

AESTIMO

Analiza Kliniczna

Elvanse[®] (lisdeksamfetamina dimezylanu)

w leczeniu dzieci z ADHD po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem

Wersja 1.0
Kraków 2018

Wykonawca

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

Autorzy

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

[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 14 listopada 2018 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie	11
ANALIZA KLINICZNA	22
1 Cel opracowania.....	23
2 Metodyka	23
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	23
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	23
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	24
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	26
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	27
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	28
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	28
2.2 Ocena bezpieczeństwa	28
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	29
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	29
2.5 Analiza statystyczna.....	29
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	31
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	40
5 LDX vs ATX w populacji dzieci po niepowodzeniu MPH – badanie z randomizacją SDP489-317.....	43
5.1 Opis metodyki włączonych badań	43
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	46
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	46
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	48
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	50
5.4 Skuteczność kliniczna.....	51
5.4.1 Ocena czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie w skali CGI-I	52
5.4.2 Odsetek chorych z odpowiedzią istotną klinicznie w skali CGI-I	53
5.4.3 Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie na podstawie skali ADHD-RS-IV.....	53
5.4.4 Zmiana punktacji skali ADHD-RS-IV	54
5.4.5 Odsetek chorych z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie	55

5.4.6	Odsetek chorych z remisją objawów wg skali CGI-S.....	56
5.4.7	Odsetek chorych z poszczególną zmianą kategorii oceny ciężkości objawów wg skali CGI-S 56	
5.4.8	Ocena stanu funkcjonowania pacjenta za pomocą skali WFIRS-P.....	57
5.5	Bezpieczeństwo	59
5.5.1	Zdarzenia niepożądane	59
5.5.2	Ocena parametrów życiowych, masy ciała i EKG.....	63
6	Długoterminowa ocena LDX – badanie SPD489-404.....	67
6.1	Opis metodyki włączonych badań	68
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	69
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	69
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	72
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	75
6.4	Dawkowanie, ekspozycja na LDX i <i>compliance</i>	75
6.5	Skuteczność kliniczna.....	76
6.5.1	Zmiana punktacji skali ADHD-RS-IV	76
6.5.2	Zmiana wyniku skali CGI-I.....	77
6.5.3	Istotna klinicznie odpowiedź na leczenie	78
6.6	Bezpieczeństwo	78
6.6.1	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs)	79
6.6.1.1	TEAEs – łagodne, umiarkowane i poważne.....	81
6.6.1.2	TEAEs w podgrupach – wiek i wielkość dawki.....	93
6.6.2	Ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs	93
6.6.3	Zakończenie badania z powodu TEAEs.....	96
6.6.4	Oznaki życiowe i parametry kardiologiczne.....	98
6.6.5	Ocena zmian masy ciała, wzrostu, BMI i rozwoju płciowego	101
6.6.6	Ocena psychiatryczna.....	109
6.6.7	Ocena funkcji poznawczych	111
7	Analizy <i>post-hoc</i> – ocena w podgrupach chorych po niepowodzeniu MPH	119
7.1	Opis metodyki włączonych badań	119
7.2	Charakterystyka ocenianej populacji	121
7.3	Skuteczność kliniczna.....	123

7.3.1	Wynik oceny ADHD-RS-IV	123
7.3.2	Kliniczna odpowiedź na leczenie	125
7.3.3	Pozostałe punkty końcowe oceniane w ramach analiz <i>post-hoc</i>	128
8	Rzeczywista praktyka kliniczna – analiza retrospektywna na podstawie bazy danych MarketScan 131	
8.1	Opis metodyki włączonych badań	131
8.2	Charakterystyka ocenianej populacji	133
8.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	134
8.4	Ocena czasu trwania leczenia	135
8.5	Ocena uzupełniania terapii	136
8.6	Ocena <i>adherence</i>	136
9	Rzeczywista praktyka kliniczna – badanie ankietowe wśród rodziców dzieci z ADHD – <i>Antonucci</i> 2010.....	137
9.1	Opis metodyki włączonych badań	137
9.2	Charakterystyka ocenianej populacji	138
9.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	139
9.4	Wyniki ankietowe po 6 tygodniach.....	140
10	Ocena bezpieczeństwa kardiologicznego podczas terapii LDX – populacja chorych wcześniej leczonych	142
10.1	Opis metodyki włączonych badań	142
10.2	Charakterystyka ocenianej populacji	143
10.3	Skuteczność kliniczna	144
10.4	Bezpieczeństwo	144
11	Poszerzona ocena bezpieczeństwa stosowania LDX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie <i>Hansen 2015</i>	146
11.1	Opis metodyki włączonych badań	146
11.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	146
11.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	146
11.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	147
11.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	149
11.4	Skuteczność kliniczna	149
11.5	Bezpieczeństwo	150

11.5.1	Zdarzenia niepożądane	150
11.5.2	Ocena parametrów życiowych, masy ciała i EKG	152
12	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	153
13	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	157
14	Badania w toku	158
16	Wyniki	160
17	Dyskusja	172
18	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	178
19	Wnioski końcowe.....	180
20	Załączniki.....	181
20.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	181
20.1.1	Narzędzie „risk of bias”	181
20.1.2	Skala Jadad.....	182
20.1.3	Skala NICE	182
20.1.4	Skala nasilenia objawów ADHD (ADHD-RS-IV).....	183
20.1.5	Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – ogólnej oceny poprawy klinicznej (CGI-I).....	184
20.1.6	Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – ogólnej oceny ciężkości choroby (CGI-S).....	185
20.1.7	Skala BPRS-C (Brief Psychiatric Rating Scale for Children).....	185
20.1.8	Skala C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale)	185
20.1.9	Test CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery).....	186
20.1.10	Skala Tanner’a.....	187
20.1.11	Kwestionariusz jakości życia związanej ze stanem zdrowia (CHIP-CE:PRF)	188
20.1.12	Skala WFIRS-P (Weiss Functional Impairment Rating Scale)	189
20.1.13	Skala CPRS-R (Conner’s Parent Rating Scale Revised)	189
20.1.14	Skala SKAMP	190
20.1.15	Skala PERMP (Permanent Product Measure of Performance).....	190
20.1.16	Skala EESC (Expression and Emotion Scale for Children)	190
20.1.17	Skala BRIEF (Behavior Rating Inventory of Executive Function).....	191
20.2	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	192
20.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	193

20.4	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 194	
20.5	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	200
20.6	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń.....	200
20.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	206
20.8	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	207
20.8.1	Porównanie LDX vs ATX, w populacji dzieci z ADHD po niepowodzeniu MPH – badanie SDP489-317.....	207
20.8.2	Długoterminowa ocena terapii LDX – badanie <i>SPD489-404</i>	211
20.8.3	Rzeczywista praktyka kliniczna – analiza retrospektywna na podstawie bazy danych MarketScan	216
20.8.4	Rzeczywista praktyka kliniczna - badanie ankietowe wśród rodziców dzieci z ADHD – <i>Antonucci 2010</i>	217
20.8.5	Poszerzona ocena bezpieczeństwa stosowania LDX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie <i>Hansen 2015</i>	219
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	221
	Spis Tabel.....	222
	Spis Wykresów.....	227
	Piśmiennictwo	228

Wykaz skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AMPH-LA	długodziałające preparaty amfetaminy
AMPH-SA	krótkodziałające preparaty amfetaminy
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATX	atomoksetyna
bd.	brak danych
bpm	uderzeń na minutę (z ang. <i>Beats Per Minute</i>)
CGI-I	<i>Clinical Global Impression-Improvement</i>
CGI-S	<i>Clinical Global Impression-Severity</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
DBP	rozkurczowe ciśnienie tętnicze (z ang. <i>Diastolic Blood Pressure</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
LDX	lisdeksamfetamina dimezylanu
LOTA	ostatnia ocena w trakcie leczenia (z ang. <i>Last On-Treatment Assessment</i>)
m.c.	masa ciała
MD	średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MPH	metylofenidat
MPH LA	długodziałające preparaty metylofenidatu
MPH SA	krótkodziałające preparaty metylofenidatu
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	niemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy korzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	nie osiągnięto
NS	nieistotne statystycznie
OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OROS MPH	długodziałający preparat metylofenidatu o uwalnianiu kontrolowanym osmotycznie (ang. <i>osmotic-release methylphenidate hydrochloride long-acting</i>)
p.p.	punkt procentowy
PCI	potencjalnie klinicznie istotne (z ang. <i>Potentially Clinically Important</i>)
per	percentyl
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PR/PQ	odstęp PR/PQ
PS	przegląd systematyczny
QRS	zespół QRS
QT	odstęp QT
QTcB	skorygowany odstęp QT z użyciem wzoru Bazetta (z ang. <i>QT interval corrected using Bazett's formula</i>)
QTcF	skorygowany odstęp QT z użyciem wzoru Fridericia (z ang. <i>QT interval corrected using Fridericia's formula</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze (z ang. <i>Systolic Blood Pressure</i>)
SD	odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TEAEs	zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
w.k.	wartość końcowa

w.p.	wartość początkowa
WFIRS-P	<i>Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel

Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu (*Elvanse*[®], LDX) w kompleksowym programie leczenia zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny LDX w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej LDX włączono badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja** (P, z ang. *Population*): dzieci w wieku powyżej 6 lat z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD), u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem (MPH) nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych;
- **Interwencja** (I, z ang. *Intervention*): lisdeksamfetamina dimezylanu (LDX), w postaci i dawkowaniu wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- **Komparatory** (C, z ang. *Comparison*): Atomoksetyna (ATX) w postaci i dawkowaniu wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, placebo (PBO) – dodatkowo, celem poszerzenia oceny klinicznej;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych** (O, z ang. *Outcome*):
 - odpowiedź istotna klinicznie w skali CGI-I;
 - czas do wystąpienia odpowiedzi istotnej klinicznie;
 - odpowiedź na leczenie w skali ADHD-RS-IV;
 - zmiana punktacji skali ADHD-RS-IV;
 - utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie;
 - remisja objawów wg skali CGI-S;
 - zmiana kategorii ciężkości objawów w skali CGI-S;
 - jakość życia i ograniczenie funkcjonowania chorego;
 - ocena przez rodziców objawów choroby i wpływu na aktywności codzienne i szkolne, interakcje rodzinne i społeczne;
 - ryzyko przerwania leczenia i stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (*adherence*);
 - bezpieczeństwo, zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla leków psychostymulujących, w tym bezpieczeństwo kardiologiczne, a także wpływ na rozwój fi-

zyczny i dojrzewanie płciowe, funkcje poznawcze i ocenę psychiatryczną.

- **Rodzaj włączonych badań** (S, z ang. *Study*): Badania RCT, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania prowadzone w warunkach zbliżonych do rzeczywistej praktyki klinicznej.

Szczegółowe kryteria wykluczenia badań przedstawiono w dalszej części raportu. W ramach podstawowej analizy założono ocenę w oparciu o badania RCT prowadzone w populacji dzieci lub młodzieży z ADHD po niepowodzeniu wcześniejszej terapii MPH, porównujących LDX z ATX lub PBO. Dopuszczono w ramach poszerzonej oceny analizy *post-hoc* do badań eksperymentalnych, pod warunkiem, że prezentowały wyniki w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii MPH.

W ramach szerszej analizy uwzględniono próby retrospektywne oraz prospektywne, prowadzone w warunkach zbliżonych do rzeczywistej praktyki klinicznej – w przypadku takich badań wymagano, by opisywały wyniki oceny LDX w populacji chorych dzieci lub młodzieży, gdzie przynajmniej część pacjentów otrzymywała wcześniejsze leczenie.

Główną analizę bezpieczeństwa oparto na badaniach RCT porównujących LDX z ATX lub PBO wśród chorych po niepowodzeniu terapii MPH. Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączano analizy *post-hoc* oraz badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, przedstawiające bezpieczeństwo LDX w populacji dzieci i młodzieży otrzymujących wcześniejsze leczenie w ADHD.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za

pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych zidentyfikowano 7 przeglądów systematycznych, w których odnaleziono informacje odnośnie porównania LDX z ATX u dzieci i młodzieży w wieku > 6 lat: *Frampton 2018, Padilha 2018, Joseph 2017, Li 2017, Luan 2017, Roskell 2014 oraz Coghill 2014a*. Odnalezione opracowania potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria przyjęte w niniejszej analizie, a nie zostałyby odnalezione w przeprowadzonym wyszukiwaniu. Wyniki porównań pośrednich w ramach przeprowadzonych w przeglądach metaanaliz sieciowych wskazywały na istotnie wyższą skuteczność LDX w odniesieniu do ATX (m.in. w ocenie nasilenie objawów schorzenia, jak i problemów behawioralnych dzieci), przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa obu leków, w tym podobną częstością wycofania z badania z powodu AEs.

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych zidentyfikowano łącznie 15 publikacji, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Poza wspomnianym badaniem *SDP489-317* (opisanym w 3 publikacjach (*Dittmann 2013, Dittmann 2014 oraz Nagy 2016*)) uwzględniono również próbę *SDP-489-404* (*Coghill 2017, Coghill 2018 oraz Banaschewski 2018*), przedstawiającą długookresową ocenę LDX, w tym wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *SDP489-317*. Włączono również 3 publikacje (*Jain 2011, Jain 2013, Coghill 2014*) prezentujące analizy *post-hoc* dla skuteczności LDX w podgrupie chorych leczonych wcześniej

MPH, 1 publikację prezentującą analizę *post-hoc* z badania eksperymentalnego oceniającą związek między wcześniejszym leczeniem a bezpieczeństwem kardiologicznym (Wigal 2010), 3 publikacje opisujące wyniki retrospektywnej analizy na podstawie dużej bazy danych (Setyawan 2013, Setyawan 2013a oraz Setyawan 2013b), 1 publikację prezentującą wyniki badania ankietowego prowadzonego wśród rodziców dzieci rozpoczynających terapię LDX (Antonucci 2010) oraz 1 publikację opisującą badanie retrospektywne oceniające bezpieczeństwo LDX w populacji osób wcześniej leczonych (Hansen 2015).

LDX vs ATX w populacji dzieci po niepowodzeniu MPH – badanie z randomizacją SDP489-317

Odnaleziono jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym terapię lisdeksamfetaminą (LDX, psychostymulujący długodziałający prolek) porównano z leczeniem atomoksetyną (ATX, niepsychostymulujący inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny) w populacji dzieci i młodzieży z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD), którzy nie odpowiadali na wcześniejszą terapię metylofenidatem (MPH). Badanie SDP489-317 opisano w trzech publikacjach: Dittmann 2013, Dittmann 2014 i Nagy 2016. W próbie, w której wyróżniono 4-tygodniowy okres dopasowywania dawki oraz 5-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego, w wyniku randomizacji do terapii LDX przypisano 133 chorych, a do terapii ATX 134 pacjentów – ostatecznie interwencją otrzymało odpowiednio 128 i 134 pacjentów. Badanie było sponsorowane przez firmę Shire.

Skuteczność kliniczna

W analizowanej populacji docelowej lisdeksamfetamina w odniesieniu do atomoksetyny charakteryzowała się (wyniki dla 9-tygodniowej obserwacji, chyba, że zaznaczono inaczej):

- znamienne krótszą (o 9 dni, 45%) **medianą czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie** (bardzo duża lub duża poprawa w skali CGI-I), odpowiednio 12 vs 21 dni, $p = 0,001$;
- znamienne większym **odsetkiem pacjentów uzyskujących odpowiedź istotnie kliniczną w skali CGI-I**: 81,7% vs 93,6%, $RB = 1,28$ (95% CI: 1,10; 1,50), $NNT = 6$ (95% CI: 4; 14), $p = 0,0013$. Znamienne różnice między interwencjami odnotowano dla wszystkich wizyt kontrolnych;
- istotnie większym odsetkiem chorych z **odpowiedzią na leczenie**, definiowaną jako uzyskanie redukcji punktacji oceniającej **nasilenie objawów choroby w skali ADHD-RS-IV o co najmniej 25%**: $RB = 1,18$ (95% CI: 1,06; 1,31), $NNT = 8$ (95% CI: 5; 12), $p = 0,0033$; **30%**: $RB = 1,20$ (95% CI: 1,07; 1,36), $NNT = 7$ (95% CI: 5; 19), $p = 0,0026$ i **50%**: $RB = 1,45$ (95% CI: 1,19; 1,77), $NNT = 5$ (95% CI: 3; 9), $p = 0,0002$. Znamienne różnice między interwencjami odnotowano dla wszystkich wizyt kontrolnych;
- znamienne większym prawdopodobieństwem **utrzymywania się odpowiedzi na leczenie** (w okresie 4-9 tygodnia obserwacji) definiowanej **w skali CGI-I** (bardzo duża lub duża poprawa): $RB = 1,32$ (95% CI: 1,01; 1,73), $NNT = 8$ (95% CI: 5; 136) $p = 0,0405$; jak również **w skali ADHD-RS-IV** jako **≥25%** redukcja punktacji: 1,28 (95% CI: 1,04; 1,57), $NNT = 7$ (95% CI: 4; 40), $p = 0,0198$; **≥30%** redukcja punktacji: 1,30 (95% CI: 1,03; 1,62), $NNT = 8$ (95% CI: 4; 49), $p = 0,0240$; **≥50%** re-

- dukcja punktacji: 1,76 (95% CI: 1,22; 2,54), NNT=6 (95% CI: 4; 15), $p=0,0024$;
- istotnie większą **redukcją natężenia objawów** zarówno w ocenie całkowitej punktacji skali **ADHD-RS-IV**: MD = -6,5 (95% CI: -9,3; -3,6), $p < 0,001$, jak podskali oceniającej **nieuwagę**: MD = -3,4 (95% CI: -4,9; -1,8), $p < 0,001$ oraz **nadpobudliwość-impulsywność**: MD = -3,2 (95% CI: -4,6; -1,7), $p < 0,001$ (istotne różnice między analizowanymi interwencjami obserwowano także podczas każdej wcześniejszej wizyty kontrolnej);
 - znamienne większym prawdopodobieństwem **osiągnięcia remisji objawów** (uzyskanie punktacji 1 lub 2 w skali CGI-S): RB = 1,31 (95% CI: 1,03; 1,66), NNT = 7 (95% CI: 4; 54), $p = 0,0274$;
 - istotnie większym prawdopodobieństwem **poprawy o >1 kategorię oceny ciężkości objawów w skali CGI-S**: RB = 1,17 (95% CI: 1,00; 1,36), NNT = 9 (95% CI: 5; 201), $p = 0,0454$ (obliczenia własne), jak i **o ≥ 1 kategorię w 4 tygodniu** ($p < 0,05$) i **9 tygodniu** ($p < 0,01$) (obliczenia autorów badania, LOCF);
 - znamienne mniejszym **ograniczeniem stanu funkcjonalnego pacjenta wg punktacji całkowitej skali WFIRS-P** ($p = 0,046$), jak i jej domen oceniających **funkcjonowanie w szkole** ($p = 0,002$) i **aktywność społeczną** ($p = 0,014$).
- nie masy ciała oraz ból głowy, a w przypadku leczenia ATX ból głowy, nudności i senność;
- nie stwierdzono istotnych różnic między tymi grupami pod względem częstości występowania poważnych TEAEs oraz prowadzących do przerwania leczenia;
 - nie odnotowano żadnych przypadków ciężkich TEAEs oraz zgonów;
 - ryzyko występowania większości zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii było podobne dla LDX i ATX;
 - obniżenie apetytu i zmniejszenie masy ciała występowało istotnie statystycznie częściej podczas terapii LDX (działania charakterystyczne dla leków psychostymulujących), odpowiednio RR = 2,47 (95% CI: 1,39; 4,39), NNH = 7 (95% CI: 5; 17), $p = 0,002$ i RR = 3,26 (95% CI: 1,60; 6,63), NNH = 7 (95% CI: 5; 15), $p = 0,0011$, podczas gdy senność istotnie rzadziej w tej grupie, RR = 0,26 (95% CI: 0,09; 0,76), NNT = 12 (95% CI: 7; 40), $p = 0,0139$;
 - autorzy podali, że żaden z pacjentów nie zakończył udziału w badaniu z powodu klinicznie istotnej zmiany w pomiarach ciśnienia tętniczego krwi czy akcji serca, a także klinicznie istotnych zmian parametrów EKG;
 - obliczenia przeprowadzone przez autorów raportu wykazały natomiast, że zmniejszenie masy ciała o $\geq 7\%$ od wartości wyjściowych oraz przejście do niższej kategorii BMI było istotnie częstsze podczas terapii LDX (odpowiednio RR = 5,89 [95% CI: 2,56; 13,55], NNH = 5 [95% CI: 4; 8], $p < 0,0001$ i RR = 2,82 [95% CI: 1,23; 6,48], NNH = 11 [95% CI: 6; 43], $p = 0,0145$), a redukcja masy ciała istotnie statystycznie, o 1,15 kg większa u pacjentów otrzymujących ten lek w porównaniu do ATX, MD = -1,15 (95% CI: -1,55; -0,75) kg, $p < 0,0001$.

Bezpieczeństwo

- TEAEs, czyli AEs w trakcie leczenia (z ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*) stwierdzono u 71,9% chorych otrzymujących LDX i 70,9% pacjentów leczonych ATX, a do najczęstszych TEAEs podczas terapii LDX należały obniżenie apetytu, zmniejsze-

Długoterminowa ocena LDX – badanie SPD489-404

Badanie SPD489-404 (NCT01328756) było długookresową, wielośrodową, otwartą próbą kliniczną IV fazy, przeprowadzoną w ramach oceny porejestacyjnej. Jest to obecnie badanie kliniczne LDX o najdłuższym okresie obserwacji u dzieci i młodzieży z ADHD, wykonane i zaprojektowane w taki sposób, aby obejmowało kompleksową analizę bezpieczeństwa oraz utrzymywania się odpowiedzi klinicznej w okresie 2 lat obserwacji. W publikacji *Coghill 2017* przedstawiono główne wyniki oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa badania, w publikacji *Coghill 2018* przedstawiono ocenę funkcji poznawczych, natomiast publikacja *Banaschewski 2018* oceniała wpływ terapii LDX na rozwój i dojrzewanie płciowe.

Spośród chorych włączonych do długookresowego badania SPD489-404, uczestniczący wcześniej w badaniach klinicznych dla LDX stanowili 39,5% populacji ogólnej, w tym byli to pacjenci z badania SDP489-317 po nieskuteczności MPH. 60,5% populacji było włączone *de novo*, przy czym łącznie 86% pacjentów było wcześniej leczonych z powodu ADHD i miało niepowodzenie tego leczenia (wykluczano chorych, u których aktualnie stosowane leczenie ADHD umożliwiało skuteczną kontrolę objawów przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa).

Badanie prowadzono w 35 europejskich ośrodkach, w tym w Polsce. Finansowanie zapewniał *Shire Development LLC*. Pierwszorzędowym punktem końcowym była długoterminowa ocena tolerancji i bezpieczeństwa stosowania LDX, a ocena skuteczności stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.

Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności wykonywana była w populacji FAS (*full analysis set*), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy mieli wykonaną przynajmniej jedną ocenę skuteczności po rozpoczęciu leczenia (N=299).

Zmiana punktacji skali ADHD-RS-IV. Zaobserwowano zmniejszenie całkowitego wyniku, średnia zmiana w punkcie LOTA (ostatnia ocena w trakcie leczenia) wyniosła -25,8 (95% CI: -27,0; -24,5) w stosunku do wartości początkowej. Zmniejszeniu uległa również punktacja podskali oceniającej **hiperaktywność/ impulsywność**: -12,6 (95% CI: -13,4; -11,9) oraz nieuwagę: -13,1 (95% CI: -13,8; -12,4). Wszystkie powyższe zmiany były istotne statystycznie: $p < 0,0001$.

Zmiana wyniku skali CGI-I. Odpowiedź klinicznie istotną, definiowaną jako bardzo duża lub duża poprawa, na końcu badania (104 tydzień) uzyskało 89,1% chorych, a w punkcie LOTA odsetek ten wyniósł 77,9%.

Istotna klinicznie odpowiedź na leczenie definiowana jako uzyskanie $\geq 30\%$ redukcji całkowitego wyniku ADHD-RS-IV i wynik 1 lub 2 w skali CGI-I (duża lub duża poprawa) wystąpiła u 77,3% pacjentów w punkcie LOTA uzyskanie wyniku CGI-I 1 lub 2, natomiast $\geq 50\%$ redukcja i uzyskanie wyniku CGI-I 1 lub 2 u 69,2% chorych.

Bezpieczeństwo

Populację analizy bezpieczeństwa stanowili wszyscy włączeni pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę LDX w czasie badania (N=314).

Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEA-Es) raportowano u 89,8% pacjentów, większość

z nich miała łagodnie lub umiarkowanie nasilone (odpowiednio 35,7% i 42,4%). Najczęstszymi TEAEs (>20% pacjentów) były: zmniejszenie apetytu (54,1% chorych), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (23,2%), ból głowy (21,7%) i zmniejszenie masy ciała (20,1%). W trakcie badania nie odnotowano żadnych zgonów.

Częstość poszczególnych TEAEs była podobna u dzieci i nastolatków. ≥ 1 TEAE odnotowano u 89,6% dzieci w wieku 6-12 lat i 90,2% nastolatków (13-17 lat).

U pacjentów otrzymujących większe dawki LDX częstość TEAEs była większa: TEAEs odnotowano u 54,6% chorych otrzymujących LDX w dawce 30 mg, 66,0% chorych leczonych dawką 50 mg i 78,6% pacjentów otrzymujących lek w dawce 70 mg.

TEAEs związane z leczeniem wystąpiły u 73,9% pacjentów. Najczęstszymi TEAEs związanymi ze stosowanym leczeniem (>10% pacjentów) były zmniejszenie apetytu (49,4%), zmniejszenie masy ciała (18,2%), i bezsenność (13,1%).

Ciężkie (serious) TEAEs raportowano u 8,9% chorych (36 zdarzeń), 4 z nich było uznanych za związane z LDX (trzy przypadki omdlenia i jedna ciężka arytmia).

TEAEs prowadzące do zakończenia badania wystąpiły u 12,4% chorych (59 zdarzeń). Dwa spośród nich uznano za ciężkie (serious): arytmie ($n = 1$) i próbę samobójczą ($n = 1$). Najczęstszymi TEAEs prowadzącymi do zakończenia badania były: zmniejszenie apetytu (2,2%), brak skuteczności leku (1,9%), obniżenie nastroju (1,3%), drażliwość (1,3%), tiki (1,0%), bezsenność (1,0%), agresja (0,6%), apatia (0,6%), tachykardia (0,6%) i zmniejszenie masy ciała (0,6%).

Oznaki życiowe i parametry kardiologiczne.

Leczenie LDX było związane ze zwiększeniem akcji serca o 7,0 uderzeń/minutę (95% CI: 5,7; 8,2; zakres: -32 do 4), skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) o 3,4 mmHg (95% CI: 2,2; 4,5; zakres: -26 do 40) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) o 3,2 mmHg (95% CI: 2,2; 4,2; zakres: -24 do 25) w punkcie LOTA. Potencjalnie klinicznie istotne wysokie wartości akcji serca (≥ 110 /min.) odnotowano u 22 (7,0%) pacjentów, czworo z nich spełniło to kryterium w trakcie więcej niż jednej wizyty kontrolnej. W trakcie terapii LDX średnia wartość odstępu QTcF zmniejszyła się o -0,6 ms (95% CI: -2,3; 1,2; zakres: -50 do 53), a potencjalnie klinicznie istotnie wysoką długość odstępu QTcF (≥ 450 ms) odnotowano u jednego pacjenta.

Zmiana masy ciała, wzrostu i BMI. W trakcie terapii LDX zaobserwowano średnie zwiększenie masy ciała o 2,1 kg (SD: 5,83; 95% CI: 1,5; 2,8; zakres: -20 do 34) i wzrostu o 6,1 cm (SD: 4,90; 95% CI: 5,6; 6,7; zakres: -1 do 20) i średnie zmniejszenie wartości BMI o 0,5 kg/m² (SD: 1,72; 95% CI: -0,7; -0,3; zakres: -7 do 10) w momencie LOTA w stosunku do wartości początkowych.

Potencjalnie klinicznie istotne (PCI) zmniejszenie masy ciała (o $\geq 7\%$) w jakimkolwiek punkcie badania stwierdzono u 112 (35,8%) pacjentów. Z kolei klinicznie istotne zwiększenie masy ciała w jakimkolwiek punkcie czasowym stwierdzono u 129 (41,2%) pacjentów.

Dojrzewanie płciowe. Większość uczestników pozostała na etapie wyjściowym w stadium Tannera lub przechodziła do wyższej kategorii (następował rozwój płciowy). Uzyskane wyniki nie dowodzą, że leczenie LDX ma klinicznie istotny wpływ na dojrzewanie płciowe. Nie można również wykluczyć możliwości, że pozostanie na tym samym etapie rozwoju wg skali

Tannera może stanowić opóźnienie w rozwoju dojrzewania płciowego u niektórych osób. Autorzy badania zwracają uwagę na fakt, że interpretacja uzyskanych wyników jest utrudniona ze względu na brak dostępnych dobrej jakości danych normatywnych, które mogłyby stanowić punkt odniesienia.

Ocenę psychiatryczną pacjentów wykonywano na podstawie zmian wyników **skali BPRS-C** (*Brief Psychiatric Rating Scale for Children*) i **C-SSRS** (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*). W trakcie leczenia LDX zaobserwowano zmniejszenie średnich wyników BPRS-C (oznaczające poprawę). Za punkty szczególnego znaczenia w skali BPRS-C uznano punkt 6 (myśli samobójcze – myśli, groźby lub próby samobójcze) i punkt 9 (halucynacje – wizualne, słuchowe lub inne tego typu doświadczenia i percepcje). U dwóch uczestników zgłoszono umiarkowanie ciężkie (*moderately severe*) odpowiedzi na punkt 6, przy czym żaden z tych chorych nie zgłosił TEAEs w postaci myśli samobójczych. Trzeci pacjent udzielił odpowiedzi w punkcie 6 jako skrajnie ciężkie (*extremely severe*), u pacjenta stwierdzono próbę samobójczą zgłoszoną jako ciężkie (*serious*), poważne (*severe*) TEAE. W punkcie 9 skali BPRS-C nie zgłoszono reakcji o umiarkowanie ciężkim, ciężkim lub skrajnie ciężkim charakterze.

Na podstawie wyników skali C-SSRS myśli samobójcze odnotowano u 7 pacjentów w jakimkolwiek punkcie czasowym (u dwóch pacjentów na 4 wizycie, u dwóch na 5 wizycie, u dwóch na 7 wizycie i u jednego w dniu 61 stanowiącym moment przedwczesnego zakończenia badania; u dwóch z nich raportowania zachowania samobójcze jako TEAEs).

Ogółem, w każdej z ocen (zgłaszane TEAEs, skale BPRS-C i C-SSRS) dziewięciu pacjentów

zgłosiło myśli i/lub zachowania samobójcze w jednym lub więcej pomiarach.

Ocenę funkcji poznawczych wykonywano za pomocą **testu CANTAB** (*the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*). Funkcje poznawcze oceniano za pomocą wcześniej określonych czterech zadań, uznanych za kluczowe domeny poznawcze zaangażowane w patofizjologię i leczenie ADHD: opóźnione dopasowanie do próbki (DMS, z ang. *Delayed Matching to Sample*), przestrzenna pamięć robocza (SWM, z ang. *Spatial Working Memory*), zatrzymanie sygnału zadania (SST, z ang. *Stop Signal Task*) i czas reakcji (RTI, z ang. *Reaction Time*), dla którego wykazano, że jest wrażliwy na potencjalne szkodliwe efekty. Dla każdej z kluczowych domen nie zaobserwowano potencjalnie klinicznie znaczącego pogorszenia w kluczowej zmiennej.

- W przypadku domeny DMS wyniki kluczowe, czyli procent poprawnych zadań w trakcie całego badania były stabilne i zbliżone do wartości początkowych. W ocenie mediany czasu reakcji w przypadku prawidłowych zadań poprawę definiowaną jako potencjalnie klinicznie istotną obserwowano po 6 miesiącach leczenia, która utrzymywała się przez cały okres obserwacji.
- W przypadku domeny SWM po 6 miesiącach leczenia zaobserwowano klinicznie istotną poprawę całkowitego błędu między wyszukiwaniami (-22,8%), która utrzymywała się przez cały okres badania (-32,36% w LOTA).
- W przypadku domeny SST zaobserwowano potencjalnie klinicznie istotną poprawę czasu reakcji zatrzymania zadania po sygnale – redukcja o 18,9% po 6 miesiącach i o 25,7% w punkcie LOTA (w stosunku do wartości początkowej).

- W przypadku domeny RTI kluczowe wyniki (prostej mediany czasu reakcji i mediany czasu reakcji w 5-dołkowym teście) były zbliżone do wartości początkowych przez cały okres badania oraz w punkcie LOTA.

Analizy *post-hoc* – ocena w podgrupach chorych po niepowodzeniu MPH

W analizie uwzględniono 3 analizy *post-hoc* do badań z randomizacją oraz prób bez randomizacji: *Jain 2011*, *Jain 2013* oraz *Coghill 2014*. Publikacje te prezentowały wyniki w podgrupie chorych wcześniej leczonych, uwzględnionych w badaniach RCT *Biederman 2007* (publikacja *Jain 2011*), *Wigal 2009* (publikacja *Jain 2013*) oraz *SPD489-325 (Coghill 2014)*, jak również uwzględnionych w prospektywnym badaniu bez randomizacji *Findling 2009 (Jain 2013)*. Podgrupa chorych rozpatrywana w publikacji *Jain 2011* objęła 26 osób (19 LDX, 7 PBO), natomiast najbardziej liczną grupę (n = 95; LDX: 49, PBO: 46) oceniono w publikacji *Coghill 2014*. W ramach publikacji *Jain 2013* opisano grupę 83 chorych z badania *Findling 2009* oraz grupę 67 chorych (LDX i PBO – badanie typu *cross-over*) z badania *Wigal 2009*. Okresy obserwacji wynosił od 4 tygodni w badaniu *Biederman 2007*, poprzez 6 tygodni w próbie *Wigal 2009* oraz 7 w próbach *Findling 2009* oraz *SPD489-325*.

W każdej z uwzględnionych analiz *post-hoc* odnotowano poprawę (zmniejszenie) wyniku skali ADHD-RS-IV podczas terapii LDX, a procentowa poprawa wnosła od 57% (*Jain 2011*, *Jain 2013*) do 65% (*Jain 2013*, dane z badania *Findling 2009*). W każdej z analiz, w której przedstawiono porównanie zmian wyniku tej skali w grupie LDX z grupą PBO, odnotowano znamienne różnice na korzyść LDX: -17,6 (95% CI: -29,65; -5,49), p = 0,0063 w publikacji *Jain*

2011; -17,1 (95% CI: -21,38; -12,85) w publikacji *Jain 2013* oraz -21,8 (95% CI: -26,0; -17,5) w publikacji *Coghill 2014*.

Kliniczną odpowiedź na leczenie (przynajmniej 30% zmniejszenia wyniku ADHD-RS-IV i wynik CGI-I 1 lub 2) uzyskiwała większość chorych otrzymujących LDX – 78,9% w publikacji *Jain 2011* oraz 80,6% w publikacji *Jain 2013* i odsetki te były większe w porównaniu z PBO (42,9% i 14,9%, odpowiednio w obu publikacjach) – w drugim przypadku obserwowane różnice były znamienne statystycznie: RB = 5,40 (95% CI: 3,01; 9,68), p < 0,0001, NNT = 2 (95% CI: 2; 2). Podobnie, uzyskanie remisji objawów stwierdzano częściej u chorych otrzymujących LDX w porównaniu z chorymi otrzymującymi PBO: 63,2% vs 14,3% w publikacji *Jain 2011* oraz 28,4% vs 10,4% w *Jain 2013* – istotność statystyczną wykazano w przypadku drugiego porównania: RB = 2,71 (95% CI: 1,22; 6,03), p = 0,0141, NNT = 6 (95% CI: 4; 21).

Rzeczywista praktyka kliniczna – analiza retrospektywna na podstawie bazy danych MarketScan

Odnaleziono 3 publikacje (*Setyawan 2013*, *Setyawan 2013a* oraz *Setyawan 2013b*) opisujące wyniki retrospektywnej analizy na podstawie danych z dużej bazy obejmującej informacje o realizacji recept w systemie ubezpieczeń zdrowotnych w USA (baza MarketScan). W analizach wyróżniono grupę chorych wcześniej leczonych (w tym ponad 90% MPH) w wieku 6-17 lat, która została uwzględniona w niniejszej analizie. Opisywane publikacje opisywały ryzyko przerwania leczenia, przypadki konieczności uzupełniania terapii dodatkowymi lekami oraz ocenę przestrzegania zaleceń odnośnie leczenia (ang. *adherence*).

W publikacjach wyróżniono grupę LDX (n = 12541, n = 9154 w publikacji *Setyawan 2013a*), ATX (n = 3758) oraz kilka grup leczenia MPH (OROS MPH, MPH LA, MPH SA, AMPH LA oraz AMPH-SA). Analizowane dane w okresie 1 roku od wybranej daty rozpoczęcia leczenia danym lekiem (ang. *index date*).

W grupie chorych otrzymujących wcześniej leczenie **ryzyko przerwania leczenia** LDX w danym czasie było istotnie mniejsze w porównaniu z pozostałymi ocenianymi grupami leków ($p < 0,05$). W porównaniu LDX z ATX odsetek chorych przerywających leczenie wyniósł odpowiednio 74% vs 82%, a hazard względny przerwania leczenia (uwzględniający dopasowanie względem potencjalnych czynników zakłócających) 0,83 (95% CI: 0,79; 0,86) i był znamieny statystycznie ($p < 0,0001$). Korzystny, istotny statystycznie wynik dla LDX został potwierdzony w analizach wrażliwości.

Konieczność uzupełniania prowadzonego leczenia była niska w grupie LDX (14,1%) i istotnie niższa w porównaniu z pozostałymi ocenianymi grupami leków.

Wśród chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie odsetek chorych **stosujących się do zalecanej terapii** (*adherence*) w przypadku LDX wyniósł 28,4% i był istotnie wyższy w porównaniu do ATX (20,1%, $p < 0,0001$). Po dopasowaniu wyniku względem czynników zakłócających, chorzy w grupie LDX wykazywali większą szansę przestrzegania ustalonych zasad leczenia niż chorzy leczeni ATX: OR = 1,56 (95% CI: 1,43; 1,72), $p < 0,0001$. Ogółem, średni wynik PDC (odsetek dni z przestrzeganiem zaleceń) wyniósł 0,53 (SD: 0,31) w grupie LDX i był istotnie wyższy niż w grupie ATX – 0,42 (SD: 0,31) – różnica średnich (dopasowana względem czynników zakłócających) wyniosła 0,0994, $p < 0,0001$.

Rzeczywista praktyka kliniczna – badanie ankietowe wśród rodziców

Badanie opisane w publikacji *Antonucci 2010* było retrospektywnym badaniem ankietowym (ang. *survey*), prowadzonym wśród rodziców dzieci (6-12 lat) rozpoczynających terapię LDX, oceniającym głównie objawy choroby oraz satysfakcję z prowadzonego leczenia. Próba objęła łącznie 11576 respondentów. W badaniu uwzględniono zarówno chorych wcześniej leczonych, jak i nieleczonych, około 78% chorych otrzymywało wcześniejsze leczenie, w tym 32% różnymi postaciami MPH. Analizę prowadzono na danych odnotowanych wyjściowo oraz po co najmniej 6 tygodniach leczenia.

W badaniu ankietowym respondenci wskazywali na znamienne ($p < 0,01$) zmniejszenie wpływu objawów choroby na aktywność w szkole, rodzinne interakcje, wykonywanie pracy domowej oraz interakcje społeczne. Około 84% respondentów stwierdziło poprawę najbardziej niepokojących objawów w trakcie zajęć szkolnych, oraz ogólnie poprawę nasilenia najbardziej niepokojących objawów. W 9-cio stopniowej skali (1 najgorszy wynik, 9 najlepszy) ankietowani rodzice ocenili ogólny stan zdrowia dzieci po terapii LDX na 6,1 punktów, wskazywali na dobrą tolerancję prowadzonego leczenia (7,2 punktów), dużą wygodę stosowania (8,0 punktów) oraz ogólną satysfakcję z prowadzonego leczenia (7,0 punktów).

Ocena bezpieczeństwa kardiologicznego LDX – populacja chorych wcześniej leczonych

Dane do poszerzonej oceny bezpieczeństwa odnaleziono również w publikacji *Wigal 2010*, która przedstawiała analizę *post-hoc* do małej próby klinicznej, oceniającej wpływ LDX na zdolność czytania (*Wigal 2012*). W raporcie nie

opisano głównej publikacji przedstawiającej to badanie, gdyż ogólnie wykluczano w nim chorych bez odpowiedzi na leczenie amfetaminą lub nietolerujących takiego leczenia i nie przedstawiono w niej wyników dla podgrupy pacjentów nieodpowiadających na leczenie MPH lub chorych wcześniej leczonych. Z kolei we włączonej publikacji odnaleziono wyniki dla chorych otrzymujących wcześniejszą terapię ADHD (14 pacjentów).

Skuteczność kliniczna

W publikacji *Wigal 2010* nie przewidziano oceny skuteczności, ale w tabelce z charakterystyką populacji podano informacje, które wskazują, że u pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie ADHD punktacji skali ADHD-RS-IV na końcu badania wyniosła 10,4 (SD: 6,15), co oznacza, że średnie nasilenie objawów z wyjściowego umiarkowanego stało się łagodne.

Bezpieczeństwo

W publikacji *Wigal 2010* u pacjentów, którzy otrzymali wcześniejszą terapię ADHD:

- nie odnotowano przypadków zgonów, ani ciężkich AEs;
- najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmniejszenie apetytu (93% chorych), drażliwość i zawroty głowy (po około 29%);
- nie stwierdzono żadnych znaczących klinicznie zmian parametrów EKG, akcji serca oraz ciśnienia tętniczego krwi; nie były również potrzebne żadne dodatkowe badania laboratoryjne po rozpoczęciu terapii LDX.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa LDX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Włączono jedno retrospektywne badanie kohortowe dotyczące oceny bezpieczeństwa LDX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji pacjentów z ADHD, którzy wcześniej otrzymywali inną farmakoterapię ADHD: *Hansen 2015*. Badanie, które nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych, przeprowadzono na 43 pacjentach z 1 duńskiego ośrodka, wśród których wszyscy pacjenci otrzymali jako wcześniejszą terapię MPH, a ponad połowa z nich ATX.

Skuteczność kliniczna

W próbie 63% pacjentów oceniło skuteczność przyjmowanego leku jako dobrą lub dobrą, ale ograniczoną czasowo. Brak skuteczności odnotowano u 16,3% chorych.

Bezpieczeństwo

- 88 zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs) stwierdzono u 38 (88,3%) chorych; mediana liczby zdarzeń niepożądanych na pacjenta wyniosła 2;
- u większości pacjentów (83,8%) pierwsze TEAEs wystąpiły podczas pierwszego miesiąca leczenia; nie stwierdzono poważnych TEAEs;
- z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych terapię zakończyło 23,3% chorych;
- za możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem LDX uznano odpowiednio ponad: 44% i 56% obserwowanych zdarzeń niepożądanych;
- najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: spadek apetytu (25

- zdarzeń), trudności w zasypianiu (12 zdarzeń) oraz tiki i ból brzucha (po 6 zdarzeń);
- zgodnie z podziałem wg układów narządów najczęściej stwierdzano zaburzenia psychiatryczne i metaboliczne, odpowiednio 43 i 30 zdarzeń;
 - z powodu wystąpienia przyspieszonej akcji serca oraz kołatania serca u dwóch pacjentów nastąpiła redukcja dawki, po której przedmiotowe TEAEs ustąpiły;
 - zarejestrowano redukcję zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego – mediana tej zmiany wyniosła odpowiedni -2 i -4 mmHg, a mediana zmiany akcji serca wyniosła 5 bpm od wartości wyjściowej; utratę masy ciała odnotowano u 37% pacjentów.

Wnioski końcowe

Lisdeksamfetamina dimezylanu (*Elvanse*[®], LDX) jest psychostymulującym prolekiem stosowanym w kompleksowym programie leczenia zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych. W polskich warunkach po nieskuteczności metylofenidatu jedyną kolejną opcją terapeutyczną, objętą refundacją jest atomoksetyna (ATX), niestymulujący inhibitor zwrotnego wychwytu noradrenaliny.

W badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnym zaślepieniem przeprowadzonym w populacji docelowej LDX charakteryzował się znacząco krótszym czasem do wystąpienia pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie w porównaniu do ATX, a także istotnie większym prawdopodobieństwem osiągnięcia takiej odpowiedzi w czasie każdej z wizyt kontrolnych.

Pacjenci otrzymujący lisdeksamfetaminę istotnie częściej uzyskiwali również odpowiedź na leczenie w skali ADHD-RS-IV, jak i remisję objawów. Oceniana terapia prowadziła także do znacząco większej redukcji ograniczenia funkcjonowania pacjenta, zwłaszcza w zakresie aktywności społecznych i szkolnych. Dodatkowo profil bezpieczeństwa obu leków był zbliżony, poza istotnie częściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, które są charakterystyczne dla grupy leków psychostymulujących, a mianowicie zmniejszenia apetytu i masy ciała. Jednocześnie nie odnotowano, przypadków zakończenia badania z powodu klinicznie istotnej zmiany w pomiarach ciśnienia tętniczego, akcji serca czy pomiarów EKG. Utrzymanie się skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa LDX potwierdzono w długookresowej obserwacji obejmującej dwa lata, a także w badaniach odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną. Warty podkreślenia jest fakt, że zgodnie z zapisem ChPL efekt kliniczny *Elvanse* utrzymywał się po 13 godzinach od podania dawki u dzieci i po 14 godzinach od podania dawki u dorosłych. W związku z powyższym zasadne wydaje się objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego *Elvanse*[®], co będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby wielu pacjentów z ADHD, umożliwiając im kontynuację leczenia psychostymulującego po nieskuteczności metylofenidatu i stanowiąc korzystną alternatywę dla atomoksetyny.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu (*Elvanse*[®]) w kompleksowym programie leczenia zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (Ł.K., M.R.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 5.11.2018 r.):

- *American College of Neuropsychopharmacology (ACNP)* – z lat 2014-2017;
- *The American Professional Society of ADHD and Related Disorders (APSARD)* – z lat 2015-2018;
- *American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP)* – lata 2014-2018;
- *World Congress on ADHD* – z lat 2017;
- *NEI Psychopharmacology Congress* – z lat 2013,
- *The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)* – z lat 2013, 2015-2018.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	lisdexamfetamine[all]
2	"attention deficit disorder with hyperactivity"[mh]
3	ADHD[all]
4	"Attention Deficit Hyperactivity Disorder"[all]
5	(#2 OR #3 OR #4)
6	(#1 AND #5)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'lisdexamfetamine'/exp AND [embase]/lim
2	'attention deficit disorder'/exp AND [embase]/lim
3	'adhd' AND [embase]/lim
4	'attention deficit hyperactivity disorder' AND [embase]/lim
5	#2 OR #3 OR #4
6	#1 AND #5

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	lisdexamfetamine in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	"attention deficit disorder with hyperactivity" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
3	ADHD in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
4	"Attention Deficit Hyperactivity Disorder" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
5	#2 or #3 or #4 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
6	#1 and #5 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

Przedział czasu objęty wyszukiwaniem do: 31 października 2018 r.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Elvanse APD 2018*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	Dzieci w wieku powyżej 6 lat z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD), u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem (MPH) nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli chorzy (18 lat i więcej) i dzieci poniżej 6 roku życia • Badania eksperymentalne: chorzy wcześniej nieleczeni lub odpowiadający na stosowane leczenie oraz populacja mieszana (chorzy leczeni/nieleczeni). Dopuszczono analizy <i>post-hoc</i> dla takich badań, pod warunkiem przedstawienia wyników w populacji chorych wcześniej leczonych MPH • Badania w rzeczywistej praktyce klinicznej: chorzy wcześniej nieleczeni lub odpowiadający na stosowane leczenie, dopuszczano populacje mieszane, w których większość chorych otrzymywała wcześniejsze leczenie
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Lisdeksamfetamina dimezylanu (LDX), w postaci i dawkowaniu wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia skojarzona LDX z innym lekiem stosowanym w leczeniu ADHD • Ocena ogólna grupy leków stymulujących bez wyróżnienia LDX
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Atomoksetyna (ATX) w postaci i dawkowaniu wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, placebo (PBO) – dodatkowo, celem poszerzenia oceny klinicznej	<ul style="list-style-type: none"> • W badaniach bez randomizacji, w tym dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej nie wymagano obecności grupy kontrolnej
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź istotna klinicznie w skali CGI-I; • czas do wystąpienia odpowiedzi istotnej klinicznie; • odpowiedź na leczenie w skali ADHD-RS-IV; • zmiana punktacji skali ADHD-RS-IV; • utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie; • remisja objawów wg skali CGI-S; • zmiana kategorii ciężkości objawów w skali CGI-S; • jakość życia i ograniczenie funkcjonowania chorego; • ocena przez rodziców objawów choroby i wpływu na aktywności codzienne i szkolne, interakcje rodzinne i społeczne; • ryzyko przerwania leczenia i stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (<i>adherence</i>); • bezpieczeństwo, zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla leków psychostymulu- 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena farmakokinetyczna • analizy techniczne i modele predykcyjne wiążące odpowiedź na leczenie z czynnikami wyjściowymi • walidacja nowych testów oceniających funkcjonowanie chorych z ADHD • punkty końcowe związane z oceną zmian fizykalnych tkanki nerwowej u chorych poddanych terapii

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	jących, w tym bezpieczeństwo kardiologiczne, a także wpływ na rozwój fizyczny i dojrzewanie płciowe, funkcje poznawcze i ocenę psychiatryczną.	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	Badania RCT, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania prowadzone w warunkach zbliżonych do rzeczywistej praktyki klinicznej	<ul style="list-style-type: none"> • badania nie spełniające warunków określonych powyżej • próby nie ukierunkowane na ocenę skuteczności klinicznej bądź bezpieczeństwa terapii • badania oceniające jedynie farmakokinetykę • opracowania wtórne lub publikacje prezentujące analizy zagregowanych danych z kilku badań

W ramach podstawowej analizy założono ocenę w oparciu o badania RCT prowadzone w populacji dzieci lub młodzieży z ADHD po niepowodzeniu wcześniejszej terapii MPH, porównujących LDX z ATX lub PBO. Dopuszczono w ramach poszerzonej oceny analizy *post-hoc* do badań eksperymentalnych, pod warunkiem, że prezentowały wyniki w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii MPH. Celem poszerzenia oceny efektywności klinicznej, jako dodatkowy komparator dopuszczono placebo, co umożliwiło odniesienie wyników lisdeksamfetaminy dimezylanu do grupy kontrolnej w ramach analizy *post-hoc* prowadzonej w ramach badań z randomizacją.

W ramach szerszej analizy uwzględniono próby retrospektywne oraz prospektywne, prowadzone w warunkach zbliżonych do rzeczywistej praktyki klinicznej – w przypadku takich badań wymagano, by opisywały wyniki oceny LDX w populacji chorych dzieci lub młodzieży, gdzie przynajmniej część pacjentów otrzymywała wcześniejsze leczenie.

Główną analizę bezpieczeństwa oparto na badaniach RCT porównujących LDX z ATX lub PBO wśród chorych po niepowodzeniu terapii MPH. Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączano analizy *post-hoc* oraz badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, przedstawiające bezpieczeństwo LDX w populacji dzieci i młodzieