX (kolorem zielonym zaznaczono przypadki, w których koszty stosowania guanfacyny w monoterapii są niższe od kosztów stosowania atomoksetyny).

[illegible]

[illegible]

7.1.3 Analiza progowa

Wyniki analizy progowej (dla analizy podstawowej i analizy wrażliwości) z perspektywy pacjenta, perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oraz z perspektywy pacjenta, w postaci ceny zbytu netto za opakowanie technologii wnioskowanej, tj. preparatów Paxneury®, przy których różnica pomiędzy kosztem łącznym stosowania analizowanej interwencji i komparatora jest równa zero przedstawiono w tabeli poniżej.

W przypadku analizy z perspektywy NFZ, wspomniane ceny poszczególnych opakowań Paxneury® w zależności od scenariusza mieściły się w zakresie:



W przypadku analizy z perspektywy wspólnej, ceny zbytu netto za opakowania Paxneury® w zależności od scenariusza mieściły się w zakresie:



W przypadku analizy z perspektywy pacjenta, ceny zbytu netto za opakowania Paxneury® w zależności od scenariusza mieściły się w zakresie:



Tab. 10. Wyniki analizy minimalizacji kosztów GXR vs ATX (analiza podstawowa i scenariusze analizy wrażliwości) - ceny zbytu netto za poszczególne opakowania Paxneury®, przy których różnica kosztów stosowania leku i komparatora z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny podstawowej.

Wariant analizy	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	Cena, PLN	Zmiana vs BC, %	Cena, PLN	Zmiana vs BC, %	Cena, PLN	Zmiana vs BC, %

Wariant analizy	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	Cena, PLN	Zmiana vs BC, %	Cena, PLN	Zmiana vs BC, %	Cena, PLN	Zmiana vs BC, %

7.1.4 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych

Wyniki analizy kosztów i wyników zdrowotnych (analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości) przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 11. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych GXR vs ATX. Perspektywa NFZ.

[illegible]

Tab. 13. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych GXR vs ATX. Perspektywa pacjenta.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, czyli UCZ guanfacyny, przy której koszt stosowania guanfacyny w monoterapii nie jest wyższy niż koszt atomoksetyny.

W przypadku analizy z perspektywy NFZ, wspomniane ceny poszczególnych opakowań Paxneury® w zależności od scenariusza mieściły się w zakresie:



W przypadku analizy z perspektywy wspólnej, ceny zbytu netto za opakowania Paxneury® w zależności od scenariusza mieściły się w zakresie:



W przypadku analizy z perspektywy pacjenta, ceny zbytu netto za opakowania Paxneury® w zależności od scenariusza mieściły się w zakresie:



Tab. 14. Wyniki analizy minimalizacji kosztów GXR vs ATX (analiza podstawowa i scenariusze analizy wrażliwości) - ceny zbytu netto za poszczególne opakowania Paxneury®, przy których różnica kosztów stosowania leku i komparatora z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny podstawowej.

	Analiza podstawowa		Scenariusze analizy wrażliwości		Wspólna NFZ i pacjenta	
	Opakowanie	Cena	Opakowanie	Cena	Opakowanie	Cena
Scenariusz 1: Cena podstawowa						
Opakowanie 1	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 2	200	200	200	200	200	200
Opakowanie 3	300	300	300	300	300	300
Opakowanie 4	400	400	400	400	400	400
Opakowanie 5	500	500	500	500	500	500
Opakowanie 6	600	600	600	600	600	600
Opakowanie 7	700	700	700	700	700	700
Scenariusz 2: Cena podstawowa + 10%						
Opakowanie 1	100	110	100	110	100	110
Opakowanie 2	200	220	200	220	200	220
Opakowanie 3	300	330	300	330	300	330
Opakowanie 4	400	440	400	440	400	440
Opakowanie 5	500	550	500	550	500	550
Opakowanie 6	600	660	600	660	600	660
Opakowanie 7	700	770	700	770	700	770
Scenariusz 3: Cena podstawowa - 10%						
Opakowanie 1	100	90	100	90	100	90
Opakowanie 2	200	180	200	180	200	180
Opakowanie 3	300	270	300	270	300	270
Opakowanie 4	400	360	400	360	400	360
Opakowanie 5	500	450	500	450	500	450
Opakowanie 6	600	540	600	540	600	540
Opakowanie 7	700	630	700	630	700	630

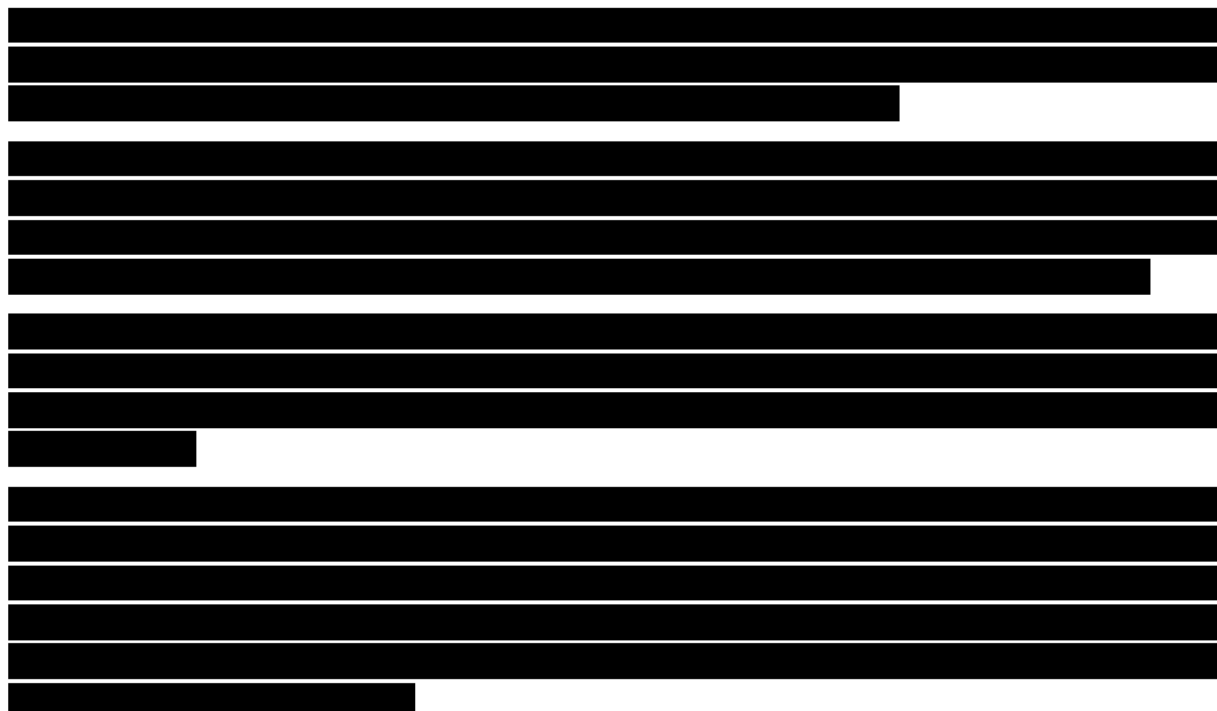
[REDACTED]

[REDACTED]



7.2.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne parametry, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów w poszczególnych wariantach analizy znajduje się w rozdz. 6.3.



Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 16. Wyniki analizy wrażliwości GXR+MPH vs ATX (kolorem zielonym zaznaczono przypadki, w których koszty stosowania guanfacyny są niższe od kosztów stosowania atomoksetyny).

[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]	[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]

[illegible]

7.2.3 Analiza progowa

Wyniki analizy progowej (dla analizy podstawowej i analizy wrażliwości) z perspektywy pacjenta oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, w postaci ceny zbytu netto za opakowanie technologii wnioskowanej, tj. preparatów Paxneury®, przy których różnica pomiędzy kosztem łącznym stosowania analizowanej interwencji i komparatora jest równa zero przedstawiono w tabeli poniżej.

W przypadku analizy z perspektywy NFZ, wspomniane ceny poszczególnych opakowań Paxneury® w zależności od scenariusza mieściły się w zakresie:



W przypadku analizy z perspektywy wspólnej, ceny zbytu netto za opakowania Paxneury® w zależności od scenariusza mieściły się w zakresie:



W przypadku analizy z perspektywy pacjenta, niemożliwe jest oszacowanie cen zbytu netto opakowań Paxneury®, przy których różnica pomiędzy kosztem łącznym stosowania analizowanej interwencji (GXR+MPH) i komparatora (ATX) jest równa zero z uwagi na wyższy koszt metylofenidatu (MPH) niż atomoksetyny (ATX).

Tab. 17. Wyniki analizy minimalizacji kosztów GXR+MPH vs ATX (analiza podstawowa i scenariusze analizy wrażliwości) - ceny zbytu netto za poszczególne opakowania Paxneury®, przy których różnica kosztów stosowania leku i komparatora z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny podstawowej.

	GXR+MPH		ATX		Wspólna NFZ i pacjenta	
	Opakowanie	Cena	Opakowanie	Cena	Opakowanie	Cena
Analiza podstawowa						
Opakowanie 1	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 2	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 3	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 4	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 5	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 6	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 7	100	100	100	100	100	100
Scenariusze analizy wrażliwości						
Opakowanie 1	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 2	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 3	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 4	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 5	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 6	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 7	100	100	100	100	100	100
Scenariusze analizy wrażliwości						
Opakowanie 1	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 2	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 3	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 4	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 5	100	100	100	100	100	100

7.2.4 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych

Wyniki analizy kosztów i wyników zdrowotnych (analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości) przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 18. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych GXR+MPH vs ATX. Perspektywa NFZ.

[illegible]

Tab. 20. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych GXR+MPH vs ATX. Perspektywa pacjenta.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż

koszt technologii opcjonalnej, czyli UCZ guanfacyny, przy której koszt stosowania guanfacyny w skojarzeniu z metylofenidatem nie jest wyższy niż koszt atomoksetyny.

W przypadku analizy z perspektywy NFZ, wspomniane ceny poszczególnych opakowań Paxneury® w zależności od scenariusza mieściły się w zakresie:



W przypadku analizy z perspektywy wspólnej, ceny zbytu netto za opakowania Paxneury® w zależności od scenariusza mieściły się w zakresie:



W przypadku analizy z perspektywy pacjenta, niemożliwe jest oszacowanie cen zbytu netto opakowań Paxneury®, przy których różnica pomiędzy kosztem łącznym stosowania analizowanej interwencji (GXR+MPH) i komparatora (ATX) jest równa zero z uwagi na wyższy koszt metylofenidatu (MPH) niż atomoksetyny (ATX).

Tab. 21. Wyniki analizy minimalizacji kosztów GXR+MPH vs ATX (analiza podstawowa i scenariusze analizy wrażliwości) - ceny zbytu netto za poszczególne opakowania Paxneury®, przy których różnica kosztów stosowania leku i komparatora z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny podstawowej.

	GXR+MPH		ATX		Wspólna NFZ i pacjenta	
	Opakowanie	Cena	Opakowanie	Cena	Opakowanie	Cena
Analiza podstawowa						
Opakowanie 1	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 2	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 3	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 4	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 5	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 6	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 7	100	100	100	100	100	100
Scenariusze analizy wrażliwości						
Opakowanie 1	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 2	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 3	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 4	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 5	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 6	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 7	100	100	100	100	100	100
Scenariusze analizy wrażliwości						
Opakowanie 1	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 2	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 3	100	100	100	100	100	100
Opakowanie 4	100	100	100	100	100	100

8 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury®) (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w terapii dodanej do kompleksowego programu⁴ leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne w porównaniu z wybranym komparatorem, którym jest atomoksetyna.

Guanfacyna i atomoksetyna różnią się zasadniczo pod względem mechanizmu działania. Guanfacyna jest selektywnym agonistą receptorów alfa-2A adrenergicznych, co prowadzi do modulacji aktywności neuronów w korze przedczołowej i poprawy funkcji wykonawczych oraz kontroli impulsów. Natomiast atomoksetyna jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny, który działa zwiększając stężenie tego neuroprzekaźnika w synapsach i wspomagając regulację uwagi i zachowań impulsywnych. Mechanizmy ich działania są komplementarne, ponieważ wpływają na różne szlaki neuroprzekaźnikowe istotne dla regulacji uwagi, impulsywności i funkcji wykonawczych (ChPL Paxneury, ChPL Auroxetyln). Na podstawie analizy klinicznej wykazano, że stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu związane jest z istotnie statystycznie większą poprawą wyniku skali ADHD-RS-IV niż stosowanie atomoksetyny, przy zbliżonych odsetkach chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S, chorych z poprawą w skali CGI-I oraz chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawą w skali CGI-I. Pomimo wykazanej istotnie statystycznie większej poprawy wyniku skali ADHD-RS-IV dla guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną, z uwagi na porównywalne wyniki w zakresie odsetków chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S, odsetków chorych z poprawą w skali CGI-I, zmiany wyników skali WFIRS-P oraz odsetków chorych ze zdarzeniami niepożądanymi i ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, **przyjęto konserwatywnie zbliżoną skuteczność i zbliżone bezpieczeństwo guanfacyny i atomoksetyny.** Mając na uwadze potencjalnie równą skuteczność guanfacyny i atomoksetyny, istnieją przesłanki do przeprowadzenia selektywnej analizy kosztów, tj. **przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.** Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy guanfacyną a atomoksetyną, oraz ocena wyłącznie kosztów porównywanych terapii jest założeniem upraszczającym analizy.

