



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Paxneury (guanfacyna)
we wskazaniu:

Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej
z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku
od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są
odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się
nieskuteczne, w terapii dodanej do kompleksowego
programu leczenia ADHD

Analiza weryfikacyjna

OTOW.4130.7.2026

Data ukończenia: 3 lipca 2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Neuraxpharm Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

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

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

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych danych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATX	atomoksetyna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GXR	guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu (ang. guanfacine extended-release)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRD	bezwzględna częstość zdarzeń (ang. incidence rate difference)
IRR	względna częstość zdarzeń (ang. incidence rate ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto

PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PYE	pacjento-lata ekspozycji (ang. patient years of exposure)
PXN	Paxneury
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2025.0.1461 t.j.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMIT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	20
3.1. Technologia wnioskowana	20
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.1.2. Ocena badań	30
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.1. GXR w monoterapii	34
4.2.1.2. GXR w skojarzeniu z lekiem psychostymulującym	39
4.2.1.3. Badania obserwacyjne	41
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2.1. GXR w monoterapii	42
4.2.2.2. GXR w skojarzeniu z lekiem psychostymulującym	47
4.2.2.3. Badania obserwacyjne	49
5. Ocena analizy ekonomicznej	50
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	50
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	50
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	51
5.2.2. Wyniki analizy progowej	52
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	53
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	54
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	55
6. Ocena analizy wpływu na budżet	56
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	56
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	56

6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet	57
6.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	57
6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	59
6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	60
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	60
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	61
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	62
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	66
10.	Źródła	67

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

27.01.2026
PLR.4500.2782.2025.7.KKL
PLR.4500.2781.2025.7.KKL
PLR.4500.2780.2025.7.KKL
PLR.4500.2779.2025.7.KKL
PLR.4500.2778.2025.7.KKL
PLR.4500.2777.2025.7.KKL
PLR.4500.2776.2025.8.KKL

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Paxneury, Guanfacinum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 7 mg, 28 szt., GTIN: 08436027473633,
 - Paxneury, Guanfacinum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 6 mg, 28 szt., GTIN: 08436027473626,
 - Paxneury, Guanfacinum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg, 28 szt., GTIN: 08436027473619,
 - Paxneury, Guanfacinum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg, 28 szt., GTIN: 08436027473602,
 - Paxneury, Guanfacinum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 3 mg, 28 szt., GTIN: 08436027473596,
 - Paxneury, Guanfacinum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg, 28 szt., GTIN: 08436027473589,
 - Paxneury, Guanfacinum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 mg, 28 szt., GTIN: 08436027473572
- Wnioskowane wskazanie:

Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne, w terapii dodanej do kompleksowego programu leczenia ADHD

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Grupa limitowa:

- Nowa

Proponowana cena zbytu netto:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☐ TAK ☒ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna

-
- analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí

Barcelona

Hiszpania

Wnioskodawca

Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.

Ul. Poleczki 35

02-822 Warszawa

Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego **Paxneury** (guanfacyna, tabletki o przedłużonym uwalnianiu) we wskazaniu „Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne, w terapii dodanej do kompleksowego programu leczenia ADHD”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Paxneury jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

W ChPL Paxneury zawarto informację, że „produkt Paxneury może być stosowany wyłącznie jako część kompleksowego programu leczenia zespołu ADHD, który zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne”. We wniosku sformułowanie to jest nieznacznie zmodyfikowane i brzmi „[...] w terapii dodanej do kompleksowego programu leczenia ADHD”. Zgodnie z wiedzą Agencji, w Polsce nie istnieje kompleksowy program leczenia zespołu ADHD, dlatego realizacja tego warunku będzie wymagała skoordynowania działań ww. specjalistów.

Nie zaproponowano mechanizmu dzielenia ryzyka.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Paxneury

Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
1 mg, 28 szt.					30%	
2 mg, 28 szt.					30%	
3 mg, 28 szt.					30%	
4 mg, 28 szt.					30%	
5 mg, 28 szt.					30%	
6 mg, 28 szt.					30%	
7 mg, 28 szt.					30%	

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi - ADHD (ICD-10 F90)

Pierwsze objawy ADHD rodzice mogą zauważyć u dziecka najczęściej w okresie pierwszych 5 lat życia. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rozpoznanie można ustalić, gdy objawy pojawią się przed 7. rokiem życia natomiast według DSM-V kryterium to jest mniej rygorystyczne i wyznacza granicę 12. roku życia.

Triada objawów składających się na ADHD u dzieci i młodzieży to deficyt uwagi, impulsywność oraz nadmierna ruchliwość, która nie jest związana z wykonywaną czynnością. Nadpobudliwość jest charakterystyczna przede wszystkim dla dzieci młodszych, u nastolatków natomiast jej przejawy są o wiele mniej nasilone, jednak zastępowane są uczuciem wewnętrznego napięcia i niepokoju. Na wiek szkolny przypada intensyfikacja objawów związanych z nieuwagą. Uznaje się, że wzorce zachowania są trwałe dla danego dziecka, jednak cechuje je zmienność w zależności od sytuacji – nasilenie objawów występuje głównie w momentach, w których wymagana jest duża koncentracja uwagi i które zmuszają do wysiłku intelektualnego, natomiast w sytuacjach nowych, ciekawych, intrygujących dziecko można zaobserwować poprawę w zakresie funkcjonowania.

Zachowania, które wynikają z zaburzeń w zakresie tych trzech osiowych obszarów i na które powinno zwrócić uwagę otoczenie dziecka, to m.in. szybkie przerywanie rozpoczętych czynności i zabaw, nieumiejętność skupienia się w trakcie zajęć szkolnych, rozpraszalność uwagi, trudności z planowaniem czynności, niewywiązywanie się z obowiązków, trudności w respektowaniu zasad niewynikające jednak z chęci zrobienia „na złość”, tylko z nieuwagi i zapominalstwa. Dzieci dotknięte tym problemem są bardzo głośne w zachowaniu, często gubią przedmioty, mają trudności w pozostawaniu w bezruchu, często zmieniają pozycję, przemieszczają się, gdy konieczne jest pozostanie w miejscu, co może sprawiać duże trudności np. podczas lekcji szkolnych. W kontaktach międzyludzkich trudno im zachować dystans, są nadmiernie bezpośrednie, przerywają rozmówcom w trakcie wypowiedzi, wypowiadają się bez zastanowienia, co może generować niezręczne dla opiekunów sytuacje. Dzieci z ADHD często ulegają urazom i upadkom, co wynika z jednej strony ze zwiększonej ruchliwości, która sama z siebie powoduje większe ryzyko niepożądanych zdarzeń, ale także z lekkomyślności i nieumiejętności przewidzenia konsekwencji swoich działań. Większość z wymienionych objawów obserwuje się

okresowo i w ograniczonym zakresie u niemalże każdego dziecka, jednak to, co zawsze należy uwzględnić, prowadząc proces diagnostyczny, to ich wpływ na funkcjonowanie i rozwój młodego człowieka.

Bardzo często, bo aż u 70% chorujących na ADHD, rozpoznaje się co najmniej jedno inne zaburzenie psychiczne. Najczęściej diagnozuje się dodatkowo zaburzenie opozycyjno-buntownicze, zaburzenie zachowania, zaburzenia lękowe, zaburzenia nastroju, specyficzne zaburzenia rozwoju umiejętności szkolnych (dysleksja i dysgrafia), uzależnienia od substancji psychoaktywnych oraz tiki (Rybicka 2020).

ADHD jest często występującym w populacji stanem neurorozwojowym. Jego rozpoznawalność jest najwyższa wśród dzieci i młodzieży: u dzieci wieku 3–12 lat wynosi 7,6%, w populacji w wieku 13–18 lat sięga 5,6%, natomiast u osób dorosłych 4,4% (Gondek 2025).

Wyniki badań wskazują, że u około 2/3 chorujących dzieci zaburzenie utrzymuje się do okresu dojrzewania i dorosłości. W przypadku niepodjęcia działań terapeutycznych ADHD najczęściej prowadzi do zwiększonego ryzyka powikłań zdrowotnych, społecznych i emocjonalnych. Obserwuje się u dzieci trudności z nauką szkolną, ciężko jest im dorównać w rozwoju intelektualnym rówieśnikom, a nietypowe zachowania mogą skutkować odrzuceniem przez otoczenie, a w konsekwencji powodować poczucie osamotnienia i wykluczenia oraz obniżenie samooceny. Nastolatki częściej gorzej funkcjonują społecznie, mają zwiększoną skłonność do nadużywania substancji psychoaktywnych, dokonują aktów niezgodnych z prawem, samouszkodzeń i prób samobójczych.

Z ADHD wiąże się zwiększone ryzyko urazów (efekt niemyślenia o konsekwencjach podejmowanych działań i zachowań agresywnych), uzależnień, zaburzeń odżywiania się pod postacią skłonności do objadania się, zaburzeń snu, zaburzeń depresyjnych i lękowych, zachowań autoagresywnych.

Istnieją dowody na to, że większe ryzyko utrzymywania się objawów do czasu dorosłości występuje w przypadku rodzinnego występowania ADHD, podtypu mieszanego zaburzenia w dzieciństwie (zgodnie z klasyfikacją DSM-V), ciężkich objawów ADHD w dzieciństwie, trudnej sytuacji socjoekonomicznej, objawów psychopatologicznych u rodziców oraz współwystępowania innych zaburzeń psychicznych, głównie depresyjnych. (Rybicka 2021).

Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywną technologię medyczną należy wskazać inny lek niestymulujący, tj. atomoksetynę, która stanowi komparator w analizach wnioskodawcy.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie dr n. med. Aleksandry M. Lewandowskiej (Konsultant Krajowa w dz. psychiatrii dzieci i młodzieży) oraz dr n. med. Lidii Popek (Konsultant Wojewódzka w dz. psychiatrii dzieci i młodzieży). Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W opinii KK Aleksandry M. Lewandowskiej rozpowszechnienie ADHD w Polsce dotyczy ok. 2% dzieci i młodzieży wg badania EZOP II lub 5-7% wg danych międzynarodowych, co biorąc pod uwagę populację w wieku 6-17 lat dotyczy ok. 90-320 tys. osób. Szacowana populacja potencjalnie kwalifikująca się do leczenia guanfacyną po nieskuteczności/nietolerancji stymulantów to szacunkowo 18-64 tys. pacjentów, po nieskuteczności stymulantów i atomoksetyny 7-32 tys. pacjentów, a w przypadku terapii add-on do stymulantu 9-48 tys. osób. Ekspertka podkreśla, że ocena skuteczności w ADHD nie powinna ograniczać się wyłącznie do redukcji objawów uwagi, ale obejmować także funkcjonowanie szkolne, funkcjonowanie rodzinne, funkcjonowanie społeczne, regulację emocji, impulsywność i nadaktywność. Ekspertka zwraca uwagę, że nieleczone lub niewystarczająco leczone ADHD wiąże się ze zwiększonym ryzykiem: urazów, wypadków komunikacyjnych, używania substancji psychoaktywnych, niepowodzeń szkolnych, wykluczenia społecznego, zaburzeń lękowych i depresyjnych, samouszkodzeń, prób samobójczych. Zdaniem ekspertki, guanfacyna stanowi ważną opcję dla pacjentów, u których: stymulanty są przeciwwskazane, stymulanty są źle tolerowane, stymulanty są nieskuteczne, atomoksetyna nie jest odpowiednia lub nieskuteczna, istnieją współistniejące tiki, zaburzenia snu lub lęk. KK wielokrotnie podkreśliła, że guanfacyna działa poprzez odmienny mechanizm niż psychostymulanty i atomoksetyna, co zwiększa jej wartość kliniczną. Najważniejsze ryzyko niewłaściwego zastosowania ocenianego leku dotyczy nieprawidłowej kwalifikacji pacjentów, stosowania bez potwierdzonego ADHD, wykorzystywania głównie w celu sedacji, braku monitorowania tętna i ciśnienia, zbyt szybkiej titracji dawki, nagłego odstawiania leku. Ekspertka podkreśla, że argumenty za finansowaniem technologii przeważają, o ile refundacja zostanie powiązana z kryteriami klinicznymi i monitorowaniem bezpieczeństwa.

KW Lidia Popek oszacowała, że ADHD występuje u około 2% dzieci i młodzieży w wieku 7–17 lat. Według opinii ekspertki, udział potencjalnych użytkowników guanfacyny będzie stanowił niewielki odsetek wszystkich pacjentów z ADHD. Ekspertka wskazuje, że refundacja zwiększy dostęp do leczenia dzieci, które obecnie nie mogą stosować skutecznej farmakoterapii, poprawi kompleksowe leczenie ADHD, może zmniejszyć nierówności związane z ograniczonym dostępem do prywatnej opieki psychiatrycznej, jest szczególnie ważna dla dzieci

z mniejszych miejscowości i terenów wiejskich. Jako potencjalny problem wymieniła konieczność odpowiedniego monitorowania leczenia oraz ryzyko nieprawidłowego odstawienia leku, co może prowadzić m.in. do wzrostu ciśnienia tętniczego. Zdaniem ekspertki, ze stosowania ocenianej technologii szczególnie skorzystają: dzieci i młodzież, u których psychostymulanty są przeciwwskazane, nieskuteczne lub źle tolerowane, pacjenci z zespołem Tourette'a, pacjenci ze spektrum autyzmu, zwłaszcza z zachowaniami agresywnymi, pacjenci z zaburzeniami lękowymi, pacjenci z wywiadem nadużywania substancji psychoaktywnych, ponieważ guanfacyna nie ma potencjału uzależniającego. Ekspertka wskazuje na konieczność ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby oraz ograniczenia zastosowania u osób z zaburzeniami metabolizmu glukozy-galaktozy ze względu na zawartość laktozy w preparacie.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- Badanie RCT - Hervas 2014 (Hervas 2014, Hervas 2015, Huss 2014, Huss 2015, Huss 2016a, Huss 2016b). W badaniu tym oceniano stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR) w porównaniu z placebo (PLC). Ramię atomoksetyny (ATX) zostało dołączone, aby zapewnić dane referencyjne w porównaniu z placebo;
- Dwa badania RCT: Wilens 2012 oraz van Stralen 2020, w których oceniano stosowanie GXR w skojarzeniu z lekiem stymulującym (PS: metylofenidat, amfetamina) vs placebo w skojarzeniu z PS, u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem;
- Dwa badania oceniające skuteczność praktyczną GXR (Lachaine 2019, van Stralen 2021);
- Badanie RCT NCT04085172 (SPD503-401), w którym porównywano stosowanie GXR z ATX i PLC (badanie nieopublikowane);
- 8 opracowań wtórnych oraz 3 raporty HTA.

Ponadto Agencja zidentyfikowała publikację Huss 2018 przedstawiającą wyniki dla fazy przedłużonej badania SPD503-316 (w przeglądzie wnioskodawcy uwzględniono publikacje Hervas 2014 i Huss 2016 prezentujące wyniki dla głównej fazy tego badania) oraz SPD503-315.

Najistotniejszym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak badań porównujących bezpośrednio GXR z ATX przeprowadzonych w populacji docelowej. W efekcie porównanie ma charakter porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera. Pozostałe porównania pośrednie mają charakter porównań eksploracyjnych, ten rodzaj porównania jest niezgodny z oryginalnym planem statystycznym i celem badania Hervas 2014. Ponadto w ramach przeglądu nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w porównaniu z atomoksetyną (dostępne są jedynie porównania vs placebo). Pozostałe ograniczenia dotyczące analizy jak i badań zamieszczono w rozdziałach 4.1.1.2 i 4.1.1.3 niniejszej AWA.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników dla badania RCT Hervas 2014 oraz przedłużenia tego badania - Huss 2018, badań RCT Wilens 2012 i van Stralen 2020 oraz badań obserwacyjnych.

GXR w monoterapii

Badanie RCT Hervas 2014

Skuteczność GXR w porównaniu z ATX oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (Hervas 2014). Ramię ATX zostało dołączone, aby zapewnić dane referencyjne w porównaniu z placebo. W celu porównania pośredniego GXR i ATX wykorzystano metodę Buchera lub w niektórych przypadkach porównanie eksploracyjne (niezaplanowane w badaniu)

- Skala ADHD-RS-IV

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

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję wyniku w skali ADHD-RS-IV w grupie GXR w porównaniu do obserwowanej w grupie ATX, 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).

Odsetki chorych z ≥50% i ≥30% redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawą w skali CGI-S (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 (MPH) 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], $p<0,05$).

W subpopulacji chorych leczonych wcześniej MPH 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_{10/13tyg.}=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_{10/13tyg.}=6 [95%CI: 3; 106]).

- Skala CGI-S

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S podczas stosowania GXR i ATX (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_{10/13tyg.}=5 [95%CI: 3; 27]).

- Skala CGI-I

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_{10/13tyg.}=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_{10/13tyg.}=na).

- Skala WFIRS-P

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], $p=ns$).

- Skala BPRS-C

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], $p=ns$).

Huss 2018

- Skala ADHD-RS-IV

W końcowej ocenie odnotowano istotną średnią zmianę całkowitego wyniku w skali ADHD-RS-IV względem wartości wyjściowej wynoszącą -19,8 (SEM - błąd standardowy średniej 0,84; nominalne $p<0,0001$).

Znaczna część poprawy wystąpiła w ciągu pierwszych 1–4 tygodni (średnia zmiana względem wartości wyjściowej w 4. tyg.: -14,9 [SEM: 0,66]), a wynik nadal ulegał obniżeniu przez cały okres badania.

Średnie zmiany od wartości wyjściowej do końcowej oceny były również istotne dla obu podskal ADHD-RS-IV: podskali Nadpobudliwości/Impulsywności (-10,1 [SEM: 0,44; nominalne $p<0,0001$]) oraz podskali Nieuwagi (-9,8 [SEM: 0,47; nominalne $p<0,0001$]).

- Skala CGI-S

Obniżenie wyników w skali CGI-S (wskazujące na poprawę) obserwowano również w trakcie 2-letniego okresu leczenia. Odsetek uczestników uznanych za osoby z prawidłowym stanem psychicznym lub z pogranicza normy zwiększył się z 1,0% (2/208) na początku badania do 46,4% (96/207) w ocenie końcowej.

GXR w skojarzeniu z lekiem psychostymulującym

Wnioskodawca uzupełnił analizę kliniczną o badania, gdzie stosowano guanfacynę w skojarzeniu z lekiem psychostymulującym. Nie odnaleziono jednak badań porównujących interwencje wnioskowaną z atomoksetyną, dołączone badania zawierają porównania jedynie z placebo.

van Stralen 2020

Poprawa wyniku Global Executive Composite w skali BRIEF-P (I-rzędowy punkt końcowy) była istotnie statystycznie większa w grupie GXR+PS niż w grupie PLC+PS (MD=-3,0 pkt [95%CI: -5,9; -0,2], p=0,0392). Podczas stosowania GXR+PS obserwowano także istotnie statystycznie większą niż podczas stosowania PLC+PS poprawę w skalach ADHD-RS-IV (MD=-6,9 pkt [95%CI: -9,8; -4,0], p<0,0001), CGI-S (MD=-0,9 pkt [95%CI: -1,4; -0,4], p=0,0007) i CGI-I (MD=-0,7 pkt [95%CI: -1,2; -0,3], p=0,0030).

Wilens 2012

- ADHD-RS-IV

Zarówno przy porannym (AM), jak i wieczornym (PM) podawaniu GXR, u pacjentów otrzymujących GXR w skojarzeniu z lekiem psychostymulującym (PS) zaobserwowano istotnie większą poprawę od wartości początkowych do punktu końcowego, mierzoną całkowitym wynikiem ADHD-RS-IV, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w połączeniu z PS (skorygowane o placebo redukcje średnich LS: GXR_{AM} -4,5 [95%CI: -7,5; -1,4], p=0,002; GXR_{PM} -5,3 [95%CI: -8,3; -2,3], p<0,001).

W punkcie końcowym średnie (SD) całkowite wyniki ADHD-RS-IV wynosiły odpowiednio 21,7 (12,98), 17,3 (12,86) oraz 16,1 (11,84) dla grup: PLC+PS, GXR_{AM}+PS oraz GXR_{PM}+PS.

Wielkości efektu dla GXR w skojarzeniu z PS w porównaniu z PLC+PS wynosiły 0,377 dla grupy GXR_{AM}+PS oraz 0,447 dla grupy GXR_{PM}+PS.

Oceny w podskali zaburzeń uwagi (inattention) w skali ADHD-RS-IV wykazały istotnie większą poprawę względem wartości wyjściowych u uczestników otrzymujących GXR w skojarzeniu z PS w porównaniu z uczestnikami otrzymującymi PLC w skojarzeniu z PS (redukcje średnich LS skorygowane o placebo: GXR_{AM}, -2,4 [95%CI: -3,9; -0,9], p=0,002; GXR_{PM} -3,1 [95%CI: -4,6; -1,5], p<0,001). Wielkości efektu dla podskali zaburzeń uwagi dla GXR w skojarzeniu z PS w punkcie końcowym wynosiły 0,359 w grupie GXR_{AM}+PS oraz 0,458 w grupie GXR_{PM}+PS.

Podobnie, oceny w podskali nadpobudliwości/impulsywności (hyperactivity/impulsivity) w skali ADHD-RS-IV w punkcie końcowym wykazały istotnie większą poprawę względem wartości wyjściowych u uczestników otrzymujących GXR w skojarzeniu z PS w porównaniu z osobami otrzymującymi PLC+PS (redukcje średnich LS skorygowane o placebo: grupa PLC -7,6; GXR_{AM}, -2,1 [95%CI: -3,4; -0,7], p=0,002 vs PLC; GXR_{PM}, -2,3 [95%CI: -3,6; -0,9], p<0,001 vs PLC). Wielkości efektu dla podskali nadpobudliwości/impulsywności dla GXR+PS w punkcie końcowym wynosiły 0,352 dla grupy GXR_{AM}+PS oraz 0,387 dla grupy GXR_{PM}+PS.

- CGI-S

Wyjściowe wyniki CGI-S były podobne we wszystkich grupach leczenia. W punkcie końcowym uczestnicy zarówno w grupie GXR podawanej rano (GXR_{AM}), jak i wieczorem (GXR_{PM}) byli oceniani jako mniej ciężko chorzy — zgodnie z wynikami CGI-S — niż uczestnicy w grupie PLC (grupa GXR_{AM}+PS, p=0,013; grupa GXR_{PM}+PS, p<0,001).

- CGI-I

Podobnie, istotnie większy odsetek uczestników zarówno w grupie dawkowania GXR rano, jak i wieczorem został oceniony jako „poprawa” (w tym jako znaczna lub bardzo znaczna poprawa) według skali CGI-I, w porównaniu z grupą placebo (grupa PLC: 57,9%; grupa GXR_{AM}+PS: 70,5% [95%CI: 1,8%; 23,3%], p=0,024 vs PLC; grupa GXR_{PM}+PS: 74,3% [95%CI: 5,9%; 27,0%], p=0,003 vs PLC).

Badania obserwacyjne

Do analizy włączono 2 badania oceniające efektywność praktyczną (bezpieczeństwo) guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), spełniające kryteria włączenia i wykluczenia.

Główne wyniki włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).

W badaniu van Stralen 2021 wykazano, że w kanadyjskiej rutynowej praktyce klinicznej u większości dzieci i młodzieży z ADHD leczonych guanfacyną o przedłużonym uwalnianiu zaobserwowano poprawę objawów ADHD (70,3%) oraz poprawę funkcjonowania zarówno w szkole (64,5%), jak i w domu (63,3%).

Badanie Lachaine 2019 nie zawiera wyników dot. skuteczności leczenia GXR.

Analiza bezpieczeństwa

GXR w monoterapii

Badanie RCT Hervas 2014

- Zdarzenia niepożądane łącznie

Zdarzenia niepożądane (ZN) łącznie, ZN powodujące przerwanie leczenia i ciężkie ZN 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_{13/16tyg.}=na; OR=1,83 [95%CI: 0,59; 5,65], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,10], p=ns; NNH_{13/16tyg.}=na; OR=5,00 [95%CI: 0,24; 105,32], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05], p=ns; NNH_{13/16tyg.}=na).

W badaniu nie obserwowano zgonów.

Częstości występowania ZN 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_{13/16tyg.}=na; OR=1,75 [95%CI: 0,99; 3,10], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,001; 0,24], p=ns; NNH_{13/16tyg.}=na; OR=4,15 [95%CI: 0,86; 20,00], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,001; 0,11], p=ns; NNH_{13/16tyg.}=na).

Stosowanie GXR związane było z istotnie statystycznie większą niż stosowanie ATX liczbą zdarzeń na pacjentorok dla ZN łącznie: IRD (bezwzględna częstość zdarzeń) =2,49 [95%CI: 0,49; 4,48], p=0,0146; IRR (względna częstość zdarzeń) =1,17 [95%CI: 1,03; 1,34], p=0,0148.

- Poszczególne zdarzenia niepożądane

Spośród poszczególnych ZN w grupie GXR istotnie statystycznie częściej niż w grupie ATX 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_{13/16tyg.}=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_{13/16tyg.}=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_{13/16tyg.}=14 [95%CI: 7; 80]).

W grupie GXR obserwowano istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie ATX częstość występowania następujących ZN:

- 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_{13/16tyg.}=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_{13/16tyg.}=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_{13/16tyg.}=na).

Pozostałe raportowane w badaniu poszczególne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obu grupach.

Stosowanie GXR związane było z istotnie statystycznie większą niż stosowanie ATX 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 GXR obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie ATX 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.

Liczby zdarzeń na pacjentorok dla pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych były porównywalne w grupach GXR i ATX.

- Ocena ryzyka samobójstwa w skali C-SSRS

Ogółem w całym okresie życia przed przystąpieniem do badania w grupie guanfacyny 5 chorych udzieliło 1 lub więcej odpowiedzi „tak” w skali Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), natomiast w grupie atomoksetyny – 3 chorych. Odpowiedzi „tak” dotyczyły kategorii myśli samobójczych skali C-SSRS „chęć śmierci” u 4 chorych w grupie guanfacyny i 3 chorych w grupie atomoksetyny, kategorii „niespecyficznych aktywnych myśli samobójczych” u 1 chorego w grupie atomoksetyny i kategorii „niesamobójcze zachowania samookaleczające” u 1 chorego w grupie guanfacyny.

W trakcie leczenia w grupie guanfacyny 3 chorych udzieliło 1 lub więcej odpowiedzi „tak” w skali Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), natomiast w grupie atomoksetyny – 5 chorych.

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; NNH10/13 tyg.=na).

Odpowiedzi „tak” dotyczyły kategorii myśli samobójczych skali C-SSRS „chęć śmierci” u 2 chorych w grupie guanfacyny i 3 chorych w grupie atomoksetyny, kategorii „niespecyficznych aktywnych myśli samobójczych” u 1 chorego w grupie guanfacyny i kategorii „niesamobójcze zachowania samookaleczające” u 1 chorego w grupie guanfacyny i 2 chorych w grupie atomoksetyny. Nie odnotowano żadnych samobójstw dokonanych.

Huss 2018

- Działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (TEAEs)

W trakcie badania nie odnotowano żadnych zgonów. Łącznie zgłoszono 933 działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (TEAEs) u 177 z 214 uczestników (82,7%), przy czym mniej niż 10% z nich miało charakter ciężki. Działania niepożądane występujące u ponad 10% uczestników obejmowały senność, ból głowy, zmęczenie oraz zapalenie nosogardzieli.

U dziesięciu uczestników (4,7%) wystąpiło łącznie 13 poważnych działań niepożądanych (agresja, zapalenie wyrostka robaczkowego, wstrząśnienie mózgu, zapalenie żołądka i jelit, złamania kończyn, krwotoki po zabiegu, zapalenie jamy ustnej oraz skręt jądra). Wszystkie poważne TEAEs uznano za niezwiązane z GXR i ustąpiły w trakcie badania; żadne nie doprowadziły do przedwczesnego zakończenia udziału.

TEAEs, które doprowadziły do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu (siedmiu uczestników, 3,3%), obejmowały senność (dwóch uczestników), agresję, blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, zawroty głowy, nadużywanie substancji oraz zwiększenie masy ciała. Wszystkie te zdarzenia, z wyjątkiem nadużywania substancji, zostały uznane przez badacza za związane z GXR i ustąpiły podczas zmniejszania dawki lub po odstawieniu GXR. Senność i agresja, które doprowadziły do przerwania udziału w badaniu, zostały zgłoszone jako ciężkie.

Łącznie zgłoszono 125 sedacyjnych zdarzeń niepożądanych u 81 uczestników; większość z nich miała łagodny lub umiarkowany charakter. Spośród trzech typów zdarzeń uspokajających, senność występowała częściej niż sedacja i hipersomnia. Dwóch uczestników wycofało się z badania z powodu sedacyjnych TEAEs; obaj doświadczyli ciężkiej senności, którą badacz uznał za związaną z GXR.

- Ocena ryzyka samobójstwa w skali C-SSRS

Łącznie pięciu uczestników odpowiedziało „tak” podczas leczenia na jedną lub więcej kategorii myśli samobójczych w skali C-SSRS; czterech wskazało „życzenie śmierci”, a dwóch zgłosiło „niesprecyzowane aktywne myśli samobójcze”. Jeden nastolatek zgłosił epizod samouszkodzenia niezwiązanego z zamiarami samobójczymi.

Żaden z uczestników nie zgłosił aktywnych myśli samobójczych i nie odnotowano żadnych przypadków zachowań samobójczych, w tym prób ani dokonanych samobójstw.

Dodatkowo jedno dziecko, które wycofało się z badania, odpowiedziało „tak” na kategorię myśli samobójczych „życzenie śmierci” w czasie, gdy nie było już leczone – podczas wizyty końcowej po przedwczesnym zakończeniu udziału, po przyjęciu ostatniej dawki (powodem zakończenia udziału była „rezygnacja uczestnika”).

GXR w skojarzeniu z lekiem psychostymulującym

van Stralen 2020

Zdarzenia niepożądane raportowano u 41 chorych (87%) podczas stosowania GXR oraz u 41 chorych (85%) podczas stosowania PLC. Nasilenie większości ZN uznano za łagodne, a tylko 6% chorych w obu ramionach doświadczyło ZN o umiarkowanym nasileniu. ZN o umiarkowanym nasileniu to zaburzenia snu (2% vs 2%), zmęczenie (2% vs 0%), senność (2% vs 0%), obniżony nastrój (2% vs 0%), wymioty (0% vs 2%) i zapalenie żołądka i jelit (0% vs 2%), odpowiednio dla ramienia GXR i ramienia PLA. W badaniu nie raportowano ZN o

ciężkim nasileniu ani zgonów. Podczas stosowania GXR żaden chory nie przerwał leczenia z powodu ZN, natomiast podczas stosowania PLC – 4 chorych (8% z 48 chorych) przerwało leczenie z powodu ZN. W poniższej tabeli przedstawiono ZN raportowane u >10% chorych podczas stosowania GXR.

Łącznie 60% (28/47) chorych w ramieniu GXR i 27% (13/48) chorych w ramieniu PLC zgłosiło co najmniej jedno ZN uznane przez badacza za związane z leczeniem. Senność jako ZN będące przedmiotem zainteresowania, była zgłoszona przez 11% chorych w ramieniu GXR i 4% chorych w ramieniu PLC, występowała przez medianę czasu trwania wynoszącą 7,0 dnia (zakres: 4-383 dni) w grupie GXR oraz 8,5 dnia (zakres: 4-13 dni), w grupie PLC.

Wilens 2012

Częstości występowania ZN były nieznacznie wyższe w grupach GXR rano (77,3%) i GXR wieczorem (76,3%) w porównaniu z grupą placebo (63,4%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 chorych (1%): wszyscy chorzy otrzymywali GXR i psychostymulant, a wszystkie 3 zdarzenia zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z badanym lekiem. Jedna osoba doświadczyła omdlenia w kontekście nudności, wymiotów i zapalenia zatok; badana osoba ukończyła badanie. Inna osoba wykazywała zachowania samookaleczające, agresję, myśli samobójcze i zaburzenia adaptacyjne z mieszanymi zaburzeniami emocji i zachowania. Następnie ujawniono badaczom, że osoba ta wykazywała podobne zachowania przed rozpoczęciem badania; badana osoba przerwała badanie. Trzecia osoba miała trujący bluszcz i przerwała badanie. Jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 2-letniego brata pacjenta, który przypadkowo połknął osiem tabletek 1 mg GXR. Został on przewieziony na oddział ratunkowy, otrzymał węgiel aktywowany, był obserwowany i wypisany do domu. Nie zgłoszono żadnych objawów.

Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim wystąpiły u 0,7% (1/153) chorych w grupie placebo, 2,0% (3/150) chorych w grupie GXR rano i 6,6% (10/152) chorych w grupie GXR wieczorem. Odsetek przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 0,7% (1/153) w grupie placebo, 2,7% (4/150) w grupie GXR rano i 3,9% (6/152) w grupie GXR wieczorem. Podczas badania nie odnotowano zgonów. Agresja była jedynym zdarzeniem niepożądany prowadzącym do przerwania leczenia, które wystąpiło u więcej niż jednej osoby; po jednej osobie w każdej z trzech grup przerwano leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego w postaci agresji.

Badania obserwacyjne

Do analizy włączono 2 badania oceniające bezpieczeństwo guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), spełniające kryteria włączenia i wykluczenia.

W badaniu Lachaine 2019 wykazano następujące odsetki przerwania leczenia GXR: w ciągu 12 mies. w 1. roku obserwacji - 55,5%, w ciągu 12 mies. w 2. roku obserwacji - 22,0% i w ciągu 24 mies. obserwacji - 65,2%.

W badaniu van Stralen 2021 odnotowano następujące częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych (ZN): ZN łącznie - 44,5%, ciężkie ZN - 2,1%, ZN o ciężkim nasileniu - 1,5%, ZN o umiarkowanym nasileniu - 7,0%, ZN o łagodnym nasileniu - 40,0%, ZN związane z leczeniem - 38,2%, ZN powodujące redukcję dawki GXR - 11,2%, ZN powodujące zwiększenie dawki GXR - 10,0%, ZN powodujące przerwanie leczenia - 9,7% i ZN prowadzące do zgonu - 0,0%;

Najczęściej występujące ZN to senność 17,9%, ból głowy 10,3%, bezsenność 7,9%, stan przedomdleniowy 6,7% i zmniejszony apetyt 5,5%. Przerwanie leczenia GXR wystąpiło u 20,3% pacjentów.

Większość opracowań wtórnych i raportów HTA włączonych do AKL wnioskodawcy (9 z 11) posiadała krytycznie niską ocenę w skali AMSTAR 2. Najwyżej ocenione Catala-Lopez 2017 (wysoka jakość) oraz Cortese 2018 (umiarkowana jakość), jednak autorzy nie sformułowali wniosków specyficznie dla porównania guanfacyny z atomoksetyną.

Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena kosztów stosowania produktu leczniczego Paxneury (guanfacyna, PXN) stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z metylofenidatem (MPH) w terapii dodanej do kompleksowego programu leczenia w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ADHD, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne.

Wnioskodawca wykonał analizę minimalizacji kosztów (CMA), przyjmując jako komparator atomoksetynę (ATX). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, wspólnej oraz pacjenta w horyzoncie czasowym 1 roku.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PXN w monoterapii lub w skojarzeniu z MPH w miejsce ATX wiąże się z wyższymi kosztami z każdej z uwzględnionych perspektyw. Z perspektywy NFZ wzrost rocznych kosztów terapii w przypadku PXN i PXN + MPH wyniósł odpowiednio [redacted], z perspektywy wspólnej – [redacted], a z perspektywy pacjenta – [redacted].

Wnioskodawca przedstawił oszacowania cen zbytu netto za poszczególne opakowania PXN, przy których różnica kosztów stosowania leku wnioskowanego i komparatora jest równa zero. Oszacowane ceny progowe w zależności od opakowania wynoszą z perspektywy NFZ, wspólnej i pacjenta w przypadku PXN w monoterapii odpowiednio od [REDAKTOWANE], a w przypadku PXN stosowanego w skojarzeniu z MPH odpowiednio od [REDAKTOWANE] (nie ma możliwości przeprowadzenia oszacowań z perspektywy pacjenta z uwagi na wyższy koszt MPH niż ATX z tej perspektywy).

W związku z nieprzedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości technologii wnioskowanej nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. ATX), w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Głównymi ograniczeniami przedstawionej analizy jest wybrana przez wnioskodawcę technika analityczna (CMA), która nie znajduje jednoznacznego uzasadnienia w danych przedstawionych w ramach AKL, oraz przyjęcie w obliczeniach udziałów opakowań PXN w rynku wyłącznie na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Paxneury ze środków publicznych w populacji docelowej będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego. Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem Paxneury w populacji docelowej analizy wyniesie około 2,1 mln PLN w I. roku oraz około 2,7 mln PLN w II. roku analizy. W perspektywie wspólnej wzrost wydatków wyniesie odpowiednio około 3,4 mln PLN i około 4,5 mln PLN, oraz w perspektywie pacjenta 1,3 mln i 1,8 mln PLN. Wzrost wydatków wynika z kosztu terapii PXN (oraz PXN+MPH), który jest wyższy od kosztu leczenia atomoksetyną.

Prognozowana łączna liczba pacjentów stosujących wnioskowaną terapię w scenariuszu nowym w wariancie prawdopodobnym wynosi odpowiednio [REDAKTOWANE] pacjentów w I. roku oraz [REDAKTOWANE] pacjentów w II. roku analizy.

W przypadku przyjęcia scenariusza minimalnego, wprowadzenie produktu leczniczego Paxneury do refundacji generuje [REDAKTOWANE] kosztów inkrementalnych względem analizy podstawowej o ok. 18% w perspektywie NFZ, ok. [REDAKTOWANE] w perspektywie wspólnej oraz ok. [REDAKTOWANE] w perspektywie pacjenta.

W przypadku przyjęcia scenariusza maksymalnego, wprowadzenie produktu leczniczego Paxneury do refundacji generuje [REDAKTOWANE] kosztów inkrementalnych względem analizy podstawowej o ok. 35% w perspektywie NFZ, ok. [REDAKTOWANE] w perspektywie wspólnej oraz ok. [REDAKTOWANE] w perspektywie pacjenta.

Do głównych ograniczeń AWB należy potencjalnie niedoszacowanie populacji, oparcie prognozy udział w rynku w scenariuszu nowym na podstawie [REDAKTOWANE], oraz ograniczenie oszacowań do docelowej populacji chorych jedynie do pacjentów rozpoczynających leczenie (założono, że wydatki ponoszone na pacjentów dotychczas leczonych w tym wskazaniu nie różnicują obydwu analizowanych scenariuszy).

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych, 2 rekomendacje pozytywne warunkowo oraz 2 rekomendacje negatywne.

Cztery rekomendacje pozytywne (AWMSG 2025, HAS 2017, SMC 2016, ZN 2016) dotyczyły stosowania ocenianej technologii u pacjentów, u których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne. Wśród pozostałych dwóch rekomendacji pozytywnych jedna dotyczyła pacjentów, u których stosowanie terapii stymulującej jest przeciwwskazane lub nietolerowane (PBAC 2017), a druga terapii dodanej (add-on) do leczenia stymulantami u pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniej odpowiedzi na optymalną terapię stymulującą (PBAC 2018). Jedna rekomendacja pozytywna warunkowo obejmowała populację, w której wystąpiły nietolerowane działania niepożądane po zastosowaniu co najmniej jednego psychostymulanta na bazie amfetaminy i jednego psychostymulanta na bazie metylofenidatu, które wymagają przerwania leczenia, lub jeśli występują przeciwwskazania do stosowania psychostymulantów (CDC-AMC 2026a). Druga rekomendacja pozytywna warunkowo dotyczyła terapii skojarzonej u pacjentów, u których choroba nie reaguje optymalnie na psychostymulanty (CDC-AMC 2026b). Negatywna rekomendacja PBAC 2017 odnosiła się do stosowania w przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi na leczenie stymulantami (guanfacyna jako monoterapia lub terapia skojarzona [add-on] ze stymulantami). Druga z negatywnych rekomendacji dotyczyła leczenia w monoterapii dzieci w wieku od 6 do 12 lat chorych na ADHD z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą metylofenidatu i amfetaminy, lub u których leki te są przeciwwskazane lub niewskazane, a także jako terapia wspomagająca w leczeniu ADHD u dzieci w wieku od 6 do 12 lat z suboptymalną odpowiedzią na psychostymulanty (CADTH 2013).

Większość pozytywnych rekomendacji wskazywała, że guanfacyna odpowiada na istotną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną u pacjentów, którzy nie tolerują psychostymulantów, mają przeciwwskazania do ich stosowania lub nie uzyskują zadowalającej odpowiedzi na leczenie. Podkreślano także skuteczność leku w zakresie redukcji objawów ADHD, ograniczoną liczbę dostępnych alternatyw terapeutycznych oraz potencjalne korzyści społeczne i funkcjonalne wynikające z lepszej kontroli choroby. Pomimo niepewności dotyczących długoterminowej skuteczności i efektywności kosztowej, większość agencji uznała stosunek korzyści do ryzyka za korzystny w odpowiednio dobranej populacji pacjentów. Rekomendacje warunkowo pozytywne wskazują, że korzyści wynikające ze stosowania guanfacyny przewyższają niepewności związane z terapią, jednak refundacja powinna być ograniczona do ściśle określonych grup pacjentów oraz obwarowana dodatkowymi warunkami. Negatywne rekomendacje wynikały głównie z niepewności dotyczącej skuteczności klinicznej i opłacalności kosztowej guanfacyny oraz z ograniczonej bazy dowodowej dostępnej w czasie przeprowadzania ocen.

Uwagi dodatkowe

Proponowane wskazanie refundacyjne to „Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne, w terapii dodanej do kompleksowego programu leczenia ADHD”

W ChPL Paxneury zawarto informację, że „produkt Paxneury może być stosowany wyłącznie jako część kompleksowego programu leczenia zespołu ADHD, który zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne”. Zgodnie z wiedzą Agencji, w Polsce nie istnieje kompleksowy program leczenia zespołu ADHD, dlatego realizacja tego warunku będzie wymagała skoordynowania działań ww. specjalistów.

Dodatkowo w ramach zlecenia Minister Zdrowia zwrócił się do Agencji z prośbą o dodatkowe zaopiniowanie dwóch poniższych kwestii, tj.:

- 1) zawarcie dodatkowego warunku we wskazaniu wynikającego z możliwości zastosowania przed guanfacyną atomoksetyny jako leku pierwszego wyboru, co zawęzi wskazanie rejestracyjne (modyfikacja wskazania: Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące lub atomoksetyna nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne, w terapii dodanej do kompleksowego programu leczenia ADHD);
- 2) rozważenie objęcia refundacją dodatkowej populacji wskazanej przez Konsultant Krajową ds. Psychiatrii Dzieci i młodzieży, tj. jako leczenie uzupełniające (add-on) do stymulantu u pacjentów z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem, oraz wskazanie czy przedmiotowa populacja stanowi wskazanie rejestracyjne czy pozarejestracyjne.

Poniżej zamieszczono odpowiedzi udzielone przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych oraz komentarz Agencji.

Kwestia do zaopiniowania	dr n. med. Aleksandra Magdalena Lewandowska (Konsultant krajowa w dz. psychiatrii dzieci i młodzieży)	Dr n med. Lidia Popek (Konsultant wojewódzka w dz. psychiatrii dzieci i młodzieży)	Komentarz Agencji
Zawarcie dodatkowego warunku we wskazaniu wynikającego z możliwości zastosowania przed guanfacyną atomoksetyny jako leku pierwszego wyboru, co zawęzi wskazanie rejestracyjne (modyfikacja wskazania: Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których <u>leki stymulujące lub atomoksetyna</u> nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne, w terapii dodanej do kompleksowego	„Wyodrębnienie tej populacji jest klinicznie zrozumiałe jako bardzo wąska grupa o najwyższej niezaspokojonej potrzebie terapeutycznej. Należy jednak zaznaczyć, że wskazanie rejestracyjne guanfacyny odnosi się do sytuacji, gdy stymulanty nie są odpowiednie, nietolerowane lub nieskuteczne. Dodanie wymogu wcześniejszej nieskuteczności lub nietolerancji atomoksetyny jest kryterium refundacyjnym zawężającym wskazanie, a nie warunkiem wynikającym z rejestracji. Zbyt restrykcyjne wymaganie wcześniejszego zastosowania atomoksetyny u każdego pacjenta może być nieoptymalne klinicznie, ponieważ atomoksetyna i guanfacyna różnią się mechanizmem działania, profilem działań niepożądanych i potencjalnymi grupami pacjentów odnoszącymi korzyść.”	„Ocena pozytywna” [brak uzasadnienia – przyp. Agencji].	Wytoczne CBT 2023 wskazują, że „Zalecane jest rozpoczynanie leczenia farmakologicznego dzieci/adolescentów z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej od włączenia <u>leku psychostymulującego lub atomoksetyny</u> . W przypadku braku skuteczności najwyższej dopuszczalnej lub tolerowanej dawki przez co najmniej 6 tygodni należy dokonać zmiany na inny lek podstawowy (<u>inny psychostymulujący lub atomoksetynę, jeśli nie była dokonana</u>), w następnej kolejności na leki niestymulujące.

programu leczenia ADHD)	Odpowiedź na dodatkowe pytanie Agencji: czy niniejsze wskazanie stanowi wskazanie on-label czy off-label?		inne niż atomoksetyna (guanfacyna, klonidyna). Natomiast wytyczne brytyjskie NICE 2019/2025 oraz kanadyjskie CADDRA 2020 rekomendują w 2. linii leczenia atomoksetynę lub guanfacynę po wcześniejszym zastosowaniu leków psychostymulujących. Powyższe rekomendacje zagraniczne są zgodne z wyborem atomoksetyny jako komparatora w analizach wnioskodawcy.
	„Wskazanie z dodatkowym warunkiem wcześniejszej nieskuteczności/nietolerancji atomoksetyny nie jest odrębnym wskazaniem rejestracyjnym, lecz może stanowić zawężenie refundacyjne populacji w ramach polityki płatnika. Klinicznie należy zachować możliwość indywidualnej decyzji, kiedy guanfacyna jest bardziej właściwa niż atomoksetyna.”	„Wskazanie zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi.”	
Rozważenie objęcia refundacją dodatkowej populacji wskazanej przez Konsultant krajową ds. psychiatrii dzieci i młodzieży, tj. <i>jako leczenie uzupełniające (add-on) do stymulantu u pacjentów z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem, oraz wskazanie</i> czy przedmiotowa populacja stanowi wskazanie rejestracyjne czy pozarejestracyjne.	„Wyodrębnienie tej grupy jest klinicznie zasadne, ponieważ część pacjentów mimo poprawy po stymulancie nadal ma istotne objawy impulsywności, nadaktywności, dysregulacji emocjonalnej lub zaburzeń funkcjonowania. Należy jednak traktować to wskazanie jako odrębne regulacyjne i refundacyjne. W związku z powyższym ewentualna refundacja add-on powinna wymagać: potwierdzonej optymalizacji leczenia stymulantem, udokumentowanych objawów rezydualnych, oceny tolerancji i bezpieczeństwa oraz okresowej weryfikacji efektu.”	„Ocena pozytywna” [brak uzasadnienia – przyp. Agencji]	W badaniach włączonych do niniejszej AWA (Wilens 2012 oraz van Stralen 2020) stosowano terapię skojarzoną guanfacyny XR z lekiem psychostymulującym. W badaniach wykazano skuteczność takiego skojarzenia w terapii ADHD. Ponadto wytyczne kanadyjskie CADDRA 2020 uwzględniają możliwość stosowania terapii skojarzonej. Dodatkowo terapia skojarzona guanfacyną XR i lekiem psychostymulującym jest zarejestrowana w Kanadzie i USA.
	„Leczenie add-on do stymulantu należy traktować w warunkach UE/Polski jako wskazanie pozarejestracyjne (off-label), choć istnieją badania i doświadczenia międzynarodowe wspierające takie zastosowanie u wybranych pacjentów. Z tego powodu add-on powinien być rozważany oddzielnie od podstawowego wskazania refundacyjnego.”	„Wskazanie pozarejestracyjne, ale są wytyczne CADDRA – Canadian ADHD Resource Alliance.”	Wskazanie rejestracyjne (ChPL Paxneury) nie wyklucza jednoznacznie zastosowania guanfacyny w leczeniu skojarzonym z lekiem psychostymulującym. Zapis wskazania uniemożliwia precyzyjną interpretację, a co za tym idzie definitywne stwierdzenie, że „przedmiotowa populacja” mieści się we wskazaniu rejestracyjnym.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Paxneury, Guanfacinum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 7 mg, 28 szt., GTIN: 08436027473633, Paxneury, Guanfacinum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 6 mg, 28 szt., GTIN: 08436027473626, Paxneury, Guanfacinum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg, 28 szt., GTIN: 08436027473619, Paxneury, Guanfacinum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg, 28 szt., GTIN: 08436027473602, Paxneury, Guanfacinum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 3 mg, 28 szt., GTIN: 08436027473596, Paxneury, Guanfacinum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg, 28 szt., GTIN: 08436027473589, Paxneury, Guanfacinum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 mg, 28 szt., GTIN: 08436027473572
Kod ATC	C02AC02 Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej, leki adrenolityczne działające ośrodkowo
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Guanfacyna jest wybiórczym agonistą receptora adrenergicznego α_2A , wykazującym od 15 do 20 razy wyższe powinowactwo do tego podtypu receptora niż do podtypów α_2B i α_2C . Guanfacyna jest lekiem niestymulującym. Mechanizm działania guanfacyny w zespole ADHD nie został do końca ustalony. Badania przedkliniczne wskazują, że guanfacyna moduluje przepływ sygnałów w obrębie kory przedczołowej i jąder podstawy, na drodze bezpośredniej modyfikacji transmisji synaptycznej noradrenaliny na receptorach α_2A adrenergicznych.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne, w terapii dodanej do kompleksowego programu leczenia ADHD
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA 26.02.2025 Lek generyczny (Lek referencyjny – Intuniv, zarejestrowany 17.09.2015)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Paxneury wskazany jest w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne. Produkt Paxneury może być stosowany wyłącznie jako część kompleksowego programu leczenia zespołu ADHD, który zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Paxneury, Unijny Rejestr produktów leczniczych https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm [dostęp: 19.05.2026]

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN) – www.g-i-n.net;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – www.nice.org.uk;
- Medycyna Praktyczna - www.mp.pl;
- Pubmed – www.pubmed.gov;
- Google – www.google.pl

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.05.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji leku referencyjnego dla Paxneury (Intuniv), to jest do wytycznych opublikowanych po 2015 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
CBH 2026 (USA)	U dzieci w wieku szkolnym (6–11 lat) zaleca się stosowanie leków na ADHD zatwierdzonych przez FDA i/lub terapii behawioralnej o udowodnionej skuteczności, prowadzonej przez rodzica i/lub nauczyciela, przy czym najkorzystniejsze jest łączenie obu metod. Najsilniejsze dowody skuteczności dotyczą leków stymulujących, natomiast dowody na skuteczność atomoksetyny, guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu oraz klonidyny o przedłużonym uwalnianiu są wystarczające, choć mniej mocne (w tej kolejności).

	U nastolatków (12–18 lat) zaleca się stosowanie leków na ADHD zatwierdzonych przez FDA, po uzyskaniu zgody pacjenta, oraz – w miarę możliwości – terapii behawioralnej, przy czym najlepsze efekty osiąga się przy równoczesnym zastosowaniu obu metod. Najsilniejsze dowody skuteczności dotyczą leków stymulujących, natomiast dowody na skuteczność atomoksetyny, guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu oraz klonidyny o przedłużonym uwalnianiu są wystarczające, choć mniej mocne (w tej kolejności). W przypadku młodzieży ocena używania leków, alkoholu i nikotyny staje się ważniejszym elementem rozważań nad decyzjami dotyczącymi leczenia.
NICE 2019/2025 (Wielka Brytania)	Wybór leku – dzieci w wieku 5 lat i starsze oraz młodzież Należy zaproponować atomoksetynę lub guanfacynę dzieciom w wieku 5 lat i starszym oraz młodzieży, jeżeli: • nie tolerują one metylofenidatu lub lisdeksamfetaminy albo • objawy nie ustąpiły po zastosowaniu oddzielnych, 6-tygodniowych prób leczenia lisdeksamfetaminą i metylofenidatem, przy uwzględnieniu alternatywnych preparatów i odpowiednich dawek.
Centrum CBT 2023 (Polska)	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej Standard 6 Podstawowe zalecenia związane z prowadzeniem leczenia farmakologicznego dzieci/adolescentów z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej obejmują: (a) prowadzenie leczenia tak długo, jak jest ono potrzebne, (b) wprowadzenie wakacji lekowych w celu oceny wskazań do dalszego leczenia, (c) monitorowanie działań niepożądanych, zgodnie z zaleceniami dla danego leku. Zasady prowadzenia leczenia farmakologicznego (w tym możliwe skutki uboczne, konieczność przyjmowania leku zgodnie z zaleceniami, opóźnienie wystąpienia odpowiedzi terapeutycznej, czas trwania leczenia) i jego monitorowania należy omówić z dzieckiem/adolescentem oraz jego rodzicami/opiekunami i odnotować w historii choroby. Rekomendacja 1 Zalecane jest rozpoczynanie leczenia farmakologicznego dzieci/adolescentów z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej od włączenia leku psychostymulującego lub atomoksetyny. W przypadku braku skuteczności najwyższej dopuszczalnej lub tolerowanej dawki przez co najmniej 6 tygodni należy dokonać zmiany na inny lek podstawowy (inny psychostymulujący lub atomoksetynę, jeśli nie była stosowana), w następnej kolejności na leki niestymulujące, inne niż atomoksetyna (guanfacyna, klonidyna).

	The flowchart illustrates the treatment levels for ADHD, categorized into three levels (I, II, III) based on the severity of symptoms and the response to initial treatments. I Poziom (Level I): Starts with 'ADHD – upośledzenie funkcjonowania'. It branches into 'łagodne' (mild) and 'Umiarkowane lub brak skuteczności wsparcia informacyjnego' (moderate or lack of effectiveness of informational support). 'łagodne' leads to 'Wsparcie informacyjne dla dzieci i młodzieży oraz rodziców/opiekunów'. 'Umiarkowane...' leads to 'Modyfikacje behawioralne i środowiskowe w szkole'. Both lead to 'Konceptualizacja problemu (czynniki nasilające zasoby i słabe strony pacjenta, rodziny, otoczenia społecznego)' and 'Współistnienie innych zaburzeń psychicznych lub utrzymujące się psychospołeczne czynniki ryzyka (np. problemy dotyczące funkcjonowania rodziny, problemy ze zdrowiem psychicznym rodziców)'. This leads to 'Rozważyć dodatkowe lub alternatywne interwencje (np. terapia indywidualna, rodzinna)'. If there is 'Ciężkie nasilenie, brak poprawy po 12 tyg. lub brak dostępu do leczenia psychologicznego, lub dziecko/adolescent, rodzice/opiekunowie go odmawiają', it leads to Level II. II Poziom (Level II): Starts with 'Diagnoza psychiatryczna ocena współchorobowości (ponowna konceptualizacja), przegląd zastosowanych metod leczenia i sposobów ich wdrażania'. This leads to 'Włączenie oddziaływań ukierunkowanych na zaburzenia współistniejące, psychologicznych, psychoterapeutycznych i farmakologicznych'. Simultaneously, 'Leczenie farmakologiczne lekiem psychostymulującym lub atomoksetyną (w określonych sytuacjach)' is initiated. If there is 'Brak skuteczności leczenia farmakologicznego w połączeniu z oddziaływaniami psychologicznymi lub leczenie farmakologiczne nie jest tolerowane', it leads to 'Zmiana na inny lek podstawowy, leki 2 rzutu (guanfacyna, klonidyna)'. If 'Kontynuacja farmakoterapii jak długo jest potrzebna z okresami wakacji lekowych celem oceny wskazań do dalszej farmakoterapii', it leads to Level III. III Poziom (Level III): Starts with 'ADHD z ryzykiem samobójstwa, współwystępowaniem innych zaburzeń psychicznych, które komplikują lub uniemożliwiają prowadzenie leczenia ambulatoryjnego'. This leads to 'Hospitalizacja w oddziale całodobowym z zastosowaniem intensywnego leczenia stacjonarnego'.
CADDRA 2020 (Kanada)	Leczenie ADHD u dzieci powinno łączyć interwencje psychospołeczne z farmakoterapią, co pozwala łagodzić objawy i poprawiać jakość życia. Terapia psychospołeczna jest preferowaną metodą u dzieci w wieku przedszkolnym oraz podczas kluczowych etapów rozwojowych, obejmując m.in. podejścia poznawczo-behawioralne, treningi rodziców i umiejętności społecznych. Farmakoterapia powinna być stosowana w sposób ukierunkowany na objawy powodujące upośledzenie funkcjonowania, po wcześniejszej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz uwzględnieniu indywidualnych i rodzinnych preferencji. Leczenie ADHD jest procesem przewlekłym, wymagającym regularnej oceny efektów, monitorowania współistniejących czynników i dostosowywania terapii, a jego przerwanie lub zmiana dawkowania możliwe są jedynie w określonych sytuacjach klinicznych lub organizacyjnych. Leczenie farmakologiczne pierwszej linii (dzieci i młodzież w wieku 6-17 lat): • długodziałające (XR, ER, SR) psychostymulanty (metylofenidat, amfetaminy); Leczenie farmakologiczne drugiej linii – stosowane u pacjentów, którzy źle tolerują leczenie I linii, występują u nich znaczne skutki uboczne lub występują przeciwwskazania do stosowania psychostymulantów: • atomoksetyna, guanfacyna XR, krótko-/ średniodziałające (IR) psychostymulanty; Leczenie farmakologiczne trzeciej linii – zwykle dotyczy przypadków opornych na leczenie: bupropion, klonidyna, imipramina i modafinil. Jedynie guanfacyna XR została zatwierdzona przez Health Canada do leczenia wspomagającego ADHD w skojarzeniu z lekami psychostymulującymi. Jednakże w praktyce klinicznej często stosuje się inne kombinacje (np. atomoksetynę razem ze środkami psychostymulującymi).
AADPA 2022 (Australia)	Wybór leków – dzieci i młodzież (w wieku od 5 do 17 lat) Metylofenidat, deksamfetamina lub lisdksamfetamina powinny być proponowane jako leki pierwszego rzutu w farmakologicznym leczeniu osób z ADHD, u których objawy powodują znaczące upośledzenie funkcjonowania****. Decyzja o rozpoczęciu terapii preparatem o krótkim lub długim^a czasie działania powinna być podejmowana przez lekarza, uwzględniając preferencje pacjenta z ADHD lub jego rodziny oraz analizę korzyści i ryzyka związanego z

	zastosowaniem każdego leku. Na przykład preparat o krótkim czasie działania może być preferowany, gdy wymagane jest ściśle monitorowanie stanu zdrowia, natomiast preparat o przedłużonym działaniu ze względu na wygodę stosowania lub istnienie przeciwwskazań medycznych^b. Ponadto, istotne jest rozważenie wszelkich potencjalnych implikacji kosztowych związanych z terapią. W przypadku, gdy dany lek stymulujący lub jego forma działania są nieskuteczne lub źle tolerowane, należy rozważyć zmianę na inny lek z tej grupy. Atomoksetyna, guanfacyna lub klonidyna powinny być oferowane dzieciom i młodzieży, jeśli występuje którakolwiek z poniższych sytuacji****: przeciwwskazania do stosowania leków pobudzających, nietolerancja metylofenidatu, deksamfetaminy lub lisdksamfetaminy, brak efektu terapeutycznego po zastosowaniu tych leków w odpowiednich dawkach, bądź też lekarz uznaje, że <u>dodanie jednego z tych leków może być korzystne jako uzupełnienie obecnego schematu leczenia</u>. Należy szczególnie uwzględnić konieczność rozważenia ryzyka i bezpieczeństwa terapii, zwłaszcza gdy leki mają być stosowane łącznie.
AADDPA - Australasian ADHD Professionals Association; CADDRA - Canadian ADHD Resource Alliance ^a Oceniono dowody naukowe dotyczące następujących stymulantów dostępnych w Australii: • krótko działające: metylofenidat o natychmiastowym uwalnianiu lub deksamfetamina, • długo działające: metylofenidat o zmodyfikowanym uwalnianiu lub lisdksamfetamina ^b Na przykład niektóre krótko działające stymulanty zawierają gluten i/lub laktozę; u osób z nietolerancją glutenu lub laktozy należy stosować preparaty długo działające wolne od tych substancji. ^c Siła zaleceń: **** silna rekomendacja dla opcji; *** warunkowe zalecenie dla opcji; ** zalecenie warunkowe dla opcji lub komparatora; * warunkowe odrzucenie wariantu.	

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Atomoksetyna	TAK	• Zalecana w wytycznych klinicznych (CBT 2023, NHS 2024, NPA 2019, CBH 2024, AADPA 2022) • Oba leki (guanfacyna i atomoksetyna) mogą prowadzić do poprawy podobnych parametrów klinicznych (uwaga, kontrola impulsów) przy różnych mechanizmach działania • Atomoksetyna jest refundowana w Polsce w leczeniu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette'a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 roku życia oraz u młodzieży	Wybór zasadny. Lek refundowany w leczeniu ADHD. Odpowiedź konsultant krajowej w kwestii potencjalnego komparatora nie jest jednoznaczna, ale treść opinii sugeruje, że prawdopodobnie byłaby to atomoksetyna.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury) w terapii dodanej do kompleksowego programu 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.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne*	-	Brak uwag
Interwencja	guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury) w terapii dodanej do kompleksowego programu leczenia ADHD w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Paxneury), stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym.	-	Uwzględnienie jako interwencji jedynie guanfacyny pod nazwą handlową Paxneury wyklucza badania, w których stosowano inne produkty lecznicze zawierające guanfacynę np. Intuniv. Wątpliwości budzi zapis dotyczący kompleksowego programu leczenia ADHD. Choć wnioskodawca wskazuje, że „zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne”, to nie zamieszczono jego precyzyjnego opisu.
Komparatory	Atomoksetyna	-	Prawidłowo dobrany.
Punkty końcowe	<u>Ocena skuteczności:</u> - zmiana wyniku skali ADHD Rating Scale-IV (ADHD-RS-IV); - zmiana wyniku skali Clinical Global Impression-Severity (CGI-S); - zmiana wyniku skali Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I); - zmiana wyniku skali Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent (WFIRS-P); - zmiana wyniku skali Brief Psychiatric Rating Scale for Children (BPRS-C); - zmiana wyniku skali Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> - zdarzenia niepożądane łącznie; - ciężkie zdarzenia niepożądane; - zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu; - zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu; - zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu;	-	W przypadku niektórych skal (CGI-I, CGI-S, BPRS-C, C-SSRS) wnioskodawca nie określił wartości „minimalnej klinicznie istotnej różnicy” (ang. minimal clinically important difference, MCID). Eksperti ankietowani przez Agencję wymieniali inne skale stosowane w ocenie skuteczności terapii ADHD w Polsce (szczegóły w załączonych opiniach ekspertów). Spośród punktów końcowych wskazanych przez wnioskodawcę wymienione jedynie skale CGI-I i CGI-S. Brak uwzględnienia oceny jakości życia.

	– zgony; – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; – poszczególne zdarzenia niepożądane; – elektrokardiogram i parametry życiowe; – zmiana wyniku skali Brief Psychiatric Rating Scale for Children (BPRS-C); – ocena ryzyka samobójstwa w skali Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).		
Typ badań	Skuteczność kliniczna: badania pierwotne, które zostały określone jako: prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną. Skuteczność praktyczna: badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w analizowanej populacji chorych. Włączono badania przeprowadzone w populacji od 200 chorych leczonych guanfacyną o przedłużonym uwalnianiu.	– poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; – badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków); – badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji; – badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych; – badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia; – badania przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników; – badania przeprowadzone w subpopulacji chorych z ADHD, np. z ADHD i współistniejącymi zaburzeniami ze spektrum autyzmu, zaburzeniami tikowymi, padaczką, zespołem Downa, zaburzeniami regulacji nastroju, wrodzonym przerostem nadnerczy; – badania przeprowadzone w populacji chorych z Japonii; – opracowania wtórne opublikowane przed 2017 rokiem; – badania efektywności praktycznej przeprowadzone w populacji mniejszej niż 200 chorych z analizowanej populacji leczonych guanfacyną o przedłużonym uwalnianiu	Brak uzasadnienia dla przyjęcia minimalnej liczebności populacji w badaniach skuteczności praktycznej na poziomie 200 chorych.
Inne kryteria	Język publikacji: angielski i polski	brak publikacji pełnotekstowej.	-
*w ramach strategii poszukiwania badań z uwagi na spodziewany brak dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych kryteria włączenia rozszerzono do populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), bez określenia wcześniejszego stosowania leków stymulujących.			

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- Badanie RCT - Hervas 2014 (Hervas 2014, Hervas 2015, Huss 2014, Huss 2015, Huss 2016a, Huss 2016b). 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;
- Dwa badania RCT: Wilens 2012 oraz 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;

- Dwa badania oceniające skuteczność praktyczną guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (Lachaine 2019, van Stralen 2021);
- Badanie RCT NCT04085172 (SPD503-401), w którym porównywano stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu z atomoksetyną i placebo ([badanie nieopublikowane](#));
- 8 opracowań wtórnych (Catala-Lopez 2017, Correll 2021, Cortese 2018, Farhat 2025, Joseph 2017, Li 2017, Luan 2017, Padilha 2018) oraz 3 raporty HTA (NICE 2018, CADTH 2014, SMC 2016).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Pubmed, Embase i Cochrane. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 18.03.2026 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli publikację Huss 2018 przedstawiającą wyniki dla fazy przedłużonej badania SPD503-316 (w przeglądzie wnioskodawcy uwzględniono publikacje Hervas 2014 i Huss 2016 prezentujące wyniki dla głównej fazy tego badania) oraz SPD503-315. Publikacja ta nie została włączona do przeglądu wnioskodawcy prawdopodobnie ze względu na niezgodność z kryterium włączenia dotyczącym metodyki badania, prezentuje ona bowiem wyniki wyłącznie dla grupy pacjentów stosującej GXR, bez uwzględnienia jakiegokolwiek grupy kontrolnej. Agencja uznała, iż pomimo niezgodności z ww. kryterium należy zamieścić wyniki pochodzące z tej publikacji, ponieważ zawierają wyniki z dłuższego okresu obserwacji, niż te uwzględnione w AKL wnioskodawcy (patrz rozdziały 4.2.1 i 4.2.2 niniejszej AWA).

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywan e interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Hervas 2014 (Huss 2016a, Hervas 2015, Huss 2016b, Huss 2014, Huss 2015) <u>Źródło finansowania:</u> Shire Development, LLC	• wielośrodkowe (58), • trzylatowe, • randomizowane, • podwójne zaślepienie, • hipoteza - superiority, • okres leczenia i obserwacji: 4 (u dzieci) lub 7 (u młodzieży) tygodni optymalizacja dawki, 6 tygodni faza podtrzymania dawki, 2 tygodnie faza zmniejszania dawki, 1 tydzień obserwacji • interwencje: – guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu (GXR): 1-7 mg/d, w zależności od masy ciała – atomoksetyna (ATX), 1,2-1,4 mg/kg/d lub 80/100 mg/d, w zależności od masy ciała, – placebo	GXR, N=115, ATX, N=112, PLA, N=111.	<u>Kryteria włączenia:</u> • dzieci i młodzież płci męskiej i żeńskiej; • wiek: 6–17 lat; • rozpoznanie ADHD o co najmniej umiarkowanym nasileniu, zdefiniowanym na podstawie wyjściowego wyniku w skali ADHD-RS-IV z sumą punktów 32 lub wyższą oraz minimalnym wynikiem w skali Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) wynoszącym 4; • odpowiednie do wieku funkcjonowanie intelektualne; • pomiary ciśnienia krwi mieszczące się w 95. percentylu dla wieku, płci i wzrostu; • ujemny wynik testu ciążowego z moczu podczas badania przesiewowego i spełnienie wymagań protokołu dotyczących antykoncepcji u dziewcząt w wieku rozrodczym; • przestrzeganie protokołu badania (za osoby przestrzegające protokołu badania uznawano osoby, które przyjmowały od 80% do 120% całkowitej dawki leków). <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> • aktualne, współistniejące rozpoznania psychiatryczne (z wyjątkiem zaburzeń opozycyjno-buntowniczych [ODD]); • poważne zaburzenia tikowe, w tym zespół Tourette'a.	<u>Pierwszorzędowy:</u> • zmiana od wartości początkowej do uzyskanej podczas wizyty 15. (tydzień 10 dla dzieci i tydzień 13 dla młodzieży) wyniku skali ADHD-RS-IV <u>Pozostałe:</u> • zmiana od wartości początkowej do uzyskanej podczas 15. wizyty wyniku skali CGI-S (zmienna binarna; chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa” zostali połączeni w jedną kategorię [„poprawa”], a pozostali chorzy w grupę „brak poprawy”) podczas wizyty 15.; • zmiana od wartości początkowej do uzyskanej podczas wizyty 15. domeny WFIRS-P „nauka i szkoła” oraz domeny „rodzina”, pozostałych domen oraz wyniku całkowitego WFIRS-P (Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent); • zmiana wyniku skali Brief Psychiatric Rating Scale for Children (BPRS-C); • zmiana wyniku skali Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS); • bezpieczeństwo, w tym zdarzenia niepożądane.

Wilens 2012 (Wilens 2017, Cutler 2014, Findling 2014, Wilens 2010, Wilens 2016) <u>Źródło finansowania:</u> Shire Development Inc.	- wieloośrodkowe (59), - trzyramienne, - randomizowane, - podwójne zaślepienie, - hipoteza – brak informacji, - okres leczenia i obserwacji: 5 tyg. - optymalizacja dawki, 3 tyg. - faza podtrzymania dawki, 1 tydz. - faza zmniejszania dawki; - interwencje: guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu po przebudzeniu i placebo przed snem w skojarzeniu z lekiem psychostymulującym (GXR_{AM}+PS); placebo po przebudzeniu i GXR przed snem w skojarzeniu z PS (GXR_{PM}+PS); placebo po przebudzeniu i przed snem w skojarzeniu z PS (PLC+PS)	GXR_{AM}+PS, N=150 GXR_{PM}+PS, N=152 PLC+PS, N=150	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek od 6 do 17 lat; - ADHD, podtyp z przewagą zaburzeń uwagi, nadpobudliwości/impulsywności lub postaci mieszanej, zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR, wyd. 4. ADHD oceniano przy użyciu wywiadu diagnostycznego Kiddie-Schedule for Affective Disorders — Present and Lifetime (K-SADS-PL) oraz skali ADHD Rating Scale IV (ADHD-RS-IV). - suboptimalna odpowiedź na leczenie doustnym preparatem o przedłużonym uwalnianiu zawierającym metylofenidat lub amfetaminę, zdefiniowaną następująco: co najmniej 4 tyg. leczenia stabilną dawką psychostymulantu o przedłużonym uwalnianiu, z pewną poprawą, ale utrzymującymi się łagodnymi do umiarkowanych objawami ADHD; łączny wynik ADHD-RS-IV ≥ 24 oraz wynik w skali CGI-S wskazujący co najmniej na łagodne nasilenie zaburzeń (≥ 3); a także ocena badacza wskazująca na niewystarczającą odpowiedź na aktualne leczenie psychostymulantem; - Na początku badania dopuszczone były następujące doustne psychostymulanty o przedłużonym działaniu: mieszane sole amfetaminy, dimesylan lisdeksamfetaminy - wyłącznie dla pacjentów w wieku od 6 do 12 lat, chlorowoderek metylofenidatu lub ich odpowiedniki generyczne zatwierdzone przez FDA. W trakcie rekrutacji kryteria włączenia rozszerzono o trzy dodatkowe psychostymulanty: chlorowoderek deksetymetylofenidatu, metylofenidat o przedłużonym uwalnianiu - wyłącznie dla pacjentów w wieku 6–12 lat, oraz metylofenidat - wyłącznie dla pacjentów w wieku 6–15 lat, lub ich odpowiedniki generyczne zatwierdzone przez FDA. Uczestnicy musieli przyjmować stabilną dawkę jednego z tych leków raz dziennie przez co najmniej 4 tyg. przed udziałem w badaniu.	<u>Pierwszorzędowy:</u> - Ocena w skali ADHD-RS-IV, <u>Drugorzędowy:</u> - Ocena w skali ogólnej ciężkości choroby CGI (CGI-S); - Ocena w skali poprawy CGI-I. - Ocena bezpieczeństwa (analiza zdarzeń niepożądanych, parametrów życiowych, wyników badań fizykalnych, badań laboratoryjnych oraz elektrokardiogramów).
--	---	--	--	---

van Stralen 2020 (van Stralen 2015) <u>Źródło finansowania:</u> Shire Canada Inc	• jednoośrodkowe, • dwuramienne, • randomizowane, • podwójne zaślepienie, • układ naprzemienny (cross-over), • hipoteza – brak informacji, • okres leczenia i obserwacji: 4 tyg. - optymalizacja dawki, 8 tyg. - faza podtrzymania dawki, 3 tyg. – faza washout; następnie powtórzenie 3 faz, co łącznie daje 30 tyg. • interwencje: guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu, a następnie placebo lub placebo, a następnie guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu. Pacjenci kontynuowali terapię lekami psychostymulującym i (brak szczegółowych danych).	GXR-PLC+PS, N=19 PLC-GXR+PS, N=20	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek od 6 do 12 lat, • ADHD, podtyp z przewagą zaburzeń uwagi, nadpobudliwości/impulsywności lub postaci mieszanej, zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR; wyd. 4. Rozpoznanie w oparciu o ocenę kliniczną oraz skalę ADHD-RS-IV; • Pacjenci byli leczeni stabilnym schematem terapii stymulantami (metylfenidat lub amfetamina) i wykazywali suboptymalne funkcjonowanie wykonawcze (wynik T ≥ 65 w skali BRIEF-P); • Uczestnicy musieli otrzymywać stabilną dawkę leku stymulującego przez co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania, a optymalizacja leczenia była potwierdzana przez badacza.	<u>Pierwszorzędowy:</u> • Ocena za pomocą kwestionariusza BRIEF-P, <u>Drugorzędowy:</u> • Ocena za pomocą kwestionariuszy ADHD-RS-IV, • Ocena w skali ogólnej ciężkości choroby CGI (CGI-S); • Ocena w skali poprawy CGI-I. • Ocena bezpieczeństwa w oparciu o zgłaszane zdarzenia niepożądane, pomiary parametrów życiowych, badaniach fizykalnych (masa ciała i wzrost) oraz Skali Oceny Nasilenia Myśli i Zachowań Samobójczych Columbia (C-SSRS)
NCT04085172 (SPD503-401) badanie nieopublikowane <u>Źródło finansowania:</u> Shire	• faza IV • wieloośrodkowe • złożone z 2 badań: Część A: - RCT - podwójnie zaślepienie - grupy równoległe Część B: - otwarte - jednoramienne	Część A: GXR, N=96 ATX N=96 PLC, N=96 Część B: GXR→GXR, N=29 ATX→GXR N=32 PLC→GXR, N=65	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> Część A badania: • wiek od 6 do 17 lat (włącznie) • spełnione kryteria Diagnostycznego i Statystycznego Podręcznika Zaburzeń Psychiczych, wydanie piąte (DSM-5), dla podstawowego rozpoznania ADHD, na podstawie szczegółowej oceny psychiatrycznej przeprowadzonej przy użyciu narzędzia Kiddie Schedule for Affective Disorders – Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) przez przeszkolonego psychiatrę dzieci i młodzieży podczas badania przesiewowego (Wizyta 1A); • pacjenci, u których wcześniejsze leczenie stymulantami jest niewskazane, nietolerowane lub okazało się nieskuteczne, zgodnie z oceną kliniczną badacza oraz analizą Kwestionariusza dotyczącego wcześniejszego stosowania leków stymulujących (PSMQ) • wynik całkowity ADHD-RS-5 większy lub równy ($\geq$) 28 w punkcie wyjściowym (Wizyta 2A). • wynik CGI-S ≥ 4 w punkcie wyjściowym (Wizyta 2A).	<u>Pierwszorzędowy:</u> • Zmiana względem wartości wyjściowej w czasie reakcji (Reaction Time, RTI) w baterii testów Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) w tygodniu 18 i 49 <u>Drugorzędowy:</u> • Zmiana względem wartości wyjściowej w zadaniu Szybkie przetwarzanie informacji wzrokowych (Rapid Visual Information Processing - RVP) w CANTAB w tygodniu 18 i 49 • Zmiana względem wartości wyjściowej w zadaniu Przestrzenna pamięć robocza (Spatial Working Memory - SWM) w CANTAB w tygodniu 18 i 49 • Zmiana względem wartości wyjściowej w zadaniu Stop Signal Task (SST) w CANTAB w tygodniu 18 i 49 • Zmiana względem wartości wyjściowej w zadaniu Delayed Matching to Sample (DMS) w CANTAB w tygodniu 18 i 49 • Dojrzewanie płciowe oceniane za pomocą skali Tannera w tygodniu 18 i 49 • Zmiana względem wartości wyjściowej w masie ciała,

			- ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej i stojącej poniżej 95. percentyla dla wieku, płci i wzrostu zarówno podczas badania przesiewowego (Wizyta 1A), jak i w punkcie wyjściowym (Wizyta 2A). - Uczestnik funkcjonuje intelektualnie na poziomie odpowiednim do wieku, zgodnie z oceną badacza. Część B badania: - ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej (na plecach) oraz stojącej poniżej 95. percentyla dla wieku, płci i wzrostu.	wzrost i BMI w tygodniu 18 i 49 - Parametry życiowe, EKG - Działania niepożądane związane z leczeniem (TEAE) - Objawy psychiatryczne oceniane za pomocą skali Brief Psychiatric Rating Scale for Children (BPRS-C) - Liczba uczestników z myślami samobójczymi (SI) lub zachowaniami samobójczymi ocenianymi za pomocą skali Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) - Działania niepożądane oceniane za pomocą skali Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) Side Effect Rating Scale - Efekty sedatywne oceniane za pomocą Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) - Objawy oceniane za pomocą skali ADHD-Rating Scale-5 (ADHD-RS-5) - Nasilenie choroby psychicznej oceniane za pomocą Clinical Global Impression–Improvement (CGI-I) - Profil zdrowia i choroby dziecka – wersja dla rodziców (Child Health and Illness Profile – Child Edition: Parent Report Form, CHIP-CE:PRF) - Problemy behawioralne, społeczne i szkolne oceniane za pomocą Conners 3 Parent Short Form (C3PS)
Huss 2018 (NCT01500694 / SPD503-318) <u>Źródło finansowania:</u> Shire Development LLC	- faza 3, - wieloośrodkowe (60), - otwarte, - jednoramienne - przedłużenie dwóch badań obejmujące uczestników biorących udział w badaniach fazy 3 SPD503-316 (Hervas 2014, włączone do niniejszej analizy) oraz SPD503-315 (Newcorn 2016, badanie nie włączone do analizy ze względu na niezgodny komparator – placebo) - okres obserwacji: 104 tyg. (do 7 tyg. - optymalizacja dawki, 95 tyg. - faza podtrzymania, 2 tyg. – faza zmniejszania dawki; - interwencje: GXR	GXR, N=214	<u>Kryteria włączenia:</u> Uczestnicy badania SPD503-316: - ukończenie fazy oceny podwójnie ślepej próby - odbycie wizyty końcowej - zakończenie 2-tygodniowego okresu stopniowego zmniejszania dawki - uczestnictwo w wizycie kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa Uczestnicy badania SPD503-315: - spełnienie kryteriów odpowiedzi wymagane do wejścia w podwójnie zaślepioną fazę odstawienia leku; - ukończenie ww. fazy badania lub wcześniejsze wycofanie się z niej; - zakończenie 2-tygodniowego okresu stopniowego zmniejszania dawki; - uczestnictwo w wizycie kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa	<u>Pierwszorzędowe:</u> - zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (TEAEs), parametry życiowe, parametry EKG oraz wzrost. - Myśli i zachowania samobójcze za pomocą skali Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). <u>Drugorzędowe:</u> - ocena nasilenia objawów ADHD w okresie 2 lat leczenia GXR na podstawie całkowitego wyniku w skali ADHD-RS-IV oraz wyników w podskalach Nadpobudliwości/Impulsywności i Nieuwagi (ocena przeprowadzona na początku badania oraz podczas wizyt 3–19) - ocena w skali CGI-S (ocena przeprowadzona na początku badania oraz podczas wizyt 3–19)

Charakterystykę badań oceniających skuteczność praktyczną GXR zamieszczono w tabelach 37, 38 i 39 w AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena jakości badań RCT

Jakość badania klinicznego Hervas 2014 zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2) oraz skalą Jadad (nie zamieszczono w niniejszej AWA). Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane oraz ocenę jakości badania wg skali Jadad przedstawiono odpowiednio na Ryc. 4. i w Tab. 8. w AKL wnioskodawcy.

W ocenie za pomocą narzędzia RoB2 w domenie „odchylenie od zaplanowanych interwencji” zidentyfikowano pewne zastrzeżenia wynikające z braku opisu metod zaślepienia. W pozostałych domenach uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego. Pewne zastrzeżenia w zakresie ogólnego błędu wynikały z braku opisu metod zaślepienia w badaniu Hervas 2014.

Wnioskodawca nie przeprowadził oceny jakości badania włączonego do AKL **Huss 2016** oraz badań dołączonych do AKL w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych: **Wilens 2012** oraz **van Stralen 2020**. Nie poddawano również jakiegokolwiek ocenie badania NCT04085172, jednak można to uzasadnić faktem braku jego opublikowania (wyniki dostępne jedynie w rejestrach badań klinicznych).

W przypadku badania włączonego przez Agencję – Huss 2018 odstąpiono od jego oceny w skali NICE, na rzecz opisu jego ograniczeń.

Ocena jakości badań obserwacyjnych

Badanie jednoramienne **van Stralen 2021** zostało ocenione na 7 pkt. wg skali NICE z powodu retrospektywnego charakteru badania oraz braku jednoznacznej informacji czy rekrutacja odbywała się kolejno.

Badanie z grupą kontrolną **Lachaine 2019** zostało ocenione na 6 pkt. w skali Newcastle-Ottawa Scale. W badaniu nie oceniono efektów zdrowotnych terapii, a zatem niemożliwa była także ocena czy efekty zdrowotne występowały na początku badania.

Szczegółową ocenę badań zamieszczono w Tabeli 38. i 39. w AKL wnioskodawcy.

Ocena jakości przeglądów systematycznych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2.

Jakość opracowania *Catala-Lopez 2017* oceniono na wysoką, natomiast opracowania *Cortese 2018* – na umiarkowaną (z uwagi na brak przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędu publikacji). Dla obu opracowań zidentyfikowano ponadto błędy w zakresie domen niekrytycznych m.in. brak wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych.

Jakość pozostałych 9 opracowań wtórnych została oceniona jako krytycznie niska z powodu braku uwzględnienia ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu (9 opracowań), brak przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędu publikacji (8 opracowań), brak przedstawienia listy wykluczonych badań i uzasadnienia wykluczenia (7 opracowań), brak stosowania odpowiedniej techniki oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu (6 opracowań), brak wyraźnego stwierdzenia, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu (4 opracowania) i brak korzystania z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury (1 opracowanie). Zidentyfikowano ponadto błędy w zakresie domen niekrytycznych m.in. brak wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych, brak przedstawienia źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu/metaanalizy.

Szczegółową ocenę badań zamieszczono w Tabeli 5. w AKL wnioskodawcy.

Agencja zweryfikowała ocenę przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdziła rozbieżności.

Ograniczenia włączonych badań:

Hervas 2014

- brak szczegółowych danych na temat nefarmakologicznych interwencji stosowanych u pacjentów włączonych do badania. Jednoczesna terapia behawioralna była dozwolona pod warunkiem, że była stosowana co najmniej przez 1 miesiąc przed wizytą wyjściową i pozostawała niezmienną przez cały okres badania. Jednak brak jest informacji o jakimś odsetku pacjentów i jak długo była stosowana, jest to istotne w świetle zapisu proponowanego wskazania refundacyjnego mówiącego, że guanfacyna będzie stosowana „w terapii dodanej do kompleksowego programu leczenia ADHD;

- ramię atomoksetyny zostało dołączone, aby zapewnić dane referencyjne w porównaniu z placebo. W ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono badanie Huss 2016, które stanowiło przedłużoną obserwację chorych biorących udział w badaniu Hervas 2014;
- jednym z kryteriów wykluczenia było aktualne, współistniejące rozpoznania psychiatryczne (z wyjątkiem zaburzeń opozycyjno-buntowniczych [ODD]); należy tu podkreślić, że zjawisko współwystępowania ADHD oraz zaburzeń psychiatrycznych jest częste i opisane w literaturze (Njardvik 2025), dlatego wykluczenie pacjentów ze współistniejącym rozpoznaniem psychiatrycznym może nie odzwierciedlać populacji rzeczywistej.

Huss 2016

- analizy nie były pierwotnie zaplanowane pod kątem bezpośredniego porównania między grupami otrzymującymi leki (badanie miało na celu wykrycie różnic między grupami otrzymującymi leki a grupą placebo na podstawie skali ADHD-RS-IV); analizy te zostały jednak z góry określone w pierwotnych protokołach badania w oddzielnym planie analizy statystycznej przed zamknięciem bazy danych. Kategoryzacja uczestników jako wcześniej leczonych MPH lub nieleczonych stymulantami opierała się na odpowiedziach udzielonych w kwestionariuszu dotyczącym wcześniejszego stosowania leków stymulujących. Po zakończeniu analiz wykluczono niewielką podgrupę uczestników nieleczonych MPH z grupy wcześniej stosującej stymulanty, co nieznacznie zmniejszyło wielkość próby. Jednak analiza wrażliwości całej grupy wcześniej stosującej stymulanty wykazała, że wykluczenie to nie wpłynęło na ogólne wyniki. Z badania wykluczono również dzieci i młodzież, które były wcześniej leczone lekami innymi niż stymulanty, ponieważ liczba takich uczestników w obecnych badaniach była zbyt mała, aby umożliwić przeprowadzenie takich analiz.
- ograniczenia związane z udokumentowaniem poprzedniego leczenia. W kwestionariuszu dotyczącym wcześniej stosowanych leków stymulujących przyczyny zaprzestania przyjmowania leków nie wykluczały się wzajemnie, ponieważ uczestnicy mogli podać więcej niż jedną przyczynę. W przypadku uczestników, którzy wskazali na brak skuteczności leczenia, nie odnotowano żadnych parametrów klinicznych wskazujących na stopień niewystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, ani liczby badań klinicznych, ani czasu trwania wcześniejszych terapii. Brak informacji na temat tego, czy dawkowanie lub dostosowywanie dawki w ramach poprzedniego leczenia MPH było odpowiednie, a zatem podczas randomizacji nie było możliwe przeprowadzenie stratyfikacji pod kątem potencjalnych różnic w dawkowaniu.
- Co prawda dawki zarówno GXR, jak i ATX zostały zoptymalizowane w ramach badania RCT w oparciu o odpowiednie informacje dotyczące przepisywania leku / ChPL dla każdego z tych produktów, to zalecana klinicznie dawka ATX (1,2 mg/kg) jest nieco wyższa niż średnia dawka na koniec leczenia wynosząca 1,0 mg/kg w niniejszym badaniu, co może wynikać z zdarzeń niepożądanych lub innych czynników, które mogły ograniczyć możliwość szybkiego dostosowania dawki ATX do optymalnej. Ostatecznie 6-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego w badaniu RCT dał uczestnikom wystarczająco dużo czasu na osiągnięcie pełnej potencjalnej odpowiedzi przy zoptymalizowanej dawce obu leków.
- w badaniu stwierdzono większą reakcję na placebo w grupie osób, które wcześniej nie przyjmowały leków stymulujących, w porównaniu z grupą wcześniej stosującą MPH – różnica ta była większa pod względem liczbowym, ale nie osiągnęła istotności statystycznej. Wynik ten potwierdza ustalenia innych badań sugerujące, że wcześniejsze stosowanie MPH może wpływać na reakcję na placebo. W przyszłych badaniach należy zatem skupić się w szczególności na ustaleniu, czy wcześniejsze stosowanie MPH wpływa na wyniki kolejnej terapii farmakologicznej.
- stosowanie co najmniej jednego leku stymulującego raportowano u 48,4% pacjentów, pozostałe 51,6% pacjentów sklasyfikowano jako uprzednio nieleczeni lekami stymulującymi („stimulant-naïve”).

Huss 2018

- choć przeprowadzenie 2-letniego badania z grupą placebo byłoby nieetyczne, brak placebo stanowi istotne ograniczenie badania SPD503-318, co utrudnia interpretację w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności;
- otwarty charakter badania, który wiąże się z większym ryzykiem błędu systematycznego niż w przypadku badania randomizowanego i zaślepionego;
- zastosowanie metody imputacji danych LOCF (ang. Last Observation Carried Forward, ekstrapolacja ostatniej obserwacji), która jest uznawana za problematyczną ze względu na założenie, że odpowiedzi pozostają stabilne od momentu zaprzestania stosowania leku, co potencjalnie prowadzi do przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego wskaźnika odpowiedzi. LOCF zakłada również, że

prawdopodobieństwo zaprzestania stosowania leku nie jest związane z działaniami niepożądanymi ani zmianą objawów. Jednak, jak opisano powyżej, niniejsze badanie charakteryzowało się stosunkowo wysokim wskaźnikiem ukończenia oraz niskim odsetkiem przerw w badaniu z powodu braku skuteczności lub zdarzeń niepożądanych związanych z badaniem (TEAE). Ponadto utrzymanie skuteczności GXR wykazano wcześniej w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym odstawienia leku (NCT01081145, Newcorn 2016). Ponadto wydaje się, że objawy kliniczne ulegały poprawie w trakcie trwania badania w stopniu podobnym do tego obserwowanego w poprzednich badaniach długoterminowych, przy czym średni wynik całkowity w skali ADHD-RS-IV podczas końcowej oceny wyniósł 16,8;

- uczestnicy badania zostali zakwalifikowani zgodnie z różnymi kryteriami włączenia i wyłączenia, co mogło spowodować, że badana populacja nie odzwierciedlała w pełni rzeczywistej praktyki klinicznej. Chociaż w badaniu tym mogli uczestniczyć pacjenci z wysokim poziomem objawów współwystępujących, wykluczono dzieci i młodzież z zaburzeniami współwystępującymi innymi niż ODD (zaburzenia opozycyjno-buntownicze). Podgrupa uczestników z ODD była zbyt mała (mniej niż 10% całej populacji badanej), aby umożliwić rzetelną analizę podgrupową GXR u osób z ADHD i ODD. Należy tu podkreślić, że zjawisko współwystępowania ADHD oraz zaburzeń psychiatrycznych jest częste i opisane w literaturze (Njardvik 2025)

Wilens 2012

- stosunkowo krótki czas trwania badania (9 tyg.) ogranicza wnioskowanie, jakie można sformułować w odniesieniu do bezpieczeństwa i skuteczności długoterminowej terapii wspomagającej;
- badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania podawania GXR rano i wieczorem, co mogłoby mieć znaczenie kliniczne;
- uczestnicy nie byli oceniani przed rozpoczęciem stosowania psychostymulantów, dlatego nieznana jest odpowiedź przypisywana wyłącznie tym lekom. Jednak, aby zostać włączonym do badania, uczestnicy musieli wykazywać pewną poprawę objawów ADHD (według oceny badacza) w odpowiedzi na monoterapię psychostymulantem;
- projekt badania nie uwzględniał optymalizacji dawkowania psychostymulantów w trakcie jego trwania;
- przed rozpoczęciem badania nie oceniano przestrzegania zaleceń dotyczących stosowania psychostymulantów, choć w trakcie badania wskaźniki adherence (przestrzegania zaleceń) były wysokie;
- kryteria włączenia i wyłączenia doprowadziły do wyselekcjonowania grupy uczestników dokładnie przebadanych pod względem medycznym i psychiatrycznym, która może nie być reprezentatywna dla ogólnej populacji klinicznej.

van Stralen 2020

- w celu zminimalizowania ograniczenia wynikającego z projektu typu crossover, uwzględniono okres wypłukania (washout) trwający 3 tygodnie;
- ocena czy pacjent osiągnął optymalne leczenie farmakologiczne, została pozostawiona ocenie klinicznej badacza, opartej na badaniu klinicznym;
- zaobserwowano stosunkowo duży efekt placebo, co często obserwuje się w badaniach nad ADHD. Może to być częściowo spowodowane faktem, że nie ustalono poziomu przestrzegania leczenia psychostymulantami przed rozpoczęciem badania. Biorąc pod uwagę częstotliwość wizyt w ramach badania, prawdopodobne jest, że przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania psychostymulantów poprawiło się w trakcie badania. Częste wizyty oraz kontakt z lekarzem prawdopodobnie również przyczyniły się do efektu placebo. Pomimo starań, aby badanie było jak najbardziej zbliżone do warunków klinicznych, konieczne było określenie kryteriów włączenia i wyłączenia ze względów bezpieczeństwa i oceny skuteczności, co może ograniczać możliwość uogólnienia wyników badania.

NCT04085172

Badanie nieopublikowane, stanowiące dodatkowy dowód naukowy.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- brak badań porównujących bezpośrednio guanfacynę z atomoksetyną przeprowadzonych w specyficznie zdefiniowanej populacji chorych, a więc u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne;
- z uwagi na brak zgodności populacji chorych włączonych do badania Hervas 2014 z populacją wnioskowaną w zakresie wcześniej stosowanego leczenia, w analizie dodatkowo przedstawiono wyniki badania Hervas 2016 w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem na podstawie publikacji Huss 2016 (Huss 2016). Ograniczenie populacji wnioskowanej uwzględniające wcześniej stosowane leczenie jest spójne z wytycznymi klinicznymi (APD Paxneury) oraz ze wskazaniem rejestracyjnym guanfacyny (ChPL Paxneury);
- w badaniu Hervas 2014 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. Ograniczeniem badania jest brak zaprojektowania w celu zapewnienia bezpośredniego porównania między guanfacyną a atomoksetyną. Z uwagi na brak przedstawienia wyników dla średnich zmian niektórych parametrów od wartości początkowych w poszczególnych analizowanych w badaniu grupach, a jedynie zmian dla guanfacyny i atomoksetyny w porównaniu z placebo, w celu porównania pośredniego guanfacyny i atomoksetyny wykorzystano metodę Buchera lub niezaplanowane w badaniu porównanie eksploracyjne;
- jakość włączonych do analizy opracowań wtórnych oceniono na wysoką do krytycznie niskiej w skali AMSTAR 2. Jakość 9 spośród uwzględnionych w analizie opracowań wtórnych została oceniona jako krytycznie niska z powodu braku uwzględnienia ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu (9 opracowań), brak przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędów publikacji (8 opracowań), brak przedstawienia listy wykluczonych badań i uzasadnienia wykluczenia (7 opracowań), brak stosowania odpowiedniej techniki oceny ryzyka błędów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu (6 opracowań), brak wyraźnego stwierdzenia, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu (4 opracowania) i brak korzystania z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury (1 opracowanie). Zidentyfikowano ponadto błędy w zakresie domen niekrytycznych m.in. brak wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych, brak przedstawienia źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu/metaanalizy. Jakość opracowania Catala-Lopez 2017 oceniono na wysoką, natomiast opracowania Cortese 2018 – na umiarkowaną (z uwagi na brak przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędów publikacji). Dla obu opracowań zidentyfikowano ponadto błędy w zakresie domen niekrytycznych m.in. brak wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych;
- w przypadku analizy efektywności praktycznej, odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniające stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, przeprowadzone w populacji od 200 chorych. Celem jednego z tych badań (Lachaine 2019) była jednak tylko ocena schematów leczenia, wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej i kosztów opieki zdrowotnej związanych ze stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych (AAP) lub guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR) po terapii lekami stymulującymi ADHD. W badaniu tym nie przedstawiono wyników skuteczności, a jedynie bezpieczeństwa (w zakresie przerwania leczenia guanfacyną). Badanie van Stralen 2021 było jednoramienne, a zatem zostało ocenione w skali NICE, natomiast badanie Lachaine 2019 posiadało grupę kontrolną, więc oceniono je przy pomocy skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Badanie van Stralen 2021 zostało ocenione na 7 pkt. wg skali NICE z powodu retrospektywnego charakteru badania oraz braku jednoznacznej informacji czy rekrutacja odbywała się kolejno. Badanie Lachaine 2019 zostało ocenione na 6 pkt. w skali Newcastle-Ottawa Scale. W badaniu nie oceniono efektów zdrowotnych terapii, a zatem niemożliwa była także ocena czy efekty zdrowotne występowały na początku badania;
- w ramach przeglądu nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w porównaniu z atomoksetyną. Z uwagi na brak odnalezienia takich badań, 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. Wyniki badań 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 przedstawiono jako dodatkowe dowody naukowe.

Agencja podkreśla istotność wyżej wymienionych ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę.

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez Agencję:

- we włączonych badaniach nie oceniano jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL);
- we włączonych badaniach stosowano lek oryginalny zawierający guanfacynę – Intuniv, a nie lek oceniany; wnioskodawca nie przedstawił dowodów na biorównoważność leków Paxneurys i Intuniv, ale na stronie <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxneurys> zamieszczono informację, iż są one biorównoważne;
- we włączonych badaniach wykorzystano skale oceny skuteczności terapii stosowanych w ADHD (wykorzystane jako punkty końcowe) odmienne od skal rutynowo wykorzystywanych w polskiej praktyce klinicznej, co potwierdzają opinie ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych. Jedynie skale CGI-I i CGI-S zostały wymienione przez polskich ekspertów;
- w przypadku niektórych skal (CGI-I, CGI-S, BPRS-C, C-SSRS) nie określono wartości „minimalnej klinicznie istotnej różnicy” (ang. minimal clinically important difference, MCID). Brak tych wartości może utrudnić rzetelną ocenę skuteczności interwencji wnioskowanej i komparatora. Ekspert ankietowany przez Agencję odniósł się jedynie do skali dla skali CGI-I gdzie wskazał MCID 1-2, czyli „bardzo duża poprawa” lub „duża poprawa”; alternatywnie obniżenie CGI-S o co najmniej 1 stopień;
- brak przeprowadzenia przez wnioskodawcę oceny jakości badania Huss 2016 oraz badań dołączonych do AKL w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych: Wilens 2012 oraz van Stralen 2020
- brak zamieszczenia przez wnioskodawcę charakterystyki oraz wyników dot. skuteczności w postaci tabelarycznej dla badań Wilens 2012 oraz van Stralen 2020.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

4.2.1.1. GXR w monoterapii

Badanie RCT Hervas 2014

Skuteczność guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (Hervas 2014). Celem badania Hervas 2014 była optymalizacja dawki oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR) w porównaniu z placebo u dzieci i młodzieży z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Ramię atomoksetyny (ATX) zostało dołączone, aby zapewnić dane referencyjne w porównaniu z placebo.

Z uwagi na brak przedstawienia wyników dla średnich zmian niektórych parametrów od wartości początkowych w poszczególnych analizowanych w badaniu grupach, a jedynie zmian dla guanfacyny i atomoksetyny w porównaniu z placebo, w celu porównania pośredniego guanfacyny i atomoksetyny wykorzystano metodę Buchera. Pozostałe porównania pośrednie mają charakter porównań eksploracyjnych, niezgodnych z oryginalnym planem statystycznym i celem badania Hervas 2014.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- zmiana wyniku skali ADHD Rating Scale-IV (ADHD-RS-IV);
- zmiana wyniku skali Clinical Global Impression-Severity (CGI-S);
- zmiana wyniku skali Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent (WFIRS-P).

Skuteczność stosowania guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną w badaniu Hervas 2014 oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności raportowane w badaniu Hervas 2014 (Hervas 2014). Wyniki uzupełniono o dane z publikacji Huss 2016 (Huss 2016). Dodatkowo przedstawiono wyniki w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem na podstawie publikacji Huss 2016 (Huss 2016).

• **Skala ADHD-RS-IV**

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).

Odsetki chorych z ≥50% i ≥30% redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawą w skali CGI-S (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 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).

W subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem odsetki chorych z ≥50% i ≥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_{10/13tyg.}=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_{10/13tyg.}=6 [95%CI: 3; 106]).

Tabela 7. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014: GXR vs ATX.

Punkt końcowy	Parametr	GXR (N=114)	N	ATX (N=112)	N
Skala ADHD-RS-IV – populacja całkowita					
Wynik całkowity, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	-23,9 (12,41)	114	-18,6 (11,91)	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	-5,1 [-8,15; -2,05], p<0,05 (wynik porównania pośredniego) -5,30 [-8,47; -2,13], p=0,001 (obliczenia wnioskodawcy na podstawie podanych średnich zmian i SD)			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-8,9 [-11,9; -5,8], p<0,001			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-3,8 [-6,8; -0,7], p=0,017			
Domena „nadpobudliwość/impulsywność”, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	-2,8 [-5,06; -0,54], p<0,05 (wynik porównania pośredniego)			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-4,8 [-6,4; -3,2], p<0,001			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-2,0 [-3,6; -0,4], p=0,014			
Domena „nieuwaga”, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	-2,5 [-4,83; -0,17], p<0,05 (wynik porównania pośredniego)			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-4,1 [-5,8; -2,5], p<0,001			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-1,6 [-3,3; -0,0], p=0,053			
≥50% redukcja od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawa w skali CGI-S*,**	n (%)	60 (54)	112	47 (42)	112
	OR [95%CI]	1,60 [0,94; 2,71], p=ns			
	RD [95%CI]	0,12 [-0,01; 0,25], p=ns			
	NNT [95%CI]	na			
≥30% redukcja od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawa w skali CGI-S*,**	n (%)	72 (64)	112	62 (55)	112
	OR [95%CI]	1,45 [0,85; 2,48], p=ns			
	RD [95%CI]	0,09 [-0,04; 0,22], p=ns			
	NNT [95%CI]	na			
Skala ADHD-RS-IV - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem					
Wynik całkowity, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	46	Bd	48
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	-8,0 [-13,08; -2,92], p<0,05 (wynik porównania pośredniego)			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-9,8 [-14,6; -5,1], p<0,001			

	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-1,8 [-6,5; -2,9], p=ns			
≥50% redukcja od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV	n (%)	24 (53)	45	15 (31)	48
	OR [95%CI]	2,51 [1,08; 5,86], p=0,03			
	RD [95%CI]	0,22 [0,02; 0,42], p=0,03			
	NNT [95%CI]	5 [3; 41]			
≥30% redukcja od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV	n (%)	35 (78)	45	28 (58)	48
	OR [95%CI]	2,50 [1,01; 6,19], p=0,05			
	RD [95%CI]	0,19 [0,01; 0,38], p=0,04			
	NNT [95%CI]	6 [3; 106]			

* chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa” zostali połączeni w jedną kategorię „poprawa”; ** na podstawie publikacji Huss 2016; ^ liczby chorych obliczone na podstawie podanych odsetków.

Różnice istotne statystycznie dot. porównania GXR vs ATX **wyboldowano**.

Wartości MCID:

- CDA-AMC 2026: w obrębie grupy: zmiana 25-30% vs początek; pomiędzy grupami: 5,2 – 7,7 pkt (w zależności od początkowej wyjściowej wartości wyniku w skali ADHD-RS-IV; szczegółu w Zhang 2005).
- AKL wnioskodawcy (Zhang 2005): w obrębie grupy: 10,2 pkt (lub redukcja 27% vs początek); pomiędzy grupami: 6,6 pkt (lub redukcja 19% vs początek)

ADHD-RS-IV - skala ADHD Rating Scale-IV to standardowe narzędzie diagnostyczne stosowane do oceny nasilenia objawów zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży. Skala została opracowana w oparciu o kryteria diagnostyczne DSM-IV i składa się z 18 pozycji oceniających objawy nieuwagi (9 pozycji) oraz nadpobudliwości-impulsywności (9 pozycji) (ADHD-RS-IV).

Skala ADHD-RS-IV jest wypełniana przez rodziców lub nauczycieli, którzy oceniają częstotliwość występowania poszczególnych objawów u dziecka w skali od 0 (nigdy lub rzadko) do 3 (bardzo często). Narzędzie to umożliwia nie tylko diagnozę ADHD, ale również monitorowanie efektów leczenia oraz ocenę nasilenia objawów w różnych środowiskach – domowym i szkolnym (ADHD-RS-IV).

Zakres wniosków skali ADHD-RS-IV to 0-54, przy czym większy wynik odzwierciedla gorszy stan zdrowia.

• Skala CGI-S

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_{10/13tyg.}=5 [95%CI: 3; 27]).

Tabela 8. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 (skala CGI-S): GXR vs ATX.

Punkt końcowy	Parametr	GXR	N	ATX	N
Skala CGI-S – populacja całkowita					
Wynik całkowity, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	11,6 [-5,02; 28,22], p=ns (wynik porównania pośredniego)			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	12,3 [0,2; 24,3], p=0,04			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	0,7 [-10,8; 12,1], p=0,69			
Skala CGI-S - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem					
„Norma/na granicy normy” w skali CGI-S	n (%)	16 (35)	45	7 (15)	48
	OR [95%CI]	3,23 [1,18; 8,85], p=0,02			
	RD [95%CI]	0,21 [0,04; 0,38], p=0,02			
	NNT [95%CI]	5 [3; 27]			
Różnice istotne statystycznie dot. OR dla porównania GXR vs ATX wyboldowano .					
Wartości MCID: zmiana o 1 pkt w obrębie grupy (CDA-AMC 2026 za Goodman 2010)					
CGI-S - skala Clinical Global Impression-Severity to 7-punktowa skala oceniana przez lekarza, służąca do oceny stanu zdrowia pacjenta w danym momencie, w odniesieniu do jego historii klinicznej i ciężkości choroby charakterystycznej dla danej populacji. Pytanie w skali CGI-S brzmi: „Biorąc pod uwagę Pana/Pani całokształt doświadczeń klinicznych z tą konkretną populacją, w jakim stanie jest obecnie pacjent?”, a jej skala punktacji waha się od 1 (stan prawidłowy, brak choroby) do 7 (stan skrajnie ciężki). Skala CGI-S odzwierciedla średnią objawów i zachowań z ostatnich siedmiu dni i jest wykorzystywana jako narzędzie w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej do pomiaru ciężkości choroby w schorzeniach psychicznych i innych schorzeniach (Guy 1976). Wartość minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla tej skali nie została ustalona.					

• Skala CGI-I

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_{10/13tyg.}=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_{10/13tyg.}=na).

Tabela 9. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 (skala CGI-I): GXR vs ATX.

Punkt końcowy	Parametr	GXR	N	ATX	N
Skala CGI-I – populacja całkowita					
Poprawa w skali CGI-I*	n (%)	76 (68)	114	63 (56)	112
	OR [95%CI]	1,56 [0,91; 2,67], p=ns			
	RD [95%CI]	0,10 [-0,02; 0,23], p=ns			
	NNT [95%CI]	na			
Skala CGI-I - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem					
Poprawa w skali CGI-I*	n (%)	26 (58)^	45	20 (42)^	48
	OR [95%CI]	1,92 [0,84; 4,37], p=ns			
	RD [95%CI]	0,16 [-0,04; 0,36], p=ns			
	NNT [95%CI]	na			
Wartości MCID: zmiana o 1 pkt w obrębie grupy (CDA-AMC 2026 za Goodman 2010)					
* chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa” zostali połączeni w jedną kategorię „poprawa”.					
^ liczby chorych obliczone na podstawie podanych odsetków.					
CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) - 7-punktowa skala oceniana przez lekarza służąca do oceny w jakim stopniu stan pacjenta poprawił się lub pogorszył w porównaniu ze stanem wyjściowym na początku interwencji. Wyniki skali CGI-I wahają się od 1 (bardzo duża poprawa) do 7 (bardzo duże pogorszenie). Pozostałe stany to: duża poprawa, minimalna poprawa, bez zmian, minimalne pogorszenie, duże pogorszenie (Guy 1976).					

• Skala WFIRS-P

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).

Tabela 10. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014: GXR vs ATX.

Punkt końcowy	Parametr	GXR (N=114)	N	ATX (N=112)	N
Skala WFIRS-P					
Wynik całkowity, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	-0,06 [-0,21; 0,08], p=ns (wynik porównania pośredniego)			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-0,165 [-0,266; -0,064], p=0,001			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-0,104 [-0,207; -0,001], p=0,048			
Domena „nauka i szkoła”, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	-0,06 [-0,26; 0,15], p=ns (wynik porównania pośredniego)			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-0,217 [-0,358; -0,076], p=0,003			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-0,162 [-0,305; -0,019], p=0,026			
Domena „rodzina”, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	-0,12 [-0,33; 0,09], p=ns (wynik porównania pośredniego)			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-0,209 [-0,358; -0,059], p=0,006			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-0,090 [-0,241; 0,061], p=0,242			
Domena „umiejętności życiowe”, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	-0,03 [-0,19; 0,13], p=ns (wynik porównania pośredniego)			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-0,094 [-0,204; 0,017], p=0,096			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-0,067 [-0,180; 0,046], p=0,242			
Domena „samoocena dziecka”, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	0,03 [-0,17; 0,23], p=ns (wynik porównania pośredniego)			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-0,049 [-0,191; 0,094], p=0,500			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-0,078 [-0,222; 0,066], p=0,288			
Domena „działalność społeczna”, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	-0,12 [-0,32; 0,08], p=ns (wynik porównania pośredniego)			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-0,233 [-0,374; -0,092], p=0,001			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-0,111 [-0,253; 0,031], p=0,124			

Domena „ryzykowne działania”, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	-0,02 [-0,12; 0,09], p=ns (wynik porównania pośredniego)			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-0,056 [-0,131; 0,018], p=0,139			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-0,039 [-0,115; 0,037], p=0,315			
Wartość MCID: 0,25 pkt (AKL wnioskodawcy Weiss 2018)					
WFIRS-P - skala Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent to zgłaszana przez rodziców miara zaburzeń funkcjonalnych związanych z ADHD, przeznaczona zarówno do użytku klinicznego, jak i badawczego. Skala wykazała wrażliwość (Maziade 2009, Stein 2011) i uwzględnia obszary codziennego funkcjonowania, które prawdopodobnie są zaburzone w przebiegu ADHD (Banaschewski 2013). Skala składa się z 50 pozycji ocenianych w 4-punktowej skali Likerta, obejmującej sześć obszarów: rodzinę, naukę i szkołę (uczenie się i zachowanie), umiejętności życiowe, samoocenę dziecka, aktywność społeczną i aktywność ryzykowną. Wyniki sumaryczne i z poszczególnych obszarów są obliczane jako wyniki średnie. Skala jest wypełniona przez rodzica/opiekuna.					

- **Skala BPRS-C**

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).

Tabela 11. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 – skala BPRS-C, zmiana od wartości początkowej: GXR vs ATX.

Punkt końcowy	Ni/ Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana od wartości początkowej w skali BPRS-C [pkt]	114/112	-1,80 [-4,10; 0,50]	0,12
Wartość MCID: nie ustalono BPRS-C - skala Brief Psychiatric Rating Scale for Children to 9-elementowe narzędzie oceniane przez klinicystów, służące do oceny nasilenia objawów u dzieci z zaburzeniami psychicznymi. Jest to skrócona wersja oryginalnej skali BPRS-C i ocenia takie zachowania, jak brak współpracy, wrogość i lęk. Każde z dziewięciu elementów jest oceniane w skali od 0 do 6, a wynik całkowity (0-54) wskazuje na ogólne nasilenie objawów, przy czym wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie (Hughes 2001, Hughes 2008, BPRS-C-9).			

Badanie RCT NCT04085172

Badanie nie zostało dotychczas opublikowane, a wyniki pochodzą z rejestru www.euclinicaltrials.eu³, dlatego należy je traktować z ostrożnością. Wyniki badania zamieszczono w rejestrze po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

W poniższej tabeli przedstawiono główne wyniki analizy skuteczności części A badania NCT04085172 w zakresie porównania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu z atomoksetyną. Wyniki nie zawierają danych nt. różnic pomiędzy grupami oraz istotności statystycznej. Ponadto w przypadku skali CANTAB nie ustalono wartości MCID.

Tabela 12. Analiza skuteczności w części A badania NCT04085172: GXR vs ATX.

Punkt końcowy	GXR (N=96)	ATX (N=95)
Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) Reaction Time (RTI) w 18 tyg., zmiana (SD)/N, msec	-9,2 (17,71)/70	-5,1 (17,67)/72
Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) Movement Time w 18 tyg., zmiana (SD)/N, msec	-10,6 (9,92)/70	-2,5 (9,94)/72
Rapid Visual Information Processing (RVP) w teście CANTAB: Mean Response Latency w 18 tyg., zmiana (SD)/N, msec	28,1 (24,60)/59	-21,0 (26,61)/50
ADHD-RS-5 – wynik całkowity w 18 tyg., średnia (SD), pkt	21,4 (9,19)	21,6 (9,26)
Poprawa w skali CGI-I, n	30	31

Huss 2018

- **Skala ADHD-RS-IV**

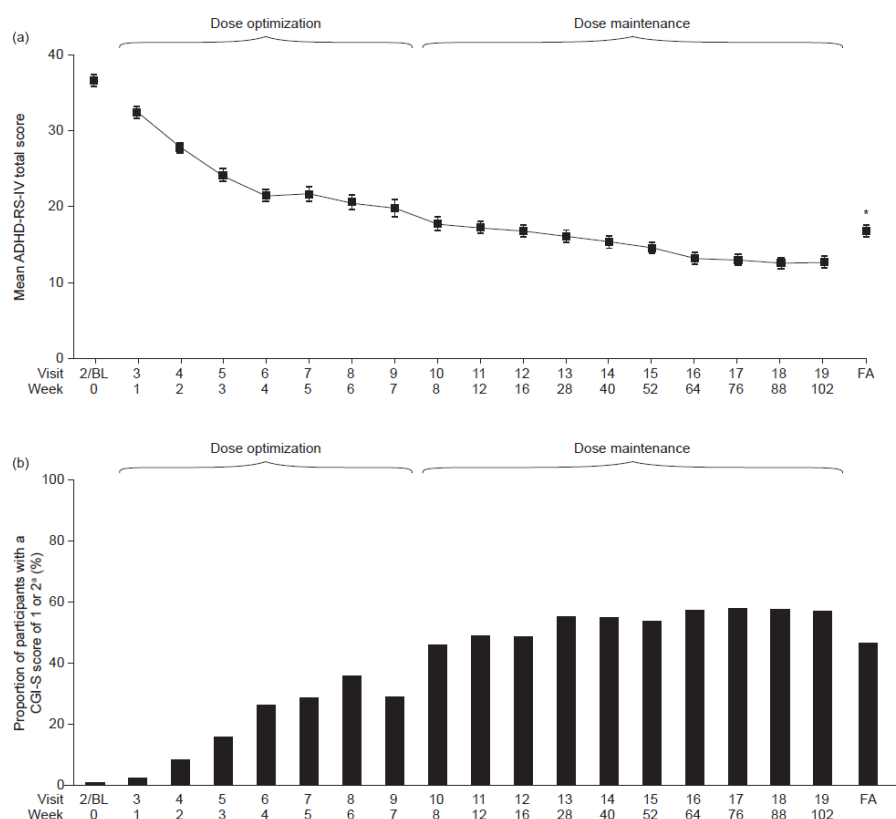
W końcowej ocenie odnotowano istotną średnią zmianę całkowitego wyniku w skali ADHD-RS-IV względem wartości wyjściowej wynoszącą -19,8 (SEM - błąd standardowy średniej 0,84; nominalne p<0,0001) (Rys. 1a). Znaczna część poprawy wystąpiła w ciągu pierwszych 1–4 tygodni (średnia zmiana względem wartości wyjściowej w 4. tyg.: -14,9 [SEM: 0,66]), a wynik nadal ulegał obniżeniu przez cały okres badania.

Średnie zmiany od wartości wyjściowej do końcowej oceny były również istotne dla obu podskali ADHD-RS-IV: podskali Nadpobudliwości/Impulsywności (-10,1 [SEM: 0,44; nominalne p<0,0001]) oraz podskali Nieuwagi (-9,8 [SEM: 0,47; nominalne p<0,0001])

- **Skala CGI-S**

³ <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502630-71-00>

Obniżenie wyników w skali CGI-S (wskazujące na poprawę) obserwowano również w trakcie 2-letniego okresu leczenia. Odsetek uczestników uznanych za osoby z prawidłowym stanem psychicznym lub z pogranicza normy zwiększył się z 1,0% (2/208) na początku badania do 46,4% (96/207) w ocenie końcowej (Rys. 1b).



Rysunek 1. (a) Średnie całkowite wyniki w skali ADHD-RS-IV, (b) odsetek uczestników z wynikami w skali CGI-S równymi 1 lub 2 (analiza FAS, n=209).

* $p < 0,0001$ względem wartości wyjściowej (nominalna wartość p z testu t dla jednej próby, bez korekty na wielokrotne porównania).

Śłupki błędów przedstawiają błąd standardowy średniej.

^a Pacjenci z wynikiem CGI-S równym 1 lub 2 są uznawani za zdrowych lub w stanie granicznym zaburzenia psychicznego.

ADHD-RS-IV – Skala oceny zaburzeń deficytu uwagi/nadpobudliwości (wersja IV); BL (baseline) – wartość wyjściowa; CGI-S – Skala ogólnego wrażenia klinicznego – nasilenie choroby; FA (final assessment) – ocena końcowa.

4.2.1.2. GXR w skojarzeniu z lekiem psychostymulującym

Wnioskodawca uzupełnił analizę kliniczną o badania, gdzie stosowano guanfacynę w skojarzeniu z lekiem psychostymulującym. Nie odnaleziono jednak badań porównujących interwencje wnioskowaną z atomoksetyną, dołączone badania zawierają porównania jedynie z placebo.

van Stralen 2020

Poprawa wyniku Global Executive Composite w skali BRIEF-P (I-rzędowy punkt końcowy) była istotnie statystycznie większa w grupie GXR+PS niż w grupie PLC+PS (MD=-3,0 pkt [95%CI: -5,9; -0,2], $p=0,0392$). Podczas stosowania GXR+PS obserwowano także istotnie statystycznie większą niż podczas stosowania PLC+PS poprawę w skalach ADHD-RS-IV (MD=-6,9 pkt [95%CI: -9,8; -4,0], $p<0,0001$), CGI-S (MD=-0,9 pkt [95%CI: -1,4; -0,4], $p=0,0007$) i CGI-I (MD=-0,7 pkt [95%CI: -1,2; -0,3], $p=0,0030$).

Tabela 13. Wyniki dla I- i II-rzędowych punktów końcowych w badaniu van Stralen 2020

Punkt końcowy	GXR+PS		PLC+PS		Średnia LS (najmniejszych kwadratów) z modelu NOVA	p value
	Średnia - początek (SE)	Średnia - zakończenie leczenia (SE)	Średnia - początek (SE)	Średnia - zakończenie leczenia (SE)		
BRIEF-P GEC*	71,2 (1,20)	64,3 (1,64)	72,8 (1,25)	67,4 (1,63)	-3,0	0,0392

ADHD-RS	34,1 (1,27)	22,9 (1,39)	35,5 (1,25)	30,1 (1,83)	-6,9	<0,0001
CGI-S	4,7 (0,09)	3,3 (0,20)	4,8 (0,08)	4,2 (0,16)	-0,9	0,0007
CGI-I	bd	2,6	bd	3,3	-0,7	0,0030

* nie określono wartości MCID dla skali BRIEF-P GEC

GXR – guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu; PLB – placebo; BRIEF-P – Inwentarz Oceny Zachowania Funkcji Wykonawczych; ADHD-RS – Skala Oceny ADHD; CGI-S – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – nasilenie choroby; CGI-I – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – poprawa.

Wilens 2012

• ADHD-RS-IV

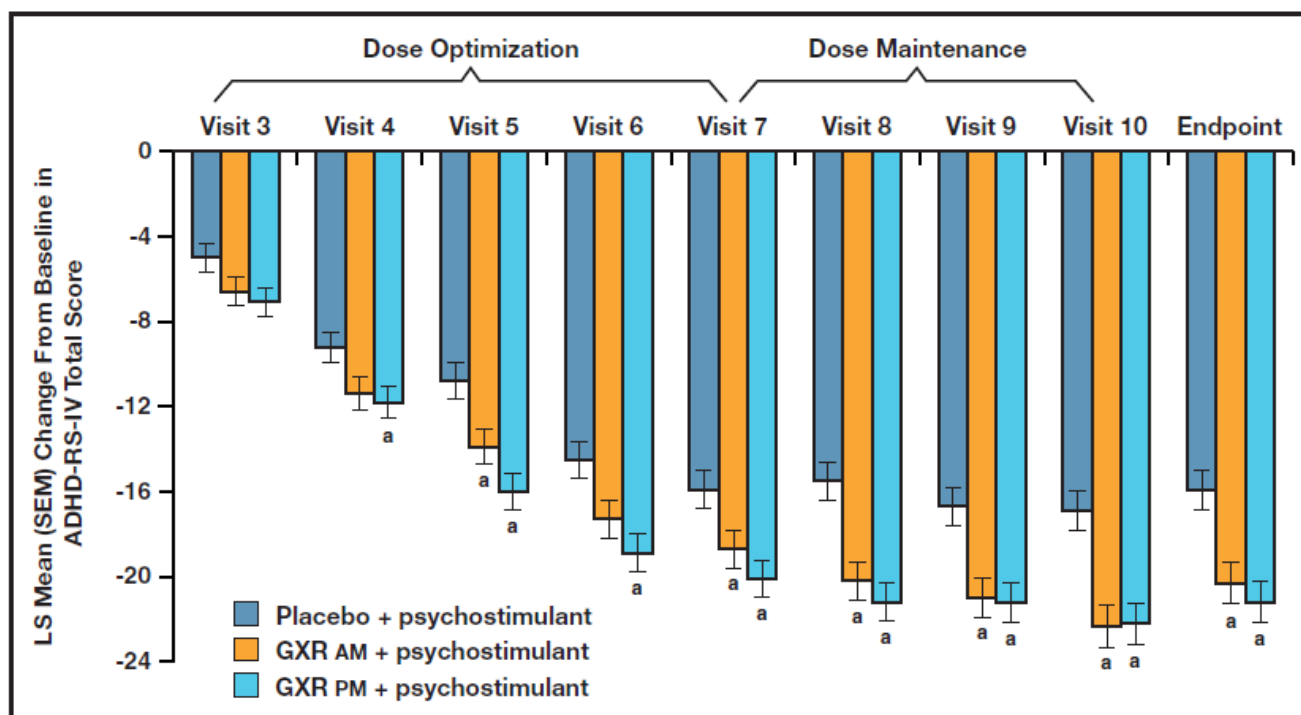
Zarówno przy porannym (AM), jak i wieczornym (PM) podawaniu GXR, u pacjentów otrzymujących GXR w skojarzeniu z lekiem psychostymulującym (PS) zaobserwowano istotnie większą poprawę od wartości początkowych do punktu końcowego, mierzoną całkowitym wynikiem ADHD-RS-IV, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w połączeniu z PS (skorygowane o placebo redukcje średnich LS: GXR_{AM} -4,5 [95%CI: -7,5; -1,4], $p=0,002$; GXR_{PM} -5,3 [95%CI: -8,3; -2,3], $p<0,001$).

W punkcie końcowym średnie (SD) całkowite wyniki ADHD-RS-IV wynosiły odpowiednio 21,7 (12,98), 17,3 (12,86) oraz 16,1 (11,84) dla grup: PLC+PS, GXR_{AM} +PS oraz GXR_{PM} +PS.

Wielkości efektu dla GXR w skojarzeniu z PS w porównaniu z PLC+PS wynosiły 0,377 dla grupy GXR_{AM} +PS oraz 0,447 dla grupy GXR_{PM} +PS.

Oceny w podskali zaburzeń uwagi (inattention) w skali ADHD-RS-IV wykazały istotnie większą poprawę względem wartości wyjściowych u uczestników otrzymujących GXR w skojarzeniu z PS w porównaniu z uczestnikami otrzymującymi PLC w skojarzeniu z PS (redukcje średnich LS skorygowane o placebo: GXR_{AM} , -2,4 [95%CI: -3,9; -0,9], $p=0,002$; GXR_{PM} -3,1 [95%CI: -4,6; -1,5], $p<0,001$) (Rys. 2). Wielkości efektu dla podskali zaburzeń uwagi dla GXR w skojarzeniu z PS w punkcie końcowym wynosiły 0,359 w grupie GXR_{AM} +PS oraz 0,458 w grupie GXR_{PM} +PS.

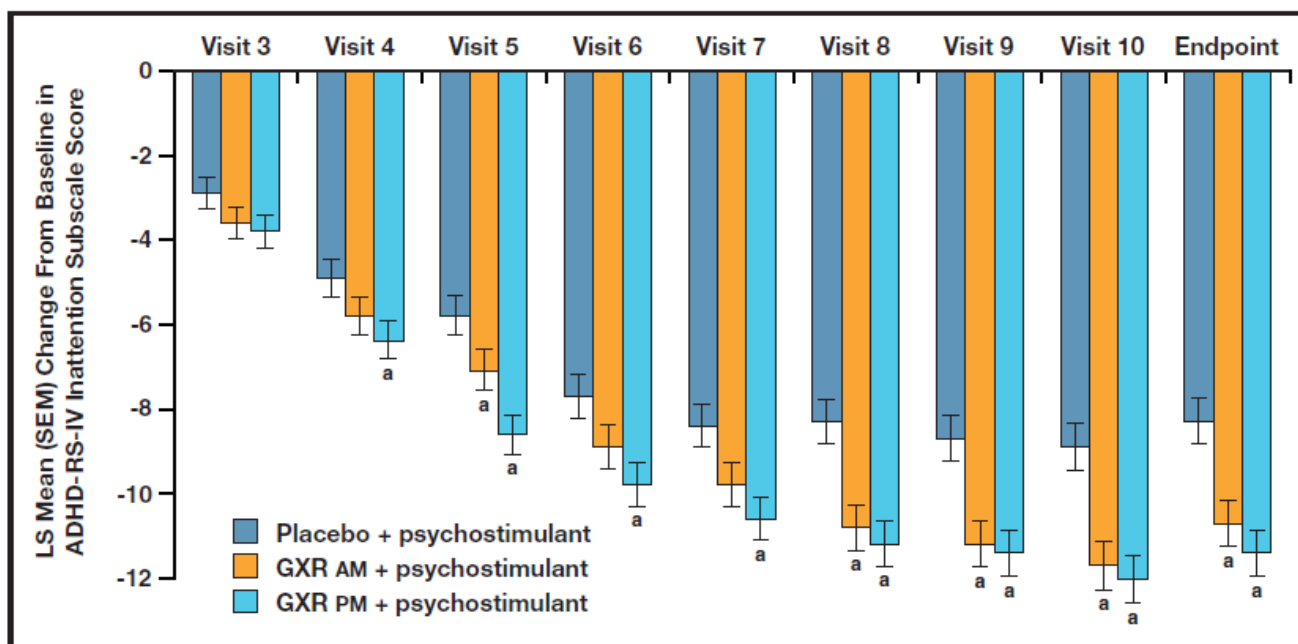
Podobnie, oceny w podskali nadpobudliwości/impulsywności (hyperactivity/impulsivity) w skali ADHD-RS-IV w punkcie końcowym wykazały istotnie większą poprawę względem wartości wyjściowych u uczestników otrzymujących GXR w skojarzeniu z PS w porównaniu z osobami otrzymującymi PLC+PS (redukcje średnich LS skorygowane o placebo: grupa PLC -7,6; GXR_{AM} , -2,1 [95%CI: -3,4; -0,7], $p=0,002$ vs PLC; GXR_{PM} , -2,3 [95%CI: -3,6; -0,9], $p<0,001$ vs PLC) (Rys. 3). Wielkości efektu dla podskali nadpobudliwości/impulsywności dla GXR+PS w punkcie końcowym wynosiły 0,352 dla grupy GXR_{AM} +PS oraz 0,387 dla grupy GXR_{PM} +PS.



Rysunek 2. Zmiana średniej LS (least squares) (błąd standardowy średniej [SEM]) całkowitego wyniku w skali Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale IV (ADHD-RS-IV) względem wartości wyjściowych w kolejnych wizytach u pacjentów w grupie GXR_{AM} + PS oraz GXR_{PM} + PS (analiza FAS).

Uwaga: W grupie GXR_{AM} + PS istotną poprawę obserwowano w wizycie 5 (po 3 tyg. leczenia) oraz od wizyty 7 (po 5 tyg. leczenia) aż do punktu końcowego. W grupie GXR_{PM} + PS istotną poprawę obserwowano od wizyty 4 (po 2 tyg. leczenia) aż do punktu końcowego. Wielkości

efektu w punkcie końcowym wynosiły 0,377 dla grupy GXR AM + PS oraz 0,447 dla grupy GXR PM + PS. $p < 0,05$ względem placebo, na podstawie testu Dunnetta.



Rysunek 3. Średnia najmniejszych kwadratów (LS mean) (błąd standardowy średniej [SEM]) zmiany wyniku w podskali nieuwagi w skali oceny ADHD (ADHD-RS-IV) w stosunku do wartości początkowej według wizyty badawczej (analiza FAS).

Uwaga: w grupie otrzymującej guanfacynę o przedłużonym uwalnianiu (GXR) rano (AM) + psychostymulant (PS) zaobserwowano istotne poprawy podczas wizyty 5 (3 tygodnie leczenia) oraz od wizyty 8 (6 tygodni leczenia) do punktu końcowego. W grupie GXR przyjmowanej wieczorem + PS istotne poprawy obserwowano od wizyty 4 (2 tygodnie leczenia) do punktu końcowego. Wielkości efektu w punkcie końcowym wynosiły 0,359 w grupie GXR rano + PS oraz 0,458 w grupie GXR wieczorem + PS. $p < 0,05$ w porównaniu z placebo + PS.

• CGI-S

Wyjściowe wyniki CGI-S były podobne we wszystkich grupach leczenia. W punkcie końcowym uczestnicy zarówno w grupie GXR podawanej rano (GXR_{AM}), jak i wieczorem (GXR_{PM}) byli oceniani jako mniej ciężko chorzy — zgodnie z wynikami CGI-S — niż uczestnicy w grupie PLC (grupa GXR_{AM}+PS, $p=0,013$; grupa GXR_{PM}+PS, $p<0,001$).

Tabela 14. Podsumowanie oceny nasilenia choroby (CGI-S) na końcu badania

Kategoria	GXR _{AM} +PS (n=150)	GXR _{PM} +PS (n=152)	PLC+PS (n=153)
Normalny, brak choroby	34 (22,8%)	37 (25,0%)	23 (15,1%)
Na pograniczu zaburzeń	29 (19,5%)	39 (26,4%)	27 (17,8%)
Łagodnie chory	51 (34,2%)	39 (26,4%)	44 (28,9%)
Umiarkowanie chory	24 (16,1%)	24 (16,2%)	41 (27,0%)
Znacznie chory	9 (6,0%)	8 (5,4%)	14 (9,2%)
Ciężko chory	2 (1,3%)	1 (0,7%)	3 (2,0%)
Wśród najbardziej skrajnie chorych	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

• CGI-I

Podobnie, istotnie większy odsetek uczestników zarówno w grupie dawkowania GXR rano, jak i wieczorem został oceniony jako „poprawa” (w tym jako znaczna lub bardzo znaczna poprawa) według skali CGI-I, w porównaniu z grupą placebo (grupa PLC: 57,9%; grupa GXR_{AM}+PS: 70,5% [95%CI: 1,8%; 23,3%], $p=0,024$ vs PLC; grupa GXR_{PM}+PS: 74,3% [95%CI: 5,9%; 27,0%], $p=0,003$ vs PLC).

4.2.1.3. Badania obserwacyjne

Do analizy włączono 2 badania oceniające efektywność praktyczną (bezpieczeństwo) guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), spełniające kryteria włączenia i wykluczenia.

W badaniu van Stralen 2021 wykazano, że w kanadyjskiej rutynowej praktyce klinicznej u większości dzieci i młodzieży z ADHD leczonych guanfacyną o przedłużonym uwalnianiu zaobserwowano poprawę objawów ADHD (70,3%) oraz poprawę funkcjonowania zarówno w szkole (64,5%), jak i w domu (63,3%).

Badanie Lachaine 2019 nie zawiera wyników dot. skuteczności leczenia GXR.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

4.2.2.1. GXR w monoterapii

Badanie RCT Hervas 2014

Bezpieczeństwo guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (badanie Hervas 2014). Celem badania Hervas 2014 była optymalizacja dawki oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR) w porównaniu z placebo u dzieci i młodzieży z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Ramię atomoksetyny (ATX) zostało dołączone, aby zapewnić dane referencyjne w porównaniu z placebo.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

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

Bezpieczeństwo stosowania guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną w badaniu Hervas 2014 oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki bezpieczeństwa raportowane w badaniu Hervas 2014.

Tabela 15. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014: GXR vs ATX.

Punkt końcowy	GXR (N=114)	ATX (N=112)
Zdarzenia niepożądane łącznie		
ZN łącznie	88 (77)	76 (68)
ZN o łagodnym nasileniu	38 (33)	46 (41)
ZN o umiarkowanym nasileniu	42 (37)	28 (25)
ZN o ciężkim nasileniu (severe)	8 (7)	2 (2)
Zgony	0 (0)	0 (0)
ZN powodujące przerwanie leczenia	9 (8)	5 (4)
Ciężkie ZN (serious)	2 (2)	0 (0)
Poszczególne zdarzenia niepożądane		
Senność	50 (44)	20 (18)
Ból głowy	30 (26)	22 (20)
Zmęczenie	29 (25)	24 (21)
Ból brzucha	19 (17)	19 (17)
Nudności	18 (16)	30 (27)
Zmniejszony apetyt	15 (13)	31 (28)
Zawroty głowy	14 (12)	17 (15)
Bezsenna	13 (11)	8 (7)
Zwiększony apetyt	12 (11)	4 (4)
Biegunka	10 (9)	2 (2)
Zaburzenie lękowe	9 (8)	7 (6)
Ból w górnej części brzucha	7 (6)	2 (2)
Gorączka	7 (6)	3 (3)
Zapalenie nosogardzieli	6 (5)	3 (3)

Nerwowość	6 (5)	6 (5)
Wymioty	6 (5)	18 (16)
Skala BPRS-C		
Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	-8,3 (8,4)	-6,5 (9,2)
Skala C-SSRS		
1 lub więcej odpowiedzi „tak” w czasie leczenia	3 (3)	5 (4)
Wartości MCID: nie ustalono BPRS-C - skala Brief Psychiatric Rating Scale for Children to 9-elementowe narzędzie oceniane przez klinicystów, służące do oceny nasilenia objawów u dzieci z zaburzeniami psychicznymi. Jest to skrócona wersja oryginalnej skali BPRS-C i ocenia takie zachowania, jak brak współpracy, wrogość i lęk. Każde z dziewięciu elementów jest oceniane w skali od 0 do 6, a wynik całkowity (0-54) wskazuje na ogólne nasilenie objawów, przy czym wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie (Hughes 2001, Hughes 2008, BPRS-C-9). C-SSRS - skala Columbia-Suicide Severity Rating Scale to skala służąca do oceny ryzyka samobójstwa. Skala ta składa się z 5 pytań: 1. „chęć śmierci”; 2. „niespecyficzne aktywne myśli samobójcze”; 3. „aktywne myśli samobójcze z zastosowaniem dowolnych metod (bez planu) bez zamiaru działania”; 4. „aktywne myśli samobójcze z zamiarem działania, bez konkretnego planu”; 5. „aktywne myśli samobójcze z konkretnym planem i zamiarem”. Należy zadać pytania 1 i 2. Jeśli oba są negatywne, przejść do sekcji „Zachowania samobójcze”. Jeśli odpowiedź na pytanie 2 brzmi „tak”, należy zadać pytania 3, 4 i 5. Jeśli odpowiedź na pytanie 1 i/lub 2 brzmi „tak”, należy wypełnić sekcję „Natężenie myśli” (C-SSRS Columbia 2008).		

• Zdarzenia niepożądane łącznie

Zdarzenia niepożądane (ZN) łącznie, ZN powodujące przerwanie leczenia i ciężkie ZN 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_{13/16tyg.}=na; OR=1,83 [95%CI: 0,59; 5,65], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,10], p=ns; NNH_{13/16tyg.}=na; OR=5,00 [95%CI: 0,24; 105,32], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05], p=ns; NNH_{13/16tyg.}=na).

W badaniu nie obserwowano zgonów.

Częstości występowania ZN 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_{13/16tyg.}=na; OR=1,75 [95%CI: 0,99; 3,10], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,001; 0,24], p=ns; NNH_{13/16tyg.}=na; OR=4,15 [95%CI: 0,86; 20,00], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,001; 0,11], p=ns; NNH_{13/16tyg.}=na).

Tabela 16. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 – zdarzenia niepożądane łącznie: GXR vs ATX.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	88 (77) / 76 (68)	114 / 112	1,60 [0,89; 2,89]	ns	0,09 [-0,02; 0,21]	ns	na
ZN o łagodnym nasileniu	38 (33) / 46 (41)	114 / 112	0,72 [0,42; 1,23]	ns	-0,08 [-0,20; 0,05]	ns	na
ZN o umiarkowanym nasileniu	42 (37) / 28 (25)	114 / 112	1,75 [0,99; 3,10]	ns	0,12 [-0,001; 0,24]	ns	na
ZN o ciężkim nasileniu (severe)	8 (7) / 2 (2)	114 / 112	4,15 [0,86; 20,00]	ns	0,05 [-0,001; 0,11]	ns	na
Zgony	0 (0) / 0 (0)	114 / 112	-	-	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
ZN powodujące przerwanie leczenia	9 (8) / 5 (4)	114 / 112	1,83 [0,59; 5,65]	ns	0,03 [-0,03; 0,10]	ns	na
Ciężkie ZN (serious)	2 (2) / 0 (0)	114 / 112	5,00 [0,24; 105,32]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na

Stosowanie guanfacyny związane było z istotnie statystycznie większą niż stosowanie atomoksetyny liczbą zdarzeń na pacjentorok dla zdarzeń niepożądanych łącznie: IRD (bezwzględna częstość zdarzeń) = 2,49 [95%CI: 0,49; 4,48], p=0,0146; IRR (względna częstość zdarzeń) = 1,17 [95%CI: 1,03; 1,34], p=0,0148.

Tabela 17. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 – zdarzenia niepożądane łącznie – analiza liczby zdarzeń: GXR vs ATX.

Punkt końcowy	GXR Rate /PYE	ATX Rate /PYE	IRD [95%CI]	p	IRR [95%CI]	p
ZN łącznie	16,80	14,31	2,49 [0,49; 4,48]	0,0146	1,17 [1,03; 1,34]	0,0148
IRD - bezwzględna częstość zdarzeń (ang. incidence rate difference) IRR - względna częstość zdarzeń (ang. incidence rate ratio) PYE - paciento-lata ekspozycji (ang. patient years of exposure)						

• Poszczególne zdarzenia niepożądane

Spośród poszczególnych ZN w grupie GXR istotnie statystycznie częściej niż w grupie ATX 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_{13/16tyg.}=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_{13/16tyg.}=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]).

W grupie GXR obserwowano istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie ATX częstość występowania następujących ZN:

- 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).

Pozostałe raportowane w badaniu poszczególne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obu grupach.

Tabela 18. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 – poszczególne zdarzenia niepożądane: GXR vs ATX.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Senność	50 (44) / 20 (18)	114 / 112	3,59 [1,95; 6,61]	<0,0001	0,26 [0,14; 0,38]	<0,0001	3 [2; 6]
Ból głowy	30 (26) / 22 (20)	114 / 112	1,46 [0,78; 2,73]	ns	0,07 [-0,04; 0,18]	ns	na
Zmęczenie	29 (25) / 24 (21)	114 / 112	1,25 [0,67; 2,32]	ns	0,04 [-0,07; 0,15]	ns	na
Ból brzucha	19 (17) / 19 (17)	114 / 112	0,98 [0,49; 1,97]	ns	-0,003 [-0,10; 0,09]	ns	na
Nudności	18 (16) / 30 (27)	114 / 112	0,51 [0,27; 0,99]	0,05	-0,11 [-0,22; -0,004]	0,04	na
Zmniejszony apetyt	15 (13) / 31 (28)	114 / 112	0,40 [0,20; 0,78]	0,008	-0,15 [-0,25; -0,04]	0,006	na
Zawroty głowy	14 (12) / 17 (15)	114 / 112	0,78 [0,37; 1,67]	ns	-0,03 [-0,12; 0,06]	ns	na
Bezsenna	13 (11) / 8 (7)	114 / 112	1,67 [0,67; 4,21]	ns	0,04 [-0,03; 0,12]	ns	na
Zwiększony apetyt	12 (11) / 4 (4)	114 / 112	3,18 [0,99; 10,17]	0,05	0,07 [0,004; 0,14]	0,04	14 [7; 281]
Biegunka	10 (9) / 2 (2)	114 / 112	5,29 [1,13; 24,71]	0,03	0,07 [0,01; 0,13]	0,02	14 [7; 80]
Zaburzenie lękowe	9 (8) / 7 (6)	114 / 112	1,29 [0,46; 3,58]	ns	0,02 [-0,05; 0,08]	ns	na
Ból w górnej części brzucha	7 (6) / 2 (2)	114 / 112	3,60 [0,73; 17,71]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns	na
Gorączka	7 (6) / 3 (3)	114 / 112	2,38 [0,60; 9,43]	ns	0,03 [-0,02; 0,09]	ns	na
Zapalenie nosogardzieli	6 (5) / 3 (3)	114 / 112	2,02 [0,49; 8,28]	ns	0,03 [-0,02; 0,08]	ns	na
Nerwowość	6 (5) / 6 (5)	114 / 112	0,98 [0,31; 3,14]	ns	-0,001 [-0,06; 0,06]	ns	na
Wymioty	6 (5) / 18 (16)	114 / 112	0,29 [0,11; 0,76]	0,01	-0,11 [-0,19; -0,03]	0,008	na

Stosowanie GXR związane było z istotnie statystycznie większą niż stosowanie ATX 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 GXR obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie ATX 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.

Liczby zdarzeń na pacjentorok dla pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych były porównywalne w grupach GXR i ATX.

Tabela 19. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 – poszczególne ZN – analiza liczby zdarzeń: GXR vs ATX.

Punkt końcowy	GXR Rate /PYE	ATX Rate /PYE	IRD [95%CI]	p	IRR [95%CI]	p
Senność	3,10	1,08	2,02 [1,29; 2,75]	<0,0001	2,87 [1,92; 4,29]	<0,0001
Ból głowy	1,68	1,22	0,47 [-0,14; 1,08]	0,1319	1,39 [0,9; 2,12]	0,1343
Zmęczenie	1,49	1,08	0,41 [-0,17; 0,98]	0,1658	1,38 [0,87; 2,16]	0,1683
Ból brzucha	0,96	1,05	-0,09 [-0,6; 0,42]	0,7303	0,91 [0,55; 1,52]	0,7302
Nudności	0,63	1,82	-1,2 [-1,76; -0,63]	<0,0001	0,34 [0,2; 0,58]	0,0001
Zmniejszony apetyt	0,66	1,49	-0,82 [-1,35; -0,3]	0,0021	0,44 [0,26; 0,75]	0,0026
Zawroty głowy	0,59	0,81	-0,22 [-0,64; 0,21]	0,3189	0,73 [0,4; 1,35]	0,3200
Bezsenna	0,69	0,34	0,36 [-0,01; 0,72]	0,0547	2,05 [0,97; 4,36]	0,0611
Zwiększony apetyt	0,50	0,14	0,36 [0,08; 0,64]	0,0127	3,67 [1,22; 11,05]	0,0209
Biegunka	0,53	0,10	0,43 [0,14; 0,71]	0,0031	5,22 [1,52; 17,9]	0,0087
Zaburzenie lękowe	0,53	0,61	-0,08 [-0,46; 0,3]	0,6833	0,87 [0,44; 1,7]	0,6833

Ból w górnej części brzucha	0,23	0,10	0,13 [-0,08; 0,34]	0,2168	2,28 [0,59; 8,82]	0,2319
Gorączka	0,30	0,14	0,16 [-0,07; 0,4]	0,1763	2,2 [0,68; 7,14]	0,1894
Zapalenie nosogardzieli	0,23	0,10	0,13 [-0,08; 0,34]	0,2168	2,28 [0,59; 8,82]	0,2319
Nerwowość	0,23	0,20	0,03 [-0,21; 0,26]	0,8125	1,14 [0,38; 3,39]	0,8128
Wymioty	0,26	0,98	-0,71 [-1,12; -0,31]	0,0005	0,27 [0,12; 0,59]	0,0010
IRD - bezwzględna częstość zdarzeń (ang. incidence rate difference)						
IRR - względna częstość zdarzeń (ang. incidence rate ratio)						
PYE - paciento-lata ekspozycji (ang. patient years of exposure)						

• Elektrokardiogram i parametry życiowe

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.

• Ocena ryzyka samobójstwa w skali C-SSRS

Ogółem w całym okresie życia przed przystąpieniem do badania w grupie guanfacyny 5 chorych udzieliło 1 lub więcej odpowiedzi „tak” w skali Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), natomiast w grupie atomoksetyny – 3 chorych. Odpowiedzi „tak” dotyczyły kategorii myśli samobójczych skali C-SSRS „chęć śmierci” u 4 chorych w grupie guanfacyny i 3 chorych w grupie atomoksetyny, kategorii „niespecyficznych aktywnych myśli samobójczych” u 1 chorego w grupie atomoksetyny i kategorii „niesamobójcze zachowania samookaleczające” u 1 chorego w grupie guanfacyny.

W trakcie leczenia w grupie guanfacyny 3 chorych udzieliło 1 lub więcej odpowiedzi „tak” w skali Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), natomiast w grupie atomoksetyny – 5 chorych.

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; NNH10/13 tyg.=na).

Odpowiedzi „tak” dotyczyły kategorii myśli samobójczych skali C-SSRS „chęć śmierci” u 2 chorych w grupie guanfacyny i 3 chorych w grupie atomoksetyny, kategorii „niespecyficznych aktywnych myśli samobójczych” u 1 chorego w grupie guanfacyny i kategorii „niesamobójcze zachowania samookaleczające” u 1 chorego w grupie guanfacyny i 2 chorych w grupie atomoksetyny. Nie odnotowano żadnych samobójstw dokonanych.

Tabela 20. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 – ocena ryzyka samobójstwa w skali C-SSRS: GXR vs ATX.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
1 lub więcej odpowiedzi „tak” w czasie leczenia	3 (3) / 5 (4)	114 / 112	0,58 [0,13; 2,48]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na

Wartość MCID: nie ustalono

C-SSRS - skala Columbia-Suicide Severity Rating Scale to skala służąca do oceny ryzyka samobójstwa. Skala ta składa się z 5 pytań:

1. „chęć śmierci”;
2. „niespecyficzne aktywne myśli samobójcze”;
3. „aktywne myśli samobójcze z zastosowaniem dowolnych metod (bez planu) bez zamiaru działania”;
4. „aktywne myśli samobójcze z zamiarem działania, bez konkretnego planu”;
5. „aktywne myśli samobójcze z konkretnym planem i zamiarem”.

Należy zadać pytania 1 i 2. Jeśli oba są negatywne, przejść do sekcji „Zachowania samobójcze”. Jeśli odpowiedź na pytanie 2 brzmi „tak”, należy zadać pytania 3, 4 i 5. Jeśli odpowiedź na pytanie 1 i/lub 2 brzmi „tak”, należy wypełnić sekcję „Nateżenie myśli” (C-SSRS Columbia 2008).

Badanie RCT NCT04085172

Badanie nie zostało dotychczas opublikowane, a wyniki pochodzą z rejestru www.euclinicaltrials.eu⁴. Wyniki badania zamieszczono w rejestrze po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

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

⁴ <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502630-71-00>

Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa w części A badania NCT04085172: GXR vs ATX.

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

* uwzględniono zdarzenia występujące u co najmniej 5 uczestników.

W części B (open-label, podawano tylko GXR) badania zdarzenia niepożądane wystąpiły u 51 chorych spośród 121 chorych włączonych do analizy. W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane możliwe związane z leczeniem w części B badania NCT04085172.

Tabela 22. Poszczególne zdarzenia niepożądane możliwe związane z leczeniem* w części B badania NCT04085172: GXR.

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

* uwzględniono zdarzenia występujące u co najmniej 4 uczestników

Huss 2018

• Działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (TEAEs)

W trakcie badania nie odnotowano żadnych zgonów. Łącznie zgłoszono 933 działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (TEAEs) u 177 z 214 uczestników (82,7%), przy czym mniej niż 10% z nich miało charakter ciężki. Działania niepożądane występujące u ponad 10% uczestników obejmowały senność, ból głowy, zmęczenie oraz zapalenie nosogardzieli.

U dziesięciu uczestników (4,7%) wystąpiło łącznie 13 poważnych działań niepożądanych (agresja, zapalenie wyrostka robaczkowego, wstrząśnienie mózgu, zapalenie żołądka i jelit, złamania kończyn, krwotok po zabiegu, zapalenie jamy ustnej oraz skręt jądra). Wszystkie poważne TEAEs uznano za niezwiązane z GXR i ustąpiły w trakcie badania; żadne nie doprowadziły do przedwczesnego zakończenia udziału.

TEAEs, które doprowadziły do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu (siedmiu uczestników, 3,3%), obejmowały senność (dwóch uczestników), agresję, blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, zawroty głowy, nadużywanie substancji oraz zwiększenie masy ciała. Wszystkie te zdarzenia, z wyjątkiem nadużywania substancji, zostały uznane przez badacza za związane z GXR i ustąpiły podczas zmniejszania dawki lub po odstawieniu GXR. Senność i agresja, które doprowadziły do przerwania udziału w badaniu, zostały zgłoszone jako ciężkie.

Łącznie zgłoszono 125 sedacyjnych zdarzeń niepożądanych u 81 uczestników; większość z nich miała łagodny lub umiarkowany charakter. Spośród trzech typów zdarzeń uspokajających, senność występowała częściej niż sedacja i hipersomnia. Dwóch uczestników wycofało się z badania z powodu sedacyjnych TEAEs; obaj doświadczyli ciężkiej senności, którą badacz uznał za związaną z GXR.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (TEAE), populacja objęta analizą bezpieczeństwa (n=214)

Kategoria	Uczestnicy, n (%)	Zdarzenia, n
TEAE		
Jakiegolwiek TEAE	177 (82,7)	933
TEAE związane z GXR	132 (61,7)	328
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki	57 (26,6)	92
TEAE prowadzące do przedwczesnego zakończenia	7 (3,3)	7 ^a
Ciężkie TEAE	19 (8,9)	23
Poważne TEAE	10 (4,7)	13 ^b
TEAE prowadzące do zgonu	0	0
TEAE raportowane u ≥5% pacjentów		
Senność	77 (36,0)	119
Ból głowy	61 (28,5)	134
Zmęczenie	43 (20,1)	58
Zapalenie nosogardzieli	25 (11,7)	38
Zawroty głowy	21 (9,8)	26
Bezsenność	16 (7,5)	17
Nudności	14 (6,5)	17
Zakażenie górnych dróg oddechowych	13 (6,1)	26
Ból brzucha	13 (6,1)	15
Wymioty	11 (5,1)	16
Nieżyt nosa	11 (5,1)	14
Ból jamy ustnej/gardła	11 (5,1)	13
TEAEs sedacyjne, n=125 ^c		
Zdarzenia związane z sennością, n	119	-
Zdarzenia sedacji, n	5	-
Zdarzenia hipersomnii, n	1	-
Uczestnicy z ≥1 TEAE sedacyjnym, n(%) ^d	81 (37,9)	-
Początek, dni, mediana (zakres)	21,0 (1–702)	-
Czas trwania, dni, mediana (zakres)	11,0 (1–519)	-
Nasilenie zdarzeń, n (%) ^e		
Łagodne	81 (64,8)	-
Umiarkowane	37 (29,6)	-
Ciężkie (nasilenie)	7 (5,6)	-
Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia, n(%)	2 (1,6)	-
Nierozwiązane zdarzenia sedacyjne TEAEs, n(%)	4 (3,2)	-

^a Senność (2), zawroty głowy (1), blok przedsionkowo-komorowy I stopnia (1), zwiększenie masy ciała (1), agresja (1), nadużywanie leku (1)

^b Zapalenie jamy ustnej (2), wstrząśnienie mózgu (2), zapalenie wyrostka robaczkowego (1), zapalenie żołądka i jelit (1), złamanie kończyny dolnej (1), krwotok po zabiegu (1), złamanie kości promieniowej (1), złamanie kończyny górnej (1), złamanie nadgarstka (1), agresja (1), skręt jądra (1)

^c Zdefiniowane jako: senność, sedacja oraz nadmierna senność (hipersomnia)

^d Odsetek obliczany na podstawie całkowitej liczby osób w populacji bezpieczeństwa jako mianownika

^e Odsetek obliczany na podstawie całkowitej liczby działań niepożądanych związanych z sedacją (TEAE) jako mianownik

• Ocena ryzyka samobójstwa w skali C-SSRS

Łącznie pięciu uczestników odpowiedziało „tak” podczas leczenia na jedną lub więcej kategorii myśli samobójczych w skali C-SSRS; czterech wskazało „życzenie śmierci”, a dwóch zgłosiło „niesprecyzowane aktywne myśli samobójcze”. Jeden nastolatek zgłosił epizod samouszkodzenia niezwiązanego z zamiarami samobójczymi.

Żaden z uczestników nie zgłosił aktywnych myśli samobójczych i nie odnotowano żadnych przypadków zachowań samobójczych, w tym prób ani dokonanych samobójstw.

Dodatkowo jedno dziecko, które wycofało się z badania, odpowiedziało „tak” na kategorię myśli samobójczych „życzenie śmierci” w czasie, gdy nie było już leczone – podczas wizyty końcowej po przedwczesnym zakończeniu udziału, po przyjęciu ostatniej dawki (powodem zakończenia udziału była „rezygnacja uczestnika”).

4.2.2.2. GXR w skojarzeniu z lekiem psychostymulującym

van Stralen 2020

Zdarzenia niepożądane raportowano u 41 chorych (87%) podczas stosowania GXR oraz u 41 chorych (85%) podczas stosowania placebo. Nasilenie większości zdarzeń niepożądanych uznano za łagodne, a tylko 6%

chorych w obu ramionach doświadczyło zdarzeń niepożądanych o umiarkowanym nasileniu. Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu to zaburzenia snu (2% vs 2%), zmęczenie (2% vs 0%), senność (2% vs 0%), obniżony nastrój (2% vs 0%), wymioty (0% vs 2%) i zapalenie żołądka i jelit (0% vs 2%), odpowiednio dla ramienia GXR i ramienia PLA. W badaniu nie raportowano zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu ani zgonów. Podczas stosowania GXR żaden chory nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast podczas stosowania placebo – 4 chorych (8% z 48 chorych) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane u >10% chorych podczas stosowania GXR.

Łącznie 60% (28/47) chorych w ramieniu GXR i 27% (13/48) chorych w ramieniu PLC zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane uznane przez badacza za związane z leczeniem. Senność, jako zdarzenie niepożądane będące przedmiotem zainteresowania, była zgłoszona przez 11% chorych w ramieniu GXR i 4% chorych w ramieniu PLA, występowała przez medianę czasu trwania wynoszącą 7,0 dnia (zakres: 4-383 dni) w grupie GXR oraz 8,5 dnia (zakres: 4-13 dni), w grupie PLC.

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane w badaniu van Stralen 2020: GXR vs PLA.

Punkt końcowy	GXR+PS (N=47), n (%)	PLC+PS (N=48), n (%)
ZN łącznie	41 (87)	41 (85)
Ból głowy	23 (49)	16 (33)
Ból brzucha	14 (30)	5 (10)
Infekcja górnych dróg oddechowych	12 (26)	18 (38)
Zmęczenie	11 (23)	1 (2)
Zapalenie żołądka i jelit	6 (13)	5 (10)
Chwiejność emocjonalna	6 (13)	1 (2)
Senność	5 (11)	2 (4)
Bezsennosc	5 (11)	9 (19)
Wymioty	5 (11)	8 (17)

Wilens 2012

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych były nieznacznie wyższe w grupach GXR rano (77,3%) i GXR wieczorem (76,3%) w porównaniu z grupą placebo (63,4%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 chorych (1%): wszyscy chorzy otrzymywali GXR i psychostymulant, a wszystkie 3 zdarzenia zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z badanym lekiem. Jedna osoba doświadczyła omdlenia w kontekście nudności, wymiotów i zapalenia zatok; badana osoba ukończyła badanie. Inna osoba wykazywała zachowania samookaleczające, agresję, myśli samobójcze i zaburzenia adaptacyjne z mieszanymi zaburzeniami emocji i zachowania. Następnie ujawniono badaczom, że osoba ta wykazywała podobne zachowania przed rozpoczęciem badania; badana osoba przerwała badanie. Trzecia osoba miała trujący bluszcz i przerwała badanie. Jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 2-letniego brata pacjenta, który przypadkowo połknął osiem tabletek 1 mg GXR. Został on przewieziony na oddział ratunkowy, otrzymał węgiel aktywowany, był obserwowany i wypisany do domu. Nie zgłoszono żadnych objawów.

Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim wystąpiły u 0,7% (1/153) chorych w grupie placebo, 2,0% (3/150) chorych w grupie GXR rano i 6,6% (10/152) chorych w grupie GXR wieczorem. Odsetek przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 0,7% (1/153) w grupie placebo, 2,7% (4/150) w grupie GXR rano i 3,9% (6/152) w grupie GXR wieczorem. Podczas badania nie odnotowano zgonów. Agresja była jedynym zdarzeniem niepożadnym prowadzącym do przerwania leczenia, które wystąpiło u więcej niż jednej osoby; po jednej osobie w każdej z trzech grup przerwano leczenie z powodu zdarzenia niepożadanego w postaci agresji.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane u ≥5% chorych w którejkolwiek grupie badania Wilens 2012.

Tabela 25. Zdarzenia niepożądane w badaniu Wilens 2012: GXR vs PLA.

Punkt końcowy	GXR _{AM} +PS (N=150), n (%)	GXR _{PM} +PS (N=152), n (%)	PLC+PS (N=153), n (%)
Zdarzenia niepożądane łącznie	116 (77,3)	116 (76,3)	97 (63,4)
Ból głowy	32 (21,3)	32 (21,1)	20 (13,1)
Senność	21 (14,0)	20 (13,2)	7 (4,6)
Infekcja górnych dróg oddechowych	14 (9,3)	16 (10,5)	12 (7,8)
Zmęczenie	18 (12,0)	11 (7,2)	4 (2,6)
Bezsennosc	8 (5,3)	18 (11,8)	6 (3,9)
Ból górnej części brzucha	12 (8,0)	13 (8,6)	3 (2,0)

Zawroty głowy	15 (10,0)	8 (5,3)	6 (3,9)
Zmniejszony apetyt	9 (6,0)	11 (7,2)	6 (3,9)
Kaszel	9 (6,0)	7 (4,6)	7 (4,6)
Drażliwość	6 (4,0)	9 (5,9)	11 (7,2)
Nudności	4 (2,7)	11 (7,2)	5 (3,3)
Gorączka	6 (4,0)	8 (5,3)	6 (3,9)
Sedacja	5 (3,3)	8 (5,3)	3 (2,0)
Ból gardła i krtani	2 (1,3)	8 (5,3)	5 (3,3)

4.2.2.3. Badania obserwacyjne

Do analizy włączono 2 badania oceniające efektywność praktyczną (bezpieczeństwo) guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), spełniające kryteria włączenia i wykluczenia.

Tabela 26. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa z badań obserwacyjnych: Lachaine 2019 i van Stralen 2021.

Badanie Lachaine 2019
• przerwanie leczenia GXR w ciągu 12 mies. w pierwszym roku obserwacji: 55,5%; • przerwanie leczenia GXR w ciągu 12 mies. w drugim roku obserwacji: 22,0%; • przerwanie leczenia GXR w ciągu 24 mies. obserwacji: 65,2%.
Badanie van Stralen 2021
ZN łącznie: 44,5%; • ciężkie ZN: 2,1%; • ZN o ciężkim nasileniu: 1,5%; • ZN o umiarkowanym nasileniu: 7,0%; • ZN o łagodnym nasileniu: 40,0%; • ZN związane z leczeniem: 38,2%; • ZN powodujące redukcję dawki GXR: 11,2%; • ZN powodujące zwiększenie dawki GXR: 10,0%; • ZN powodujące przerwanie leczenia: 9,7%; • ZN prowadzące do zgonu: 0,0%; • najczęściej występujące ZN: senność 17,9%, ból głowy 10,3%, bezsenność 7,9%, stan przedomdleniowy 6,7% i zmniejszony apetyt 5,5%; • przerwanie leczenia GXR: 20,3%.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost-minimisation analysis, CMA)

Porównywane interwencje

- Produkt leczniczy Paxneury (guanfacyna, PXN) w monoterapii lub w skojarzeniu z metylofenidatem (MPH), w terapii dodanej do kompleksowego programu leczenia, zazwyczaj obejmującego, poza leczeniem farmakologicznym, działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne
- Atomoksetyna (ATX)

Populacja docelowa

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD), dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne

Perspektywa

Podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólna (NFZ i pacjenta) oraz pacjenta

Horyzont czasowy

12 miesięcy (1 rok)

Model

Wnioskodawca przedstawił skróty kalkulacyjny wykonany w programie Microsoft Excel, umożliwiający oszacowanie kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych z uwzględnionych perspektyw w założonym w analizie horyzoncie czasowym oraz wyznaczenie cen progowych. W obliczeniach przyjęto długość roku wynoszącą 365,25 dni.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono jedynie koszty nabycia leków. Założono, że pozostałe kategorie kosztów nie różnicują porównywanych interwencji.

Przyjęto pełne przestrzeganie przez pacjenta zaleceń lekarskich i brak zmian lub przerw terapii w horyzoncie czasowym analizy.

Na podstawie publikacji Brinkman 2016 przyjęto stosowanie terapii przez 217 dni w roku. W analizie wrażliwości testowano scenariusz zakładający stosowanie leków przez 365,25 dni w roku.

Dla każdego z uwzględnionych w analizie leków założono stosowanie przez pacjenta 1 tabletki leku na dobę (przepisywana dawka dobową, ang. prescribed daily dose, PDD). W analizie wrażliwości testowano przyjęcie dziennej dawki każdego z leków na poziomie zdefiniowanej dawki dobowej (ang. defined daily dose, DDD), wynoszącej dla PXN 3 mg, dla ATX – 80 mg, a dla MPH – 30 mg.

Cenę za poszczególne opakowania technologii wnioskowanej przyjęto zgodnie z wnioskami refundacyjnymi. Udziały opakowań PXN w rynku przyjęto na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę, dotyczących sprzedaży poza refundacją. W analizie podstawowej uwzględniono dane z [redacted]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Udziały opakowań PXN w rynku przyjęte w analizie podstawowej i w scenariuszach analizy wrażliwości [źródło: dane wnioskodawcy]

Opakowanie	Udział w rynku		
PXN 1 mg			
PXN 2 mg			
PXN 3 mg			
PXN 4 mg			
PXN 5 mg			
PXN 6 mg			
PXN 7 mg			

Koszt ATX i MPH przyjęto jako średnią cenę za PDD/DDD ważoną udziałem w rynku poszczególnych opakowań danej substancji czynnej na podstawie Obwieszczenia 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. oraz danych refundacyjnych NFZ za okres od marca 2025 r. do lutego 2026 r.

W analizie podstawowej nie uwzględniono obecności produktów leczniczych zawierających ATX i MPH na wykazie D1 i związanej z nią refundacji pewnego odsetka opakowań tych leków na poziomie 100%. W analizie wrażliwości testowano scenariusze SA 3A-SA 3D, zakładające refundację uwzględnionych w analizie leków w ramach wykazu D1. Dla wszystkich tych scenariuszy wnioskodawca przyjął odsetek opakowań ATX i MPH refundowanych w ramach listy D1 (refundacja 100%) w oszacowanej wysokości wynoszącej odpowiednio 3,9% i 19%. Dla PXN testowano wartość odsetka opakowań wydawanych pacjentom bezpłatnie w ramach listy D1 wynoszącą w scenariuszach SA 3A-SA 3D odpowiednio 3%, 5%, 8% i 100%.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej: PXN w monoterapii lub w skojarzeniu z MPH vs ATX, różnica rocznego kosztu terapii

Kategoria wyników [PLN]	PXN	PXN + MPH	ATX
Perspektywa NFZ			
Średni roczny koszt terapii (ważony udziałem opakowań)			
Różnica kosztów względem ATX			
Perspektywa wspólna			
Średni roczny koszt terapii (ważony udziałem opakowań)			
Różnica kosztów względem ATX			
Perspektywa pacjenta			
Średni roczny koszt terapii (ważony udziałem opakowań)			
Różnica kosztów względem ATX			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PXN w monoterapii lub w skojarzeniu z MPH w miejsce ATX wiąże się z wyższymi kosztami z każdej z uwzględnionych perspektyw. Z perspektywy NFZ wzrost rocznych

kosztów terapii w przypadku PXN i PXN + MPH wyniósł odpowiednio [REDACTED], z perspektywy wspólnej – [REDACTED], a z perspektywy pacjenta – [REDACTED].

Wnioskodawca przedstawił także zestawienie rocznych kosztów terapii poszczególnymi opakowaniami PXN (w monoterapii oraz w skojarzeniu z MPH) oraz ich różnicę względem średniego rocznego kosztu terapii ATX (ważonego udziałem opakowań). Dla każdego z opakowań PXN w zestawieniu ze średnim kosztem ATX pozostawał interwencją droższą. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Roczne koszty terapii poszczególnymi opakowaniami PXN w monoterapii lub w skojarzeniu z MPH oraz ich różnica względem średniego rocznego kosztu terapii ATX (ważonego udziałem opakowań)

Opakowanie	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	Roczny koszt terapii [PLN]	Różnica względem średniego rocznego kosztu terapii ATX [PLN]	Roczny koszt terapii [PLN]	Różnica względem średniego rocznego kosztu terapii ATX [PLN]	Roczny koszt terapii [PLN]	Różnica względem średniego rocznego kosztu terapii ATX [PLN]
PXN w monoterapii						
PXN 1 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PXN 2 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PXN 3 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PXN 4 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PXN 5 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PXN 6 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PXN 7 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PXN w skojarzeniu z MPH						
PXN 1 mg + MPH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PXN 2 mg + MPH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PXN 3 mg + MPH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PXN 4 mg + MPH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PXN 5 mg + MPH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PXN 6 mg + MPH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PXN 7 mg + MPH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przedstawił oszacowania cen zbytu netto za poszczególne opakowania PXN, przy których różnica kosztów stosowania leku wnioskowanego i komparatora jest równa zero. Dla porównania zamieszczono ceny zbytu netto proponowane przez wnioskodawcę we wnioskach refundacyjnych. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy dla PXN w monoterapii i w skojarzeniu z MPH

Opakowanie	Ceny progowe [PLN]			Proponowane CZN we wnioskach refundacyjnych [PLN]
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta	
PXN w monoterapii				
PXN 1 mg				
PXN 2 mg				
PXN 3 mg				
PXN 4 mg				

Opakowanie	Ceny progowe [PLN]			Proponowane CZN we wnioskach refundacyjnych [PLN]
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta	
PXN 5 mg				
PXN 6 mg				
PXN 7 mg				
PXN w skojarzeniu z MPH				
PXN 1 mg				
PXN 2 mg				
PXN 3 mg				
PXN 4 mg				
PXN 5 mg				
PXN 6 mg				
PXN 7 mg				

* oszacowanie jest niemożliwe z uwagi na wyższy koszt z perspektywy pacjenta MPH niż ATX

Oszacowane ceny progowe w zależności od opakowania wynoszą z perspektywy NFZ, wspólnej i pacjenta w przypadku PXN w monoterapii odpowiednio od [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED], a w przypadku PXN stosowanego w skojarzeniu z MPH odpowiednio od [REDACTED] i [REDACTED] (nie ma możliwości przeprowadzenia oszacowań z perspektywy pacjenta z uwagi na wyższy koszt MPH niż ATX z tej perspektywy).

W związku z nieprzedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości technologii wnioskowanej nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. ATX), w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Przewagę technologii wnioskowanej wobec komparatora wykazano na drodze porównania pośredniego.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca zaprezentował wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, w ramach której przetestował 8 scenariuszy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz komentarz do wyboru komparatora w rozdziale „3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę” niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	NIE/?	Mimo stwierdzonych w badaniu Hervas 2014 istotnych statystycznie różnic między porównywanymi technologiami, wnioskodawca przyjął założenie o ich zbliżonej skuteczności i zbliżonym bezpieczeństwie i wykonał analizę minimalizacji kosztów. Wskazano także, iż przyjęte założenie ma charakter konserwatywny. Agencja podtrzymuje stanowisko, iż bardziej adekwatną techniką byłaby analiza kosztów użyteczności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	Mimo stwierdzonych istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w odnalezionym w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badaniu Hervas 2014, wnioskodawca przyjął założenie o ich zbliżonej skuteczności i zbliżonym bezpieczeństwie.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont czasowy właściwy dla wybranej przez wnioskodawcę techniki analitycznej.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	W analizie nie dokonywano oszacowania efektów zdrowotnych – wykonano analizę minimalizacji kosztów.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	nd	Horyzont czasowy analizy nie przekracza roku.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wykonano deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

- Podstawowym ograniczeniem przedstawionej analizy jest przyjęta technika analityczna minimalizacji kosztów, która nie znajduje jednoznacznego uzasadnienia w danych przedstawionych w ramach AKL. W opinii Agencji, uwzględniając wykazane w AKL różnice pomiędzy interwencjami, należałoby przeprowadzić analizę kosztów-użyteczności;
- Udziały opakowań PXN w rynku przyjęto w analizie na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę, co stanowi ograniczenie danych wejściowych analizy z uwagi na brak możliwości ich weryfikacji.
- W toku prac analitycznych stwierdzono błąd w modelu w formułach służących do oszacowania odsetka opakowań ATX i MPH wydawanych w ramach wykazu D1 – szczegóły przedstawiono poniżej w sekcji „Walidacja modelu”.

Walidacja modelu

Wnioskodawca wskazał w analizie, iż w celu weryfikacji poprawności technicznej, model został przetestowany z użyciem różnych (w tym skrajnych) parametrów wejściowych, a uzyskane wyniki zweryfikowano pod kątem logicznej spójności.

Wnioskodawca opisał także wyniki przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych przeprowadzonego w ramach walidacji konwergencji. Dwie spośród odnalezionych publikacji dotyczyły porównania PXN i ATX. Przedstawione w nich wyniki były spójne z wynikami analizy wnioskodawcy – PXN w porównaniu z ATX był technologią wiążącą się z wyższymi kosztami.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błąd w formułach użytych w kolumnie „Liczba darmowych opakowań” (arkusz „Obliczenia”, kolumna AB, wiersze 16-27 i 32-45) – formuła odnosi się do kolumny L („Cena detaliczna, PLN”) zamiast do kolumny M („Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN”). Ponadto w modelu dostarczonym wraz z uzupełnionymi analizami uszkodzone są makra – nie jest możliwe uruchomienie makra przypisanego do przycisku „Analiza progowa”.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólna (NFZ i świadczeniobiorcy) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

2 lata

Struktura modelu

Wnioskodawca przedstawił model wykonany w programie Microsoft Excel. Model umożliwia przeprowadzenia obliczeń dla scenariusza podstawowego oraz scenariuszy analizy wrażliwości (zmienne parametry kosztowe, przejmowania rynku i populacyjne).

Scenariusze uwzględnione w analizie:

- Scenariusz istniejący – dostępność we wskazaniu wnioskowanym refundowanej ATX; brak finansowania PXN w populacji docelowej,
- Scenariusz nowy – rozpoczęcie finansowania PXN w populacji docelowej w ramach katalogu A, w nowej grupie limitowej.

Dla scenariusza nowego założono, że w pierwszym, drugim i trzecim miesiącu dostępności refundowanego PXN do leczenia włączonych zostanie odpowiednio [] prognozowanej liczby pacjentów, którzy rozpoczną stosowanie leku wnioskowanego w I roku analizy. Dla pozostałych miesięcy I roku i dla całego II roku analizy założono [] włączanie pacjentów do leczenia w scenariuszu nowym. Ponadto przyjęto, że u 50% chorych guanfacyna będzie stosowana w monoterapii, a u pozostałych 50% - w skojarzeniu z metylofenidatem.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W analizie przyjęto liczebność populacji docelowej w wysokości liczby pacjentów leczonych refundowaną ATX, powiększonej o założony roczny przyrost liczby pacjentów wynoszący []. Oszacowania przeprowadzono na podstawie danych refundacyjnych NFZ za okres od marca 2025 r. do lutego 2026 r., przy założeniu stosowania przez pacjenta 1 tabletki leku dziennie i przyjmowania leku przez 217 dni w roku (liczba dni terapii na podstawie publikacji Brinkman 2016). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Liczebność populacji docelowej – etapy oszacowań wnioskodawcy

Etapy oszacowań	Liczebność populacji	Źródło
Liczba pacjentów leczonych refundowaną ATX (liczba zrefundowanych tabletek [PDD] / 217 dni terapii w roku)	18 039	dane NFZ (III 2025 – II 2026), założenie wnioskodawcy, Brinkman 2016
Liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy (roczny przyrost liczby pacjentów: 10%)	[]	założenie wnioskodawcy

Skróty: ATX – atomoksetyna; PDD – przepisana dawka dobową (ang. prescribed daily dose)

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne odsetki rocznego przyrostu liczby pacjentów (5% i 15%).

Udziały w rynku

Założone przez wnioskodawcę przejęcie udziałów ATX przez lek wnioskowany w scenariuszu nowym w horyzoncie czasowym analizy (wariant podstawowy, minimalny i maksymalny) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Przejmowanie udziałów w scenariuszu nowym w poszczególnych wariantach analizy (założenie wnioskodawcy)

Wariant analizy	Przejmowanie udziałów atomoksetyny	
	I rok	II rok
Analiza podstawowa		
Wariant minimalny		
Wariant maksymalny		

Dodatkowo w jednym ze scenariuszy wrażliwości (SA 6) przyjęto przejmowanie pacjentów z refundowanego rynku atomoksetyny na poziomie w I. roku i w II. roku.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty i związane z kosztami scenariusze analizy wrażliwości są tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej (patrz rozdział 5.1.2. „Dane wejściowe do modelu” niniejszej AWA).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [PLN]						
Koszty PXN*						
Koszty MPH						
Koszty ATX						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy [PLN]						
Koszty PXN*						
Koszty MPH						
Koszty ATX						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne [PLN]						
Koszty PXN*						
Koszty MPH						
Koszty ATX						
Koszty sumaryczne	2 104 097,53	2 692 385,96	3 420 327,49	4 492 335,82	1 316 229,96	1 799 949,86

* suma kosztów dla wszystkich preparatów Paxneury

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem Paxneury w populacji docelowej analizy wyniesie około 2,1 mln PLN w I. roku oraz około 2,7 mln PLN w II. roku analizy. W perspektywie wspólnej wzrost wydatków wyniesie odpowiednio około 3,4 mln PLN i około 4,5 mln PLN, oraz w perspektywie pacjenta 1,3 mln i 1,8 mln PLN.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił warianty:

- minimalny – przejmowanie pacjentów z refundowanego rynku atomoksetyny określone na poziomie [] w I. roku oraz [] w II. roku;
- maksymalny – przejmowanie pacjentów z refundowanego rynku atomoksetyny określone na poziomie [] w I. roku oraz [] w II. roku;

a także:

- 1A – dawkowanie zgodnie z DDD;
- 2A, 2B – alternatywne założenia udziału opakowań guanfacyny w rynku;
- 3A, 3B, 3C, 3D – uwzględnienie opakowań atomoksetyny wydawanych bezpłatnie w ramach listy D1 zgodnie ze stanem aktualnym, oraz z założeniem, że po uzyskaniu finansowania ze środków publicznych Paxneury odsetek opakowań wydawanych bezpłatnie wyniesie: 3%, 5%, 8% lub 100%;
- 4 – przyjęcie liczby dni terapii w roku na poziomie 365,25 dni;
- 5A, 5B – odsetek przyrostu liczby pacjentów z ADHD w kolejnych latach na poziomach [] lub [];
- 6 – przejmowanie pacjentów z refundowanego rynku atomoksetyny określone na poziomie [] w I. roku oraz [] w II. roku ([]).

Szczegółowy opis scenariuszy analizy wrażliwości znajduje się w rozdz. 3.7. AWB wnioskodawcy.

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie minimalnym i maksymalnym – całkowite wydatki inkrementalne

Scenariusz	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	I rok [PLN]	II rok [PLN]	I rok [PLN]	II rok [PLN]	I rok [PLN]	II rok [PLN]
Podstawowy (BC)	2 104 097,53	2 692 385,96	[]	[]	[]	[]
Minimalny (zmiana vs BC)*	1 733 274,70 (-17,6%)	2 215 344,38 (-17,7%)	[]	[]	[]	[]
Maksymalny (zmiana vs BC)*	2 845 743,20 (35,2%)	3 646 469,12 (35,4%)	[]	[]	[]	[]

* obliczenia Agencji

W przypadku przyjęcia scenariusza minimalnego, wprowadzenie produktu leczniczego Paxneury do refundacji generuje [] kosztów inkrementalnych względem analizy podstawowej o ok. 18% w perspektywie NFZ, ok. [] w perspektywie wspólnej, oraz ok. [] w perspektywie pacjenta.

W przypadku przyjęcia scenariusza maksymalnego, wprowadzenie produktu leczniczego Paxneury do refundacji generuje [] kosztów inkrementalnych względem analizy podstawowej o ok. 35% w perspektywie NFZ, ok. [] w perspektywie wspólnej, oraz ok. [] w perspektywie pacjenta.

Tabela 37. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości – procentowa zmiana względem wariantu podstawowego (BC)

Scenariusz	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	Zmiana vs BC [%]		Zmiana vs BC [%]		Zmiana vs BC [%]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
BC [PLN]	2 104 097,53	2 692 385,96	[]	[]	[]	[]
SA 1	[]	[]	[]	[]	[]	[]
SA 2A	[]	[]	[]	[]	[]	[]
SA 2B	[]	[]	[]	[]	[]	[]
SA 3A	[]	[]	[]	[]	[]	[]
SA 3B	[]	[]	[]	[]	[]	[]

Scenariusz	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	Zmiana vs BC [%]		Zmiana vs BC [%]		Zmiana vs BC [%]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SA 3C						
SA 3D						
SA 4						
SA 5A						
SA 5B						
SA 6						

W scenariuszach analizy wrażliwości zmiana kosztów inkrementalnych względem analizy podstawowej:

- W perspektywie NFZ wahał się od do w II. roku analizy przy czym największy wpływ na wzrost kosztów miał scenariusz SA 6 (alternatywne założenie o przejmowaniu pacjentów z refundowanego rynku atomoksetyny), natomiast największy wpływ na obniżenie kosztów miał scenariusz ;
- W perspektywie wspólnej wahał się od do przy czym największy wpływ na wzrost kosztów miał scenariusz , natomiast największy wpływ na obniżenie kosztów miał scenariusz ;
- W perspektywie pacjenta wahał się od do przy czym największy wpływ na wzrost kosztów miał scenariusz , natomiast największy wpływ na obniżenie kosztów miał scenariusz .

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Udział w rynku w scenariuszu nowym przyjęto na podstawie . W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości. Założenia dot. udziałów w rynku mają charakter arbitralny. Nie szacowano populacji na podstawie danych epidemiologicznych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (ze względu na czas obowiązywania decyzji refundacyjnej), jednak w świetle informacji, że lek może być stosowany długoterminowo, przyjęty horyzont czasowy może być niewystarczający do wiarygodnej oceny wpływu na budżet.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Udział poszczególnych opakowań w rynku przyjęto na podstawie
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Dane pozyskane przez Agencję wskazują na mniejszą liczbę sprzedanych opakowań, jednak może to wynikać z odmiennej metody pozyskania danych.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wskazano w rozdz. 6.2.2.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Wskazanie własne ograniczeń analizy i dyskusja wnioskodawcy znajdują się w rozdz. 7 AWB wnioskodawcy.

Z uwagi na fakt, iż część założeń została oparta na założeniach przyjętych w modelu ekonomicznym, ograniczenia dot. AE wnioskodawcy dotyczą również AWB (rozdz. 5.3.1. niniejszej AWA).

Jako ograniczenie przedstawionej analizy wskazać należy oparcie prognoz w zakresie udziałów leków w scenariuszu nowym na [] na poziomie [] i [] pacjentów w kolejnych latach analizy, tj. ok. [] i [] pacjentów. Jednak jak wskazano w rozdz. 2. niniejszej analizy, w opinii KK dr n. med. Aleksandry Lewandowskiej szacowana populacja potencjalnie kwalifikująca się do leczenia guanfacyną po nieskuteczności/nietolerancji stymulantów to szacunkowo 18 – 64 tys. pacjentów, po nieskuteczności stymulantów i atomoksetyny 7 – 32 tys. pacjentów, a w przypadku terapii add-on do stymulantu 9 – 48 tys. osób, a odsetki o których oceniana technologia byłaby stosowana to odpowiednio 30 – 50% (w pierwszym roku 15 – 25%), 40 – 70%, oraz 20 – 40%. Informacje te sugerują, że liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku refundacji mogą być niedoszacowane, zwłaszcza w kolejnych latach refundacji.

Według opublikowanych na portalu e-zdrowie danych za lata 2010-2024⁵ dot. liczby pacjentów z udzielonym świadczeniem z rozpoznaniem głównym wg ICD-10 F90: Zaburzenia hiperkinetyczne (wraz z rozszerzeniami) widoczny jest trend wzrostowy liczby tych pacjentów w raportowanym okresie zarówno w grupie dzieci 0 – 12 r.ż. jak i 13 – 17 r.ż. (z widocznym czasowym obniżeniem liczby leczonych pacjentów w okresie około-pandemicznym COVID-19). Biorąc po uwagę, że w 2024 roku liczba pacjentów wzrosła o około 25% pacjentów względem roku poprzedniego w obu tych grupach wiekowych, testowane warianty odsetka rocznego przyrostu pacjentów na poziomie [] (analiza podstawowa) oraz [] (analiza wrażliwości SA 5B) mogą być niewystarczające do oceny wpływu tego czynnika na wynik AWB i prowadzić do potencjalnego niedoszacowania kosztów refundacji.

W AWB wnioskodawcy oszacowania ograniczono do dodatkowych wydatków/oszczędności związanych z wprowadzeniem refundacji guanfacyny w docelowej populacji chorych jedynie wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy, założono, że wydatki ponoszone na pacjentów dotychczas leczonych w tym wskazaniu nie różnicują obydwu analizowanych scenariuszy. Pominięcie pacjentów dotychczas samofinansujących terapię, pomija potencjalne przesunięcia między sektorem prywatnym a publicznym po wprowadzeniu refundacji. Konsekwencją takiego podejścia może być niedoszacowanie liczby pacjentów, a co za tym idzie niedoszacowania całkowitych kosztów refundacji.

Ponieważ lek ma być stosowany w ramach kompleksowego programu leczenia ADHD, należy mieć na uwadze, iż liczba pacjentów leczonych GXR będzie ograniczona przez dostępność liczby specjalistów i ośrodków realizujących taki program, oraz oddaleniem zamieszkania pacjenta od ośrodków, gdzie taki program leczenia może być realizowany. Na aspekt dostępności kompleksowej opieki zwraca również uwagę konsultant wojewódzkiej dr n. med. Lidia Popek.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

⁵ Zaburzenia psychiczne oraz zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) w latach 2010-2024 (data publikacji: 23.05.2025 r.)
<https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/adhd-zaburzenia-psychiczne>

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury lub Intuniv) w proponowanym wskazaniu refundacyjnym, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk>;
- Australia - <https://www.pbs.gov.au>;
- Kanada – <http://www.cda-amc.ca>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Holandia - <https://www.zorginstituutnederland.nl/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.04.2026 r. (aktualizacja wyszukiwania dnia 02.07.2026 r.) przy zastosowaniu słowa kluczowego „guanfacine”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych, 2 rekomendacje pozytywne warunkowo oraz 2 rekomendacje negatywne.

Cztery rekomendacje pozytywne (AWMSG 2025, HAS 2017, SMC 2016, ZN 2016) dotyczyły stosowania ocenianej technologii u pacjentów, u których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne. Wśród pozostałych dwóch rekomendacji pozytywnych jedna dotyczyła pacjentów, u których stosowanie terapii stymulującej jest przeciwwskazane lub nietolerowane (PBAC 2017), a druga terapii dodanej (add-on) do leczenia stymulantami u pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniej odpowiedzi na optymalną terapię stymulującą (PBAC 2018). Jedna rekomendacja pozytywna warunkowo obejmowała populację, w której wystąpiły nietolerowane działania niepożądane po zastosowaniu co najmniej jednego psychostymulanta na bazie amfetaminy i jednego psychostymulanta na bazie metylofenidatu, które wymagają przerwania leczenia, lub jeśli występują przeciwwskazania do stosowania psychostymulantów (CDC-AMC 2026a). Druga rekomendacja pozytywna warunkowo dotyczyła terapii skojarzonej u pacjentów, u których choroba nie reaguje optymalnie na psychostymulanty (CDC-AMC 2026b). Negatywna rekomendacja PBAC 2017 odnosiła się do stosowania w przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi na leczenie stymulantami (guanfacyna jako monoterapia lub terapia skojarzona [add-on] ze stymulantami). Druga z negatywnych rekomendacji dotyczyła leczenia w monoterapii dzieci w wieku od 6 do 12 lat chorych na ADHD z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą metylofenidatu i amfetaminy, lub u których leki te są przeciwwskazane lub niewskazane, a także jako terapia wspomagająca w leczeniu ADHD u dzieci w wieku od 6 do 12 lat z suboptymalną odpowiedzią na psychostymulanty (CADTH 2013).

Większość pozytywnych rekomendacji wskazywała, że guanfacyna odpowiada na istotną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną u pacjentów, którzy nie tolerują psychostymulantów, mają przeciwwskazania do ich stosowania lub nie uzyskują zadowalającej odpowiedzi na leczenie. Podkreślano także skuteczność leku w zakresie redukcji objawów ADHD, ograniczoną liczbę dostępnych alternatyw terapeutycznych oraz potencjalne korzyści społeczne i funkcjonalne wynikające z lepszej kontroli choroby. Pomimo niepewności dotyczących długoterminowej skuteczności i efektywności kosztowej, większość agencji uznała stosunek korzyści do ryzyka za korzystny w odpowiednio dobranej populacji pacjentów. Rekomendacje warunkowo pozytywne wskazują, że korzyści wynikające ze stosowania guanfacyny przewyższają niepewności związane z terapią, jednak refundacja powinna być ograniczona do ściśle określonych grup pacjentów oraz obwarowana dodatkowymi warunkami. Negatywne rekomendacje wynikały głównie z niepewności dotyczącej skuteczności klinicznej i opłacalności kosztowej guanfacyny oraz z ograniczonej bazy dowodowej dostępnej w czasie przeprowadzania ocen.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (XR)*

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja i uzasadnienie
CDC-AMC 2026a	Monoterapia ADHD	Komisja FMEC rekomenduje refundację guanfacyny w monoterapii ADHD u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, pod warunkiem spełnienia następujących warunków: u pacjenta wystąpiły nietolerowane działania niepożądane po zastosowaniu co najmniej jednego psychostymulanta na bazie amfetaminy i jednego psychostymulanta na bazie metylofenidatu, które wymagają przerwania leczenia, lub u pacjenta występują przeciwwskazania do stosowania psychostymulantów. <u>Uzasadnienie:</u> Pomimo istniejących niepewności klinicznych uznano, że guanfacyna XR odpowiada na istotną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną. ADHD jest chorobą

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja i uzasadnienie
		mogącą prowadzić do długotrwałych konsekwencji w zakresie funkcjonowania społecznego, edukacyjnego i emocjonalnego. Chociaż psychostymulanty pozostają standardem leczenia pierwszego rzutu, część pacjentów nie toleruje tych terapii lub posiada przeciwwskazania do ich stosowania. W tej grupie chorych dostępność alternatyw farmakologicznych jest ograniczona, a guanfacyna XR może stanowić wartościową opcję terapeutyczną. uznano, że korzyści wynikające z zapewnienia dodatkowej opcji terapeutycznej dla pacjentów nietolerujących psychostymulantów lub posiadających przeciwwskazania do ich stosowania przewyższają zidentyfikowane ograniczenia dowodów. Z tego względu zaleca się refundację guanfacyny XR w ściśle określonej populacji pacjentów oraz przy zachowaniu warunków dotyczących bezpieczeństwa i akceptowalności kosztów terapii.
CDC-AMC 2026b	Terapia skojarzona w ADHD	Komisja FMEC rekomenduje warunkowo refundację guanfacyny w ramach terapii wspomagającej leczenie psychostymulantami w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których choroba nie reaguje optymalnie na psychostymulanty. Stosowanie leku należy przerwać w przypadku wystąpienia niedopuszczalnych objawów toksyczności. Lek Guanfacine XR musi stanowić opłacalne rozwiązanie dla programów refundacyjnych. <u>Uzasadnienie:</u> Komitet stwierdził, że guanfacyna XR wykazuje akceptowalną wartość kliniczną w porównaniu z odpowiednimi komparatorami w warunkach kanadyjskich. Pomimo dostępnych metod leczenia istnieje znaczna potrzeba kliniczna związana z ADHD. Stosowanie guanfacyny XR może przyczynić się do zaspokojenia istotnych potrzeb społecznych i funkcjonalnych związanych z ADHD, które pozostają niezaspokojone pomimo dostępności opcji terapeutycznych. Komitet uznał, że przy wdrażaniu guanfacyny XR jako terapii wspomagającej do psychostymulantów w leczeniu ADHD istnieją istotne kwestie ekonomiczne, które należy uwzględnić.
AWMSG 2025	Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne. Guanfacyna (Intuniv) o przedłużonym uwalnianiu musi być stosowana jako element kompleksowego programu leczenia ADHD, obejmującego zazwyczaj środki psychologiczne, edukacyjne i społeczne.	Intuniv Guanfacyna (Intuniv) PR (ang. prolonged release) jest zalecana do stosowania w ramach NHS Wales w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leki pobudzające nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne. Guanfacyna (Intuniv) PR musi być stosowana w ramach kompleksowego programu leczenia ADHD, obejmującego zazwyczaj środki psychologiczne, edukacyjne i społeczne. <u>Uzasadnienie:</u> Komisja oceniająca uznała, że skuteczność kliniczna została już potwierdzona, w związku z czym nie rozpatrywano żadnych dowodów potwierdzających tę skuteczność. Była to ocena ograniczona, stąd kwestia opłacalności nie została uwzględniona. Atomoksetynę uznano za odpowiedni komparator. Komisja przyznała, że w ramach NHS Wales oraz w porównaniu z innymi regionami Wielkiej Brytanii występują nierówności w zakresie rutynowego dostępu do guanfacyny stosowanej w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży, co powoduje niezaspokojone potrzeby kliniczne w niektórych rejonach Walii. Komisja uznaje, że guanfacyna jest uwzględniona w wytycznych klinicznych NICE NG87; lekarze twierdzą, że wytyczne te są przestrzegane w ramach NHS Wales w zakresie diagnozowania i leczenia ADHD. Komisja uważa, że zapewnienie rutynowej dostępności guanfacyny w całym NHS Wales będzie miało niewielki wpływ na budżet i świadczone usługi.
PBAC 2018	Leczenie ADHD jako terapia dodana (add-on) do leczenia stymulantami u pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniej odpowiedzi na optymalną terapię stymulującą.	Intuniv (tabletki 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg) Ponowne złożenie wniosku dotyczące objęcia guanfacyny refundacją w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) jako terapii dodanej (add-on) u wybranych pacjentów, u których nie udało się uzyskać odpowiedniej odpowiedzi na zoptymalizowane leczenie lekami stymulującymi. PBAC zalecił objęcie guanfacyny refundacją jako terapii dodanej w połączeniu z optymalnie dobraną terapią stymulującą, w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u pacjentów, u których utrzymują się umiarkowane do ciężkich objawy ADHD. <u>Uzasadnienie:</u> Guanfacyna jako terapia dodana zapewnia istotną poprawę skuteczności względem placebo u pacjentów leczonych optymalną terapią stymulującą. PBAC podkreślił, że istnieje realna potrzeba terapeutyczna u pacjentów pozostających z objawami mimo leczenia. PBAC potwierdził gorszy profil bezpieczeństwa guanfacyny niż placebo, jednak uznano, że korzyści mogą przeważać ryzyko w tej konkretnej populacji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja i uzasadnienie
		Wnioskodawca obniżył cenę leku, co korzystnie wpłynęło na wartość ICER. Pomimo, że ICER był dość wysoki, to był akceptowalny ze względu na potrzebę kliniczną
PBAC 2017	Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u pacjentów (dzieci i młodzieży 6–18 lat), z: - przeciwwskazaniami do leków stymulujących (stosowanych w monoterapii), - nietolerancją leków stymulujących (monoterapia), - brakiem odpowiedniej odpowiedzi na leczenie stymulantami (guanfacyna jako monoterapia lub terapia skojarzona [add-on] ze stymulantami).	Intuniv (tabletki 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg) PBAC zarekomendował objęcie guanfacyny refundacją na podstawie wyników analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z atomoksetyną w leczeniu pacjentów z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), u których stosowanie terapii stymulującej jest przeciwwskazane lub nietolerowane. PBAC nie zarekomendował objęcia guanfacyny refundacją jako leczenia wspomagającego u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na leczenie stymulantami, ze względu na niepewną istotność kliniczną wyników badań oraz niepewną opłacalność kosztową. PBAC nie zarekomendował również objęcia guanfacyny refundacją jako monoterapii u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na leczenie stymulantami, ponieważ przedstawione dowody nie uzasadniały refundacji w tej populacji. <u>Uzasadnienie:</u> Pozytywna rekomendacja: - istnienie potrzeby terapeutycznej - brak istotnej różnicy skuteczności względem atomoksetyny - akceptowalny profil korzyści vs ryzyko - wyniki CMA w porównaniu do atomoksetyny Negatywna rekomendacja: - niepewna skuteczność kliniczna, pomimo różnic istotnych statystycznie - badania nie obejmowały dokładnie populacji docelowej (np. pacjenci nie musieli mieć przeciwwskazań do stymulantów ani ich nietolerować) - nieakceptowalna efektywność kosztowa - duża niepewność modelu ekonomicznego
HAS 2017	Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (TDAH) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leki psychostymulujące nie są odpowiednie, nie były tolerowane i/lub nie były skuteczne. INTUNIV powinien być stosowany w ramach kompleksowego leczenia TDAH obejmującego zazwyczaj działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne	Intuniv (tabletki 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg) HAS rekomenduje wpisanie guanfacyny (Intuniv) na listę leków refundowanych, dostępnych w aptekach oraz do stosowania w szpitalach w leczeniu ciężkiego ADHD u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, w przypadku braku skuteczności prawidłowo prowadzonego leczenia metylfenidatem w skojarzeniu z oddziaływaniami psychologicznymi, edukacyjnymi i społecznymi, bądź też w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do jego stosowania. Proponowany poziom refundacji: 15% <u>Uzasadnienie:</u> • umiarkowane krótkoterminowe wyniki skuteczności w porównaniu z placebo, • niepewność co do skuteczności w precyzyjnym wskazaniu objętym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, • budzący obawy profil tolerancji guanfacyny, w szczególności krótkoterminowe działania niepożądane o charakterze neuropsychiatrycznym i sercowo-naczyniowym oraz nieznane działania długoterminowe,
SMC 2016	Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których stosowanie leków pobudzających nie jest wskazane, nie jest tolerowane lub okazało się nieskuteczne. Leczenie musi być prowadzone w ramach kompleksowego programu terapeutycznego ADHD, obejmującego zazwyczaj działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne.	Intuniv (tabletki 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg) Rekomendacja pozytywna odnośnie do stosowania guanfacyny (Intuniv) w ramach NHS Scotland. <u>Uzasadnienie:</u> W dwóch badaniach III fazy (SPD503-316 i SPD503-315) przeprowadzonych wśród dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ADHD wykazano, że guanfacyna łagodziła objawy ADHD w porównaniu z placebo.
ZN 2016	Leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku 6–17 lat, w sytuacjach, gdy leki stymulujące: - nie są odpowiednie, - nie są dobrze tolerowane, lub	Intuniv (tabletki 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg) Rekomendacja pozytywna odnośnie objęcia refundacją guanfacyny w leczeniu ADHD w załączniku 1A, w klastrze 0N06BAAO V, ze standardową dawką wynoszącą 3 mg. <u>Uzasadnienie:</u>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja i uzasadnienie
	- okazały się nieskuteczne, Guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu ma być stosowana jako element kompleksowego programu leczenia ADHD, obejmującego także interwencje psychologiczne, edukacyjne i społeczne.	Na podstawie porównań pośrednich można stwierdzić, że guanfacyna jest co najmniej równie skuteczna jak atomoksetyna w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są dobrze tolerowane lub wykazano ich nieskuteczność. Zbliżony do atomoksetyny charakter działań niepożądanych, jednak częstość ich występowania wydaje się być większa w przypadku guanfacyny niż atomoksetyny.
CADTH 2013	Leczenie w monoterapii dzieci w wieku od 6 do 12 lat chorych na ADHD z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą metylofenidatu i amfetaminy lub u których leki te są przeciwwskazane lub niewskazane, a także jako terapia wspomagająca w leczeniu ADHD u dzieci w wieku od 6 do 12 lat z suboptymalną odpowiedzią na psychostymulanty.	Intuniv XR (tabletki 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg) Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> 1. Brak wystarczających dowodów z randomizowanych badań kontrolowanych (RCT), aby ocenić porównawczą korzyść kliniczną GXR stosowanej w monoterapii w odniesieniu do innych, tańszych opcji leczenia zespołu ADHD. 2. Dowody dotyczące stosowania GXR jako terapii wspomagającej (add-on) w ADHD ograniczają się do jednego badania RCT (SPD503-313; N = 461) o czasie trwania zaledwie 8 tygodni. Chociaż brak jest terapii zatwierdzonych do stosowania jako leczenie wspomagające w ADHD, pojedyncze uwzględnione badanie nie dostarczyło wystarczających dowodów do rzetelnej oceny ogólnej oraz długoterminowej korzyści klinicznej GXR w tej populacji pacjentów.

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język polski.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (dotyczy wszystkich wnioskowanych dawek)

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	TAK	TAK	Zarejestrowane wskazania		
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	TAK	TAK	Zarejestrowane wskazania		
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania	TAK	TAK	Zarejestrowane wskazania		
Holandia	TAK	TAK	Zarejestrowane wskazania		
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	TAK	TAK	Zarejestrowane wskazania		
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	TAK	TAK	Zarejestrowane wskazania		
Norwegia	TAK	TAK	Zarejestrowane wskazania		
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwecja	TAK	TAK	Zarejestrowane wskazania		
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Paxneury jest finansowany w ośmiu krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza problemu decyzyjnego	Guanfacyna (Paxneury®) w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest sp. z o.o. Warszawa, 2025
Analiza kliniczna	Guanfacyna (Paxneury®) w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży. Analiza kliniczna. HealthQuest sp. z o.o. Warszawa, 2025
Analiza ekonomiczna	Guanfacyna (Paxneury®) w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży. Analiza ekonomiczna. HealthQuest sp. z o.o. Warszawa, 2025
Analiza wpływu na budżet	Guanfacyna (Paxneury®) w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest sp. z o.o. Warszawa, 2025
Aneks do analiz HTA	Guanfacyna (Paxneury®) w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. HealthQuest sp. z o.o. Warszawa, 2026

Badania pierwotne i wtórne

CADTH 2014	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDR CLINICAL REVIEW REPORT FOR INTUNIV XR. 2014. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0349_IntunivXR_CL_Report_e.pdf
Catala-Lopez 2017	Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Ridao M, Macías Saint-Gerons D, Catalá MA, Tabarés-Seisdedos R, Moher D. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. <i>PLoS One</i> . 2017 Jul 12;12(7):e0180355. doi: 10.1371/journal.pone.0180355.
Correll 2021	Correll CU, Cortese S, Croatto G, Monaco F, Krinitzki D, Arrondo G, Ostinelli EG, Zangani C, Fornaro M, Estradé A, Fusar-Poli P, Carvalho AF, Solmi M. Efficacy and acceptability of pharmacological, psychosocial, and brain stimulation interventions in children and adolescents with mental disorders: an umbrella review. <i>World Psychiatry</i> . 2021 Jun;20(2):244-275. doi: 10.1002/wps.20881.
Cortese 2018	Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, Atkinson LZ, Tessari L, Banaschewski T, Coghill D, Hollis C, Simonoff E, Zuddas A, Barbui C, Purgato M, Steinhausen HC, Shokraneh F, Xia J, Cipriani A. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. <i>Lancet Psychiatry</i> . 2018 Sep;5(9):727-738. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30269-4. Cortese S, Adamo N, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Bhatti S, Carucci S, Del Giovane C, Atkinson LZ, Banaschewski T, Simonoff E, Zuddas A, Barbui C, Purgato M, Steinhausen HC, Shokraneh F, Xia J, Cipriani A, Coghill D; European ADHD Guidelines Group (EAGG). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological interventions for attention-deficit/hyperactivity disorder in children, adolescents and adults: protocol for a systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ Open</i> . 2017 Jan 10;7(1):e013967. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013967.
Farhat 2025	Farhat LC, Lannes A, Del Giovane C, Parlatini V, Garcia-Argibay M, Ostinelli EG, Tomlinson A, Chang Z, Larsson H, Fava C, Montastruc F, Cipriani A, Revet A, Cortese S. Comparative cardiovascular safety of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. <i>Lancet Psychiatry</i> . 2025 May;12(5):355-365. doi: 10.1016/S2215-0366(25)00062-8. Epub 2025 Apr 6. Erratum in: <i>Lancet Psychiatry</i> . 2025 Jul;12(7):e12. doi: 10.1016/S2215-0366(25)00171-3.
Hervas 2014	Hervas A, Huss M, Johnson M, McNicholas F, van Stralen J, Sreckovic S, Lyne A, Bloomfield R, Sikirica V, Robertson B. Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> . 2014 Dec;24(12):1861-72. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.09.014. Huss M, Sikirica V, Hervas A, Newcorn JH, Harpin V, Robertson B. Guanfacine extended release for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: efficacy following prior methylphenidate treatment. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> . 2016 May 5;112:1085-101. doi: 10.2147/NDT.S94158. Hervas, A., et al. (2015) Clinical global impressions-improvement scores by visit in a European, randomized, double-blind, placebo and active-controlled clinical trial of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>European child & adolescent psychiatry</i> 24, S138 DOI: 10.1007/s00787-015-0714-4. Abstrakt. Huss, M., et al. (2016). "Guanfacine extended release for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Efficacy following prior stimulant treatment." <i>European Neuropsychopharmacology</i> 26: S737. Abstrakt. Huss, M., et al. (2014) Guanfacine extended release for attention-deficit/hyperactivity disorder following inadequate response to prior methylphenidate. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 24, S727-s728. Abstrakt. Huss, M., et al. (2015) Attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV subscale analysis by visit in a European, phase 3, randomized, double-blind clinical trial of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity deficit. <i>European child & adolescent psychiatry</i> 24(1): S133-s134 DOI: 10.1007/s00787-015-0714-4. Abstrakt.
Huss 2018	Huss M et al. Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with ADHD. <i>European Child & Adolescent Psychiatry</i> (2018) 27:1283–1294. https://doi.org/10.1007/s00787-018-1113-4

- Joseph 2017 Joseph A, Ayyagari R, Xie M, Cai S, Xie J, Huss M, Sikirica V. Comparative efficacy and safety of attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Aug;26(8):875-897. doi: 10.1007/s00787-017-0962-6.
- Joseph, A., et al. (2014). "Systematic literature review and mixed treatment comparison of GXR versus other treatments in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)." *Value in Health* 17(7): A454. Abstrakt.
- Lachaine 2019 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. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019 Dec;29(10):730-739. doi: 10.1089/cap.2019.0097.
- Li 2017 Li Y, Gao J, He S, Zhang Y, Wang Q. An Evaluation on the Efficacy and Safety of Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: a Comparison of Multiple Treatments. *Mol Neurobiol*. 2017 Nov;54(9):6655-6669. doi: 10.1007/s12035-016-0179-6.
- Luan 2017 Luan R, Mu Z, Yue F, He S. Efficacy and Tolerability of Different Interventions in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Front Psychiatry*. 2017 Nov 13;8:229. doi: 10.3389/fpsy.2017.00229.
- NCT04085172 (SPD503-401) <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04085172>
<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502630-71-00>
- NICE 2018 Attention deficit hyperactivity disorder (update). Evidence reviews for pharmacological efficacy and sequencing pharmacological treatment. NICE guideline NG87. Intervention evidence review. March 2018
- Padilha 2018 Padilha SCOS, Virtuoso S, Tonin FS, Borba HHL, Pontarolo R. Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018 Oct;27(10):1335-1345. doi: 10.1007/s00787-018-1125-0.
- SMC 2016 Scottish Medicines Consortium. Guanfacine hydrochloride (Intuniv). 2016.
https://scottishmedicines.org.uk/media/1791/guanfacine_hydrochloride_intuniv_final_january_2016_for_website.pdf
- van Stralen 2020 van Stralen JPM. A Controlled Trial of Extended-Release Guanfacine and Psychostimulants on Executive Function and ADHD. *J Atten Disord*. 2020 Jan;24(2):318-325. doi: 10.1177/1087054717751197.
- Van, S. J. and E. Corsi (2015) The effect of GXR (guanfacine) as adjunctive treatment with stimulant therapy on executive function and quality of life: a phase IV, single center, randomized, double blind, placebo controlled, crossover evaluation. *ADHD Attention deficit and Hyperactivity Disorders* 7, S98 DOI: 10.1007/s12402-015-0169-y. Abstrakt.
- van Stralen 2021 van Stralen J, Gill SK, Reaume CJ, Handelman K. A retrospective medical chart review of clinical outcomes in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with guanfacine extended-release in routine Canadian clinical practice. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2021 Oct 4;15(1):55. doi: 10.1186/s13034-021-00402-5.
- Wilens 2012 Wilens TE, Bukstein O, Brams M, Cutler AJ, Childress A, Rugino T, Lyne A, Grannis K, Youcha S. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Jan;51(1):74-85.e2. doi: 10.1016/j.jaac.2011.10.012.
- Wilens TE, McBurnett K, Turnbow J, Rugino T, White C, Youcha S. Morning and Evening Effects of Guanfacine Extended Release Adjunctive to Psychostimulants in Pediatric ADHD. *J Atten Disord*. 2017 Jan;21(2):110-119. doi: 10.1177/1087054713500144.
- Cutler AJ, Brams M, Bukstein O, Mattingly G, McBurnett K, White C, Rubin J. Response/remission with guanfacine extended-release and psychostimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Oct;53(10):1092-101. doi: 10.1016/j.jaac.2014.08.001.
- Findling RL, 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 Jun;24(5):245-52. doi: 10.1089/cap.2013.0103.
- Wilens, T. E., et al. (2010). "A study of the coadministration of guanfacine extended release and a psychostimulant for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: Design and rationale." *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 20(6): 530. Abstrakt.
- Wilens, T. (2016) Treatment effects on early morning functioning in children with attention deficit/ hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 55, S315 DOI: 10.1016/j.jaac.2016.07.330. Abstrakt.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AADPA 2022 <https://adhdguideline.aadpa.com.au> [dostęp: 16.03.2026]
- AWMSG 2025 <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/guanfacine-intuniv2/>
- CADDRA 2020 <https://www.caddra.ca/wp-content/uploads/Canadian-ADHD-Practice-Guidelines-4.1-January-6-2021.pdf> [dostęp: 16.03.2026]
- CADTH 2013 <https://www.cda-amc.ca/guanfacine-hydrochloride>
- CBH 2026 https://cbhphilly.org/wp-content/uploads/2022/10/CBH_CPG_Pharma-ADHD-Treatment_2026-02.pdf [dostęp: 16.03.2026]
- CDA-AMC 2026a https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SX0755-000_Final_Rec.pdf [dostęp: 16.03.2026]
- CDA-AMC 2026b https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SX0755-001_Recommendation.pdf [dostęp: 16.03.2026]
- Centrum CBT 2023 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/standardy-organizacyjne-i-merytoryczne-dla-podmiotow-nowego-modelu-systemu-ochrony-zdrowia-psychicznego-dla-dzieci-i-mlodziezy> [dostęp: 16.03.2026]

HAS 2017	https://www.has-sante.fr/jcms/c_2769369/fr/intuniv-guanfacine-agoniste-alpha-adrenergique
NICE 2025	https://www.nice.org.uk/guidance/ng87 [dostęp: 16.03.2026]
PBAC 2017	https://www.pbs.gov.au/industry/pbac/psd/2017/07/guanfacine-hydrochloride-psd-july-2017
PBAC 2018	https://www.pbs.gov.au/industry/pbac/psd/2018/07/guanfacine-psd-july-2018
SMC 2016	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/guanfacine-hydrochloride-intuniv-fullsubmission-112316/
ZN 2016	https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2016/07/18/gvs-advies-guanfacine-intuniv-bij-adhd

Pozostałe publikacje

Brinkman 2016	Brinkman WB, Baum R, Kelleher KJ, et al. 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.
CDA-AMC 2026	https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SX0755-000_Guanfacine_ADHD_Combined.pdf [dostęp: 21.04.2026]
ChPL Paxneury	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paxneury (03.2025)
Njardvik 2025	Njardvik U i in. Psychiatric comorbidity in children and adolescents with ADHD: A systematic review and meta-analysis. Clin Psychol Rev. 2025 Jun;118:102571. doi: 10.1016/j.cpr.2025.102571. Epub 2025 Mar 26.
Rybicka 2020	ADHD u dzieci i młodzieży – obraz kliniczny. Medycyna Praktyczna https://www.mp.pl/psychiatria-dzieci-i-mlodziezy/adhd/255418.adhd-u-dzieci-i-mlodziezy-obraz-kliniczny [dostęp: 19.05.2026]
Rybicka 2021	ADHD u dzieci i młodzieży – diagnostyka różnicowa i rokowanie. Medycyna Praktyczna https://www.mp.pl/psychiatria-dzieci-i-mlodziezy/adhd/258309.adhd-u-dzieci-i-mlodziezy-diagnostyka-roznicowa-i-rokowanie.1 [dostęp: 19.05.2026]