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

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

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta.

W niniejszej analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, wydłużenie horyzontu czasowego analizy powoduje wyłącznie proporcjonalną zmianę wartości bezwzględnych dla kosztów i nie wpływa na wnioskowanie. Tym samym, wydłużenie horyzontu czasowego nie podnosi jakości analizy, a przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu czasowego nie stanowi ograniczenia. Przyjęty w niniejszej analizie horyzont czasowy (12 mies.) nie przekracza roku, z tego względu nie dyskontowano efektów, ani kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. kosztów nabycia leków, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Nie uwzględniono kosztów niemedycejskich i pośrednich, gdyż ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Przyjęto założenie, zgodnie z którym wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem rodziców/opiekunów jest niewielki.

W niniejszej analizie, w celu oszacowania kosztów 1 dnia terapii, dawkowanie w scenariuszu podstawowym przyjęto na poziomie 1 tabletki danego preparatu na dobę. Zostało to podyktowane faktem, że wnioskowane jest finansowanie ze środków publicznych guanfacyny w postaci 7 opakowań, różniących się wielkościami dawek oraz tym, że refundowanych jest 12 opakowań atomoksetyny i 14 opakowań metylofenidatu również zróżnicowanych pod względem wielkości dawki - stąd założono, że pacjent zostanie zaopatrzony w opakowanie zawierające dawkę przepisaną mu przez lekarza, tak aby przyjmował 1 tabletkę.

Guanfacyna nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce. W celu wprowadzenia finansowania ze środków publicznych guanfacyny (Paxneury®) (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w terapii dodanej do kompleksowego programu leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne, wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej. Wnioskowanie o utworzenie odrębnej grupy limitowej wynika z komplementarnych mechanizmów działania guanfacyny i atomoksetyny oraz z praktyki określania limitów dla indywidualnych substancji czynnych w tym obszarze terapeutycznym.

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

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

W oszacowaniach przyjęto średni koszt atomoksetyny i metylofenidatu ważony udziałem w rynku poszczególnych opakowań, na podstawie liczby sprzedanych opakowań w okresie marzec 2025 - luty 2026 r. uwzględnionych w raporcie refundacyjnym, przeliczonych na liczbę sprzedanych DDD bądź PDD (tj. tabletek). Uwzględniono koszty atomoksetyny

i metylofenidatu na podstawie Obwieszczenia MZ. Mając na uwadze wieloletnią historię obecności ATX na polskim rynku w tym ponad 10 letnią refundację można przyjąć, że struktura ta jest bardzo stabilna.

W analizie podstawowej nie uwzględniono możliwości finansowania leków na poziomie 100%, związanego z ich obecnością na liście D1. W ramach analiz wrażliwości rozważono warianty uwzględniające finansowanie guanfacyny w ramach listy D1 Obwieszczenia MZ na poziomach 3%, 5%, 8% i 100% (SA 3A-D) przy czym finansowanie w ramach listy D1 atomoksetyny i metylofenidatu przyjęto na stałym poziomie - odpowiednio 3,9% i 19% tj. równym oszacowanej na podstawie Obwieszczenia MZ i Raportu Refundacyjnego średniej ważonej wszystkich opakowań atomoksetyny/metylofenidatu wydawanych bezpłatnie. W ramach analizy podstawowej założono, że średnia liczba dni terapii w roku wynosi 217, a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono możliwość stosowania terapii przez cały rok (tj. 365,25 dni).

W ramach niniejszej analizy guanfacynę (w monoterapii lub w skojarzeniu z metylofenidatem) porównywano tylko z jednym komparatorem - atomoksetyną - stąd wartość współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (Ustawa refundacyjna), nie ma żadnego wpływu na analizę.

W analizie podstawowej

[Redacted text block]

W analizie podstawowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9 Wyniki i wnioski końcowe

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

Wprowadzenie finansowania preparatów Paxneury® (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) będzie się wiązało z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] jej refundacja w populacji dzieci i młodzieży w Polsce jest w pełni uzasadniona ze względu na odmienny i komplementarny mechanizm działania, który umożliwia skuteczne leczenie młodych pacjentów niewystarczająco reagujących na inne terapie. Guanfacyna, poprzez selektywne pobudzanie receptorów $\alpha 2A$ -adrenergicznych, poprawia funkcje wykonawcze, kontrolę impulsów i regulację emocji, co ma szczególne znaczenie u dzieci z nasilonymi trudnościami behawioralnymi, zwłaszcza niewystarczająco reagujących na leczenie stymulantami. Dzięki wpływowi na szlaki neuronalne odpowiedzialne za planowanie i hamowanie reakcji lek ten pomaga stabilizować zachowanie i ułatwia funkcjonowanie dziecka w środowisku domowym i szkolnym. Guanfacyna cechuje się również korzystniejszym profilem działań niepożądanych w wybranych grupach młodych pacjentów, a jej refundacja może przyczynić się do zmniejszenia kosztów pośrednich systemu ochrony zdrowia i edukacji dzięki poprawie funkcjonowania dzieci oraz ograniczeniu potrzeby wielolekowości i intensywnych interwencji specjalistycznych (ChPL Paxneury, Yükcü 2025, Sallee 2009, Biederman 2016, Punja 2017, Findling 2014).

Refundacja guanfacyny w Polsce ma kluczowe znaczenie, ponieważ zapewni dzieciom i młodzieży równy dostęp do terapii o udowodnionym mechanizmie działania opartym na selektywnej stymulacji receptorów $\alpha 2A$ -adrenergicznych, co jest szczególnie istotne dla młodych pacjentów niewystarczająco reagujących na inne metody leczenia. Daje możliwość

wyboru i indywidualizacji terapii. Urealnienie dostępu do tego leku umożliwi lekarzom podejmowanie decyzji terapeutycznych wyłącznie na podstawie potrzeb klinicznych dziecka, bez ograniczeń wynikających z sytuacji finansowej rodziny. Dodatkowo refundacja zmniejszy ryzyko nierówności terapeutycznych, które obecnie prowadzą do przerywania lub nieregularnego stosowania farmakoterapii, a tym samym obniżają jej długoterminową skuteczność. Wprowadzenie refundacji guanfacyny ma zatem istotne znaczenie dla poprawy jakości opieki, zwiększenia skuteczności leczenia oraz wyrównania szans dzieci i młodzieży z ADHD w całej Polsce.

10 Aneks

10.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano analiz ekonomicznych dotyczących opłacalności leczenia guanfacyną.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (Tab. 22, Tab. 23, Tab. 24) odpowiednio dla systemu baz MEDLINE (PubMed), EMBASE i *the Cochrane*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* [SIGN search filters].

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora ani do jednostki chorobowej. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty czy języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 13 października 2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■■■).

Kryteria włączenia i wykluczenia opisano w rozdziale 6.7.1.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 13 października 2025 r. zidentyfikowano i włączono 13 publikacji, dotyczących 7 badań pierwotnych, które spełniały kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu. Diagram wg PRISMA (PRISMA 2020), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Ryc. 7.

Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla guanfacyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 13.10.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Economics [MeSH]	761 632
#2	economic*	1 025 247
#3	cost*	1 198 050
#4	CEA	59 953
#5	CUA	3 330
#6	CMA	9 479
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2 244 460
#8	Guanfacine [MeSH]	802
#9	Guanfacine [tw]	1 307
#10	#8 OR #9	1 307
#11	Attention Deficit Disorder with Hyperactivity	51 404
#12	„Attention Deficit Disorder with Hyperactivity”[Mesh]	38 169
#13	ADHD	55 750
#14	Attention Deficit Hyperactivity Disorder	51 404
#15	Hyperkinetic Syndrome	52 243

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#16	Attention Deficit Disorder	54 492
#17	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	59 478
#18	#7 AND #10 AND #17	38

Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla guanfacyny w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 13.10.2025 r.

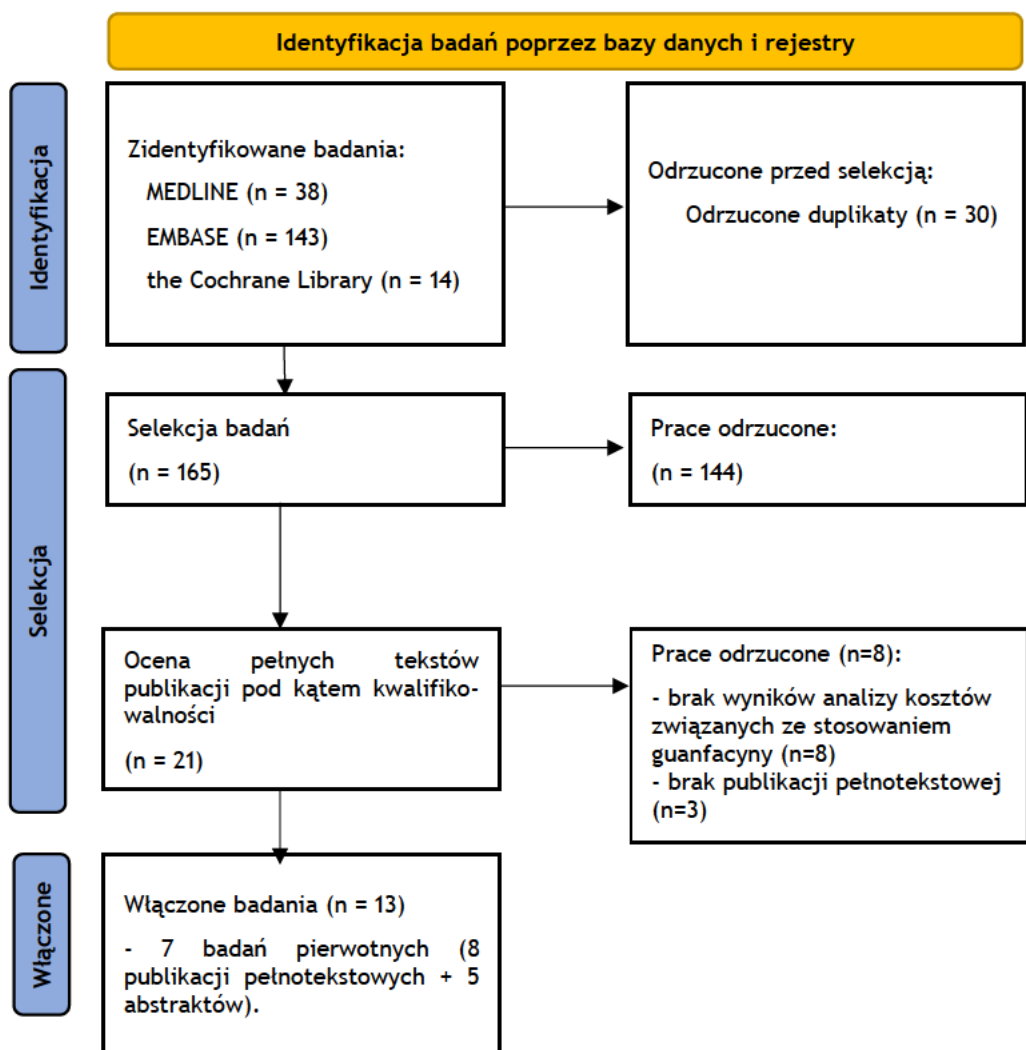
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	economic*	1 109 082
#2	cost*	1 830 226
#3	CEA	89 937
#4	CUA	5 891
#5	CMA	116 783
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2 808 680
#7	Guanfacine	4 445
#8	'Attention deficit hyperactivity disorder' OR 'Attention deficit hyperactivity disorder'/exp	97 974
#9	'Attention Deficit Disorder with Hyperactivity'	1 138
#10	ADHD	57 295
#11	Hyperkinetic Syndrome	2 120
#12	Attention Deficit Disorder	101 426
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	105 639
#14	#6 AND #7 AND #13	143

Tab. 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla guanfacyny w systemie bazy *the Cochrane Library* z datą odcięcia 13.10.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	21 450
#2	economic*	45 835
#3	cost*	115 120
#4	CEA	2 727
#5	CUA	396
#6	CMA	3 852
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	141 425
#8	MeSH descriptor: [Guanfacine] explode all trees	215
#9	Guanfacine	395
#10	#8 OR #9	395
#11	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explode all trees	3 937
#12	Attention Deficit Disorder with Hyperactivity	7 167
#13	ADHD	6 680
#14	Attention Deficit Hyperactivity Disorder	7 444

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#15	Hyperkinetic Syndrome	92
#16	Attention Deficit Disorder	8 058
#17	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	8 917
#18	#7 AND #10 AND #17	14

Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla guanfacyny - diagram PRISMA (PRISMA 2020).



Tab. 25. Spis badań włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1-2	Erder 2012	<u>Publikacje pełnotekstowe</u> Erder MH, Xie J, Signorovitch JE, Chen KS, Hodgkins P, Lu M, Wu EQ, Sikirica V. Cost effectiveness of guanfacine extended-release versus atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: application of a matching-adjusted indirect comparison. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> . 2012 Nov 1;10(6):381-95. doi: 10.1007/BF03261873. Erratum in: <i>Appl Health Econ Health Policy</i> . 2013 Jun;11(3):309. Dosage error in published abstract; MEDLINE/PubMed abstract corrected. PMID: 23113551. Erder, M.H., Xie, J., Signorovitch, J.E. <i>et al.</i> Erratum to: Cost Effectiveness of Guanfacine Extended-Release versus Atomoxetine for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> 11, 309 (2013). https://doi.org/10.1007/s40258-013-0015-3
3-4	Lachaine 2019	<u>Publikacje pełnotekstowe</u>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Lachaine J, Ben Amor L, Pringsheim T, Burns J, van Stralen J. Treatment Patterns, Health Care Resource Utilization, and Health Care Cost Associated with Atypical Antipsychotics or Guanfacine Extended Release in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Quebec, Canada. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i>. 2019 Dec;29(10):730-739. doi: 10.1089/cap.2019.0097. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31433205; PMCID: PMC6885769. <u>Abstrakty</u> Van Stralen, J., et al. (2017). "Treatment patterns, resource utilisation, and healthcare costs associated with the use of atypical antipsychotics or Guanfacine extended release in stimulant-treated children and adolescents with ADHD in Quebec." <i>ADHD Attention Deficit and Hyperactivity disorders</i> 9(1): 542.
5-6	Lachaine 2016	<u>Publikacje pełnotekstowe</u> Lachaine J, Sikirica V, Mathurin K. Is adjunctive pharmacotherapy in attention-deficit/hyperactivity disorder cost-effective in Canada: a cost-effectiveness assessment of guanfacine extended-release as an adjunctive therapy to a long-acting stimulant for the treatment of ADHD. <i>BMC Psychiatry</i>. 2016 Jan 16;16:11. doi: 10.1186/s12888-016-0708-x. PMID: 26774811; PMCID: PMC4715876. <u>Abstrakty</u> Lachaine, J., et al. (2014). "Cost-effectiveness of Guanfacine extended-release as an adjunctive therapy to a long-acting stimulant versus long-acting stimulant monotherapy for the treatment of attention-deficit/Hyperactivity disorder in Canada." <i>Value in Health</i> 17(3): A214.
7	Molife 2018	Molife C, Haynes VS, Nyhuis A, Faries DE, Gelwicks S, Kelsey DK, Alatorre CI. Healthcare utilization and costs of children with attention deficit/hyperactivity disorder initiating atomoxetine versus extended-release guanfacine. <i>Curr Med Res Opin</i>. 2018 Apr;34(4):619-632. doi: 10.1080/03007995.2017.1421918. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29298540.
8-9	Sikirica 2012	<u>Publikacje pełnotekstowe</u> Sikirica V, Haim Erder M, Xie J, Macaulay D, Diener M, Hodgkins P, Wu EQ. Cost effectiveness of guanfacine extended release as an adjunctive therapy to a stimulant compared with stimulant monotherapy for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. <i>Pharmacoeconomics</i>. 2012 Aug 1;30(8):e1-15. doi: 10.2165/11632920-000000000-00000. PMID: 22788263; PMCID: PMC3576910. <u>Abstrakty</u> Sikirica, V., et al. (2011). "Cost-effectiveness of Guanfacine extended release as an adjunctive therapy to a psychostimulant compared to psychostimulant monotherapy for the treatment of Attention Deficit/Hyperactivity disorder in children and adolescents." <i>Value in Health</i> 14(7): A401-A402.
10-12	Sikirica 2013	<u>Publikacje pełnotekstowe</u> Sikirica, Vanja & Xie, Jinzi & He, T.L. & Erder, M.Haim & Hodgkins, Paul & Yang, Hongbo & Samuelson, T. & Wu, E.Q.. (2013). Immediate-release versus extended-release guanfacine for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>American Journal of Pharmacy Benefits</i>. 5. e85-e94. <u>Abstrakty</u> DiBello, J., et al. (2012). "Treatment patterns, resource utilization and costs associated with Guanfacine immediate release versus Guanfacine extended release among children and adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity disorder (ADHD)." <i>Value in Health</i> 15(4): A89.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Sikirica, V., et al. (2013). " Guanfacine immediate release vs. Guanfacine extended release: Comparative medication adherence, resource utilization, and healthcare costs among children and adolescents with attention-deficit/Hyperactivity disorder (ADHD)." Journal of Pharmacy Practice 26(3): 310-311.
13	Suehs 2015	Suehs BT, Sikirica V, Mudumby P, Dufour R, Patel NC. Impact of a Step Therapy for Guanfacine Extended-Release on Medication Utilization and Health Care Expenditures Among Individuals Receiving Treatment for ADHD. J Manag Care Spec Pharm. 2015 Sep;21(9):793-802, 802a-802i. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.9.793. PMID: 26308226; PMCID: PMC10398156.

Tab. 26. Spis badań wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne		
1	Erder, M., et al. (2011). "The cost-effectiveness of Guanfacine extended release (GXR) versus atomoxetine (ATX) for the treatment of attention-deficit/ Hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents." Value in Health 14(3): A192.	Brak publikacji pełnotekstowej.
2	Harricharan S, Adcock L. Guanfacine Hydrochloride Extended-Release for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Mar 7. PMID: 30329242.	Brak wyników analizy kosztów związanych ze stosowaniem guanfacyny.
3	Joseph, A., et al. (2015). "Cost-effectiveness of Guanfacine extended-release for the treatment of children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in the UK." ADHD Attention Deficit and Hyperactivity disorders 7(Suppl 1): S45.	Brak publikacji pełnotekstowej.
4	Maeda, S., et al. (2016). "A cost-effectiveness analysis of Guanfacine extended-release treatment in pediatric attention-deficit/Hyperactivity disorder." Value in Health 19(7): A841.	Brak publikacji pełnotekstowej.
5-7	<u>Publikacje pełnotekstowe</u> Sikirica V, Pliszka SR, Betts KA, Hodgkins P, Samuelson T, Xie J, Erder H, Dammerman R, Robertson B, Wu EQ. Comparative treatment patterns, resource utilization, and costs in stimulant-treated children with ADHD who require subsequent pharmacotherapy with atypical antipsychotics versus non-antipsychotics. J Manag Care Pharm. 2012 Nov-Dec;18(9):676-89. doi: 10.18553/jmcp.2012.18.9.676. PMID: 23206211; PMCID: PMC10437650. <u>Abstrakty</u> Sikirica, V., et al. (2011). "Treatment patterns, resource utilization, and costs associated with atypical antipsychotics versus nonantipsychotics added to or switched from stimulants among children with Attention Deficit/Hyperactivity disorder (ADHD)." Journal of Managed Care Pharmacy 17(7): 570. Sikirica, V., et al. (2012). "Atypical antipsychotics versus non-antipsychotics: Comparative treatment patterns, resource utilization, and costs in stimulant-treated adolescents with ADHD who require subsequent pharmacotherapy." Journal of Managed Care Pharmacy 18(2): 162-163.	Brak wyników analizy kosztów związanych ze stosowaniem guanfacyny.
Opracowania wtórne		

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Wu EQ, Hodgkins P, Ben-Hamadi R, Setyawan J, Xie J, Sikirica V, Du EX, Yan SY, Erder MH. Cost effectiveness of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic literature review. CNS Drugs. 2012 Jul 1;26(7):581-600. doi: 10.2165/11633900-000000000-00000. PMID: 22712698.	Brak raportowania wyników analizy kosztów związanych ze stosowaniem guanfacyny.

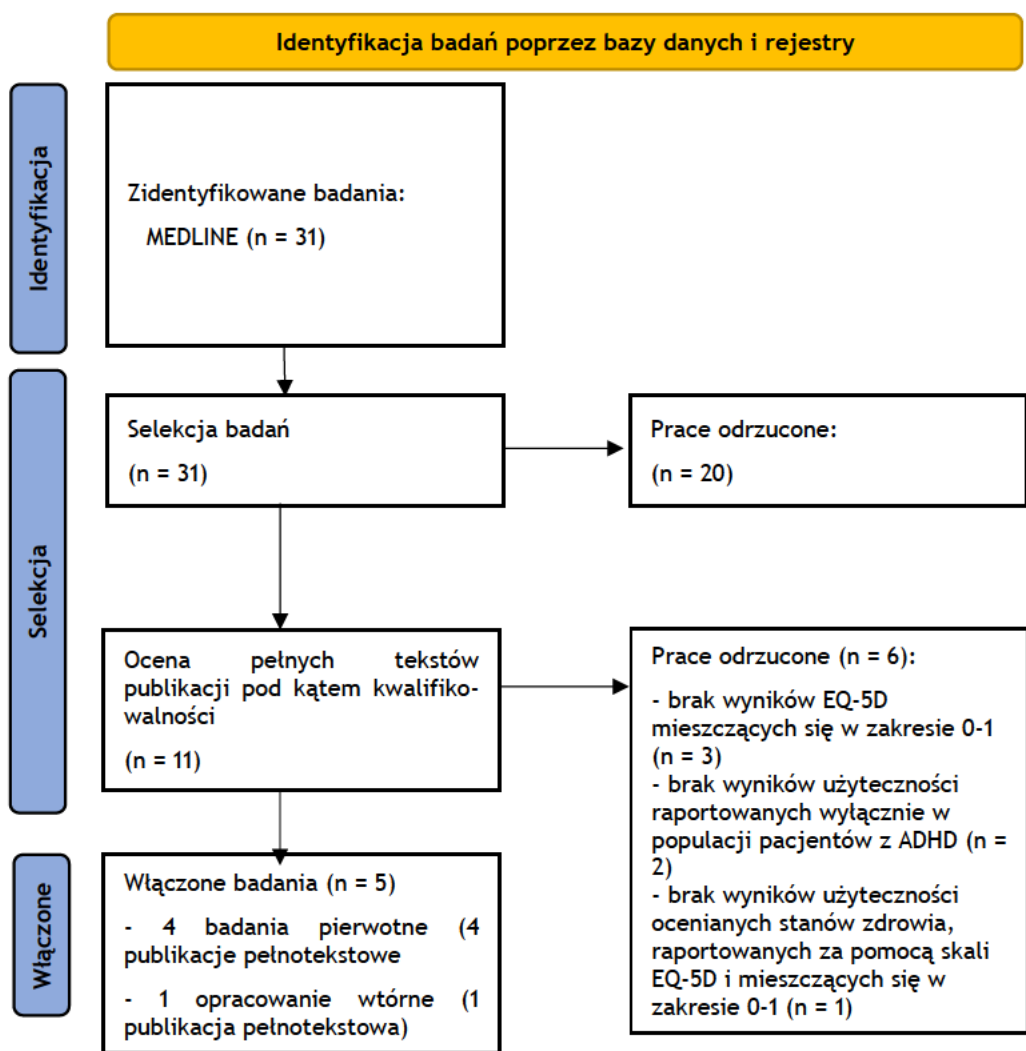
10.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w docelowej populacji chorych (dzieci i młodzież z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi) w bazie MEDLINE (PubMed) oraz spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z przeglądu.

Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, dotyczących zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 13.10.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Attention Deficit Disorder with Hyperactivity	51 404
#2	„Attention Deficit Disorder with Hyperactivity”[Mesh]	38 169
#3	ADHD	55 750
#4	Attention Deficit Hyperactivity Disorder	51 404
#5	Hyperkinetic Syndrome	52 243
#6	Attention Deficit Disorder	54 492
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4	59 478
#8	Euroqol [tw] OR EQ-5D [tw]	20 407
#9	#7 AND #8	31

Ryc. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, dotyczących zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi - diagram PRISMA (PRISMA 2020).



Tab. 28. Spis badań użyteczności włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1	Bouwman 2014	Bouwman, C., van der Kolk, A., Oppe, M., Schawo, S., Stolk, E., van Agthoven, M., Buitelaar, J., & van Roijen, L. (2014). Validity and responsiveness of the EQ-5D and the KIDSCREEN-10 in children with ADHD. <i>The European Journal of Health Economics</i> , 15(9), 967-977. http://www.jstor.org/stable/44321085
2	Matza 2005	Matza LS, Secnik K, Mannix S, Sallee FR. Parent-proxy EQ-5D ratings of children with attention-deficit hyperactivity disorder in the US and the UK. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2005;23(8):777-90. doi: 10.2165/00019053-200523080-00004. PMID: 16097840.
3	Matza 2005a	Matza LS, Secnik K, Rentz AM, Mannix S, Sallee FR, Gilbert D, Revicki DA. Assessment of health state utilities for attention-deficit/hyperactivity disorder in children using parent proxy report. <i>Qual Life Res</i> . 2005 Apr;14(3):735-47. doi: 10.1007/pl00022070. PMID: 16022066.
4	van der Kolk 2014	van der Kolk A, Bouwman CA, Schawo SJ, Buitelaar JK, van Agthoven M, Hakkaart-van Roijen L. Association between quality of life and treatment response in children with attention Deficit Hyperactivity Disorder and their parents. <i>J Ment Health Policy Econ</i> . 2014 Sep;17(3):119-29. PMID: 25543115.
Opracowania wtórne		
1	Danckaerts 2010	Danckaerts M, Sonuga-Barke EJ, Banaschewski T, Buitelaar J, Döpfner M, Hollis C, Santosh P, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Taylor E, Zuddas A, Coghill D. The quality of life of children with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. <i>Eur Child Adolesc Psychiatry</i> . 2010 Feb;19(2):83-105. doi: 10.1007/s00787-009-0046-3. Epub 2009 Jul 26. PMID: 19633992; PMCID: PMC3128746.

Tab. 29. Spis badań wykluczonych z przeglądu użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne		
1	Lloyd A, Hodgkins P, Sasane R, Akehurst R, Sonuga-Barke EJ, Fitzgerald P, Nixon A, Erder H, Brazier J. Estimation of utilities in attention-deficit hyperactivity disorder for economic evaluations. <i>Patient</i> . 2011;4(4):247-57. doi: 10.2165/11592150-000000000-00000. PMID: 21995830.	Brak wyników użyteczności ocenianych stanów zdrowia, raportowanych za pomocą skali EQ-5D i mieszczących się w zakresie 0-1.
2	Malmberg, J.S., Tuvevson, J., Larsson, I. et al. Comparisons of health-related factors in children with attention-deficit/hyperactivity disorder with and without sleep problems following a weighted blanket sleep intervention. <i>BMC Pediatr</i> 25, 678 (2025). https://doi.org/10.1186/s12887-025-06051-3	Brak wyników EQ-5D mieszczących się w zakresie 0-1.
3	Mihalopoulos C, Chen G, Scott JG, Bucholz J, Allen C, Coghill D, Jenkins P, Norman R, Ratcliffe J, Richardson J, Stathis S, Viney R. Assessing Outcomes for Cost-Utility Analysis in Children and Adolescents With Mental Health Problems: Are Multiattribute Utility Instruments Fit for Purpose? <i>Value Health</i> . 2023 May;26(5):733-741. doi: 10.1016/j.jval.2022.12.007. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36535579.	Brak wyników użyteczności raportowanych wyłącznie w populacji pacjentów z ADHD.
4	O'Loughlin R, Jones R, Chen G, Mulhern B, Hiscock H, Devlin N, Dalziel K; Quality Of Life in Kids: Key evidence to strengthen decisions in Australia (QUOKKA) project team. Comparing the	Brak wyników EQ-5D mieszczących się w zakresie 0-1.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Psychometric Performance of Generic Paediatric Health-Related Quality of Life Instruments in Children and Adolescents with ADHD, Anxiety and/or Depression. Pharmacoeconomics. 2024 Jun;42(Suppl 1):57-77. doi: 10.1007/s40273-024-01354-2. Epub 2024 Feb 8. Erratum in: Pharmacoeconomics. 2024 Jun;42(Suppl 1):79. doi: 10.1007/s40273-024-01373-z. PMID: 38329689; PMCID: PMC11168999.	
5	Peasgood T, Bhardwaj A, Biggs K, Brazier JE, Coghill D, Cooper CL, Daley D, De Silva C, Harpin V, Hodgkins P, Nadkarni A, Setyawati J, Sonuga-Barke EJ. The impact of ADHD on the health and well-being of ADHD children and their siblings. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2016 Nov;25(11):1217-1231. doi: 10.1007/s00787-016-0841-6. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27037707; PMCID: PMC5083759.	Brak wyników EQ-5D mieszczących się w zakresie 0-1.
6	Vermeulen, K.M., Jansen, D.E.M.C., Buskens, E. et al. Serious child and adolescent behaviour disorders; a valuation study by professionals, youth and parents. BMC Psychiatry 17, 208 (2017). https://doi.org/10.1186/s12888-017-1363-6	Brak wyników użyteczności raportowanych wyłącznie w populacji pacjentów z ADHD. Poniżej 10 pacjentów z ADHD.

10.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 30. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	7.1.1 i 7.2.1	Tak
	b) analizę wrażliwości,	7.1.2 i 7.2.2	Tak
	c) 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?	6.7.1, 10.1	Tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	7.1.1, 7.1.4, 7.2.1, 7.2.4	Tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	7.1.1, 7.2.1	Tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	7.1.4, 7.2.4	Tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji i kosztów
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji i kosztów
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji i kosztów
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.1.1, 6.3, 6.6	Tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.1, 6.6	Tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	Załączony do analizy	Tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
3	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	7	Tak
4	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	7.1.3, 7.2.3	Tak
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	■	■
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	■	■
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,	7	Tak
	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	7.1.4, 7.2.4	Tak
	kalkulację cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt powyżej, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o których mowa w pkt powyżej?	7.1.4, 7.2.4	Tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	-	Nie dotyczy
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	6.5, 10.2	Tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	6.3	Określono wartości alternatywne niepewnych parametrów

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	uzasadnienie zakresów zmienności,	6.3	Tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	7.1.2 i 7.2.2	Tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	7	Tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	7	Tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4	Tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	10.1, 10.2	Tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia	Tak

Spis rycin

	44
	44
	45
	63
	63
	64
Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla guanfacyny - diagram PRISMA (PRISMA 2020).	90
Ryc. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, dotyczących zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi - diagram PRISMA (PRISMA 2020).	95

Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.....	12
.....	21
.....	26
Tab. 4. Średni koszt dziennej terapii preparatem Paxneury® oraz atomoksetyną i metylofenidatem (perspektywa NFZ/pacjenta/wspólna) - analiza podstawowa (BC).	27
Tab. 5 Scenariusze analizy wrażliwości.....	29
Tab. 6. Badania pierwotne włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem u dzieci i młodzieży. Badania pierwotne.....	33
Tab. 7. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.....	37
.....	43
Tab. 9. Wyniki analizy wrażliwości GXR vs ATX (kolorem zielonym zaznaczono przypadki, w których koszty stosowania guanfacyny w monoterapii są niższe od kosztów stosowania atomoksetyny).	47
Tab. 10. Wyniki analizy minimalizacji kosztów GXR vs ATX (analiza podstawowa i scenariusze analizy wrażliwości) - ceny zbytu netto za poszczególne opakowania Paxneury®, przy których różnica kosztów stosowania leku i komparatora z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny podstawowej....	52
Tab. 11. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych GXR vs ATX. Perspektywa NFZ.	55
Tab. 12. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych GXR vs ATX. Perspektywa wspólna.	56
Tab. 13. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych GXR vs ATX. Perspektywa pacjenta.	57
Tab. 14. Wyniki analizy minimalizacji kosztów GXR vs ATX (analiza podstawowa i scenariusze analizy wrażliwości) - ceny zbytu netto za poszczególne opakowania Paxneury®, przy których różnica kosztów stosowania leku i komparatora z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny podstawowej....	59
.....	62
Tab. 16. Wyniki analizy wrażliwości GXR+MPH vs ATX (kolorem zielonym zaznaczono przypadki, w których koszty stosowania guanfacyny są niższe od kosztów stosowania atomoksetyny).	66
Tab. 17. Wyniki analizy minimalizacji kosztów GXR+MPH vs ATX (analiza podstawowa i scenariusze analizy wrażliwości) - ceny zbytu netto za poszczególne opakowania Paxneury®, przy których różnica kosztów stosowania leku i komparatora z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny podstawowej.	71
Tab. 18. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych GXR+MPH vs ATX. Perspektywa NFZ.	74

Tab. 19. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych GXR+MPH vs ATX. Perspektywa wspólna.	75
Tab. 20. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych GXR+MPH vs ATX. Perspektywa pacjenta.	76
Tab. 21. Wyniki analizy minimalizacji kosztów GXR+MPH vs ATX (analiza podstawowa i scenariusze analizy wrażliwości) - ceny zbytu netto za poszczególne opakowania Paxneury®, przy których różnica kosztów stosowania leku i komparatora z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny podstawowej.	78
Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla guanfacyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 13.10.2025 r.	87
Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla guanfacyny w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 13.10.2025 r.	88
Tab. 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla guanfacyny w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> z datą odcięcia 13.10.2025 r.	88
Tab. 25. Spis badań włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.	90
Tab. 26. Spis badań wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.	92
Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, dotyczących zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 13.10.2025 r.	94
Tab. 28. Spis badań użyteczności włączonych do przeglądu.	96
Tab. 29. Spis badań wykluczonych z przeglądu użyteczności.	96
Tab. 30. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). ..	98

Bibliografia

- Analiza kliniczna** [redacted] Guanfacyna (Paxneury®) w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD) u dzieci i młodzieży. Analiza kliniczna. Warszawa, 2025.
- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Guanfacyna (Paxneury®) w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD) u dzieci i młodzieży. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. 2016.
- Biederman 2016** Biederman J, Wilens T E, Spencer T J, et al. *Guanfacine extended release for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: efficacy following prior methylphenidate treatment*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2016;55(10):837-845. PMID: 27226715
- Brinkman 2016** Brinkman WB, Baum R, Kelleher KJ, Peugh J, Gardner W, Lichtenstein P, Langberg J, Epstein JN. Relationship Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Care and Medication Continuity. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2016 Apr;55(4):289-94. doi: 10.1016/j.jaac.2016.02.001. Epub 2016 Feb 5. PMID: 27015719; PMCID: PMC4808569.
- ChPL Auroxetyn** Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Auroxetyn. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39095/characteristic> [dostęp: 14.11.2025 r.]
- ChPL Paxneury** Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Paxneury. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/paxneury-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.11.2025 r.]
- Coughlan 2019** Coughlan B, Stevenson M, Houghton S, O’Leary J. *What stops practitioners discussing medication breaks in children and adolescents with ADHD?* Atten Defic Hyperact Disord. 2019;11(2):111-123. doi:10.1007/s12402-018-0258-9. PMID: 30602453.
- Dahlén 2023** Dahlén E, Kindblom JM, Kimland EE. Defined daily doses in pediatric dosing- a theoretical example. Pharmacol Res Perspect. 2023 Apr;11(2):e01061. doi: 10.1002/prp2.1061. PMID: 36808833; PMCID: PMC9939876.
- Findling 2014** Findling R L, McBurnett K, White C, Youcha S. *Guanfacine Extended Release Adjunctive to a Psychostimulant in the Treatment of Comorbid Oppositional Symptoms in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2014;24(5):245-252. PMID: 24945085
- Greenhill 2018** Greenhill LL, Vitiello B. *Medication vacation in ADHD children: Pros and cons*. ADDitude Magazine. 2018. [Internet]. Available from: <https://www.additudemag.com/medication-vacation-adhd-children-pros-cons/> [dostęp: 19.11.2025 r.]
- Johnson 2025** Johnson S, Lim E, Jacoby P, Faraone SV, Su BM, Solmi M, Forrest B, Furfaro B, von Klier K, Downs J, Chen W. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder/hyperkinetic disorder of pediatric and adult populations in clinical settings: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. Mol Psychiatry. 2025 Aug 28. doi: 10.1038/s41380-025-03178-8. Epub ahead of print. PMID: 40877470.
- MPZ 2022-2026** Mapa Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026. Analizy. Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień. Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień - dzieci i młodzież. Świadczenia. <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/opieka-psychiatryczna-i-leczenie-uzaleznien/opieka->

	psychiatryczna-i-leczenie-uzaleznien-dzieci-i-mlodziez/ [dostęp: 19.11.2025 r.]
NIH 2024	National Institute of Mental Health (NIH). Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: What You Need to Know. NIH Publication No. 24-MH-8300; 2024.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp: 18.05.2026 r.]
PRISMA 2020	PRISMA Flow Diagram. https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram [dostęp: 13.10.2025 r.]
Punja 2017	Punja S, Vijapurkar U, Dhaliwal J, et al. <i>Comparative efficacy and safety of attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison</i> . BMC Psychiatry. 2017;17:271. (w PubMed - meta-analiza) PMID: 28258319
Raport refundacyjny	Narodowy Fundusz Zdrowia. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - grudzień 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8903.html [dostęp: 18.05.2026 r.] Narodowy Fundusz Zdrowia. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - luty 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8773.html [dostęp: 18.05.2026 r.] Narodowy Fundusz Zdrowia. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - luty 2026 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8935.html [dostęp: 18.05.2026 r.]
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
Rozporządzenie RM	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2025 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2026 r. Dz.U. 2025 poz. 1242, https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20250001242 [dostęp: 29.09.2025 r.].
Sallee 2009	Sallee F R, McGough J J, Wigal T, Donahue J, Lyne A, Biederman J. <i>Guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A placebo-controlled trial</i> . J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009;48(2):155-165. PMID: 18166547
Swanson 2015	Swanson JM, Arnold LE, Jensen PS, Hinshaw SP, Hechtman L, Molina BSG, Wigal T, Vitiello B, Newcorn JH, Abikoff HB, Elliott GR, March JS, Hoza B, Greenhill LL, Kraemer HC, Jensen PS, Arnold LE. <i>Drug holidays from ADHD medication: International experience over the past four decades</i> . J Atten Disord. 2015;19(8):634-644. doi:10.1177/1087054713518478. PMID: 25253684.
Ustawa refundacyjna	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 26 czerwca 2025 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2025 poz. 907. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20250000907 [dostęp: 13.10.2025 r.].

WHO 2025	ATC/DDD Index 2025. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/ [dostęp: 29.09.2025 r.].
Wigal 2017	Wigal SB, McGough JJ. <i>Taking a drug holiday: Benefits and risks of planned breaks from ADHD medication in children</i> . <i>Pediatr News</i> . 2017;51(7):22-26. PMID: 28748203.
Wilens 2012	Wilens TE, Bukstein O, Brams M, Cutler AJ, Childress A, Rugino T, et al. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . 2012;51(1):74-85. e72.
Wolraich 2019	Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, Evans SW, Flinn SK, Froehlich T, Gardner W, Guevara JP, Hinshaw SP, Hoagwood K, Jensen PS, Levy SE, Masi G, Perrin JM, Reiff MI, Schneider H, Woodworth KY. <i>Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents</i> . <i>Pediatrics</i> . 2019;144(4):e20192528. doi:10.1542/peds.2019-2528. PMID: 31661650.
Yükcü 2025	Yükcü B, Önal B S, Çobanoğlu Osmanlı C, Yitik Tonkaz G, Şahin B. <i>Cardiological Findings in Children and Adolescents Before and After Guanfacine Treatment for Attention Deficit and Hyperactivity Disorder</i> . <i>Children (Basel)</i> . 2025;12(3):302. PMID: 40150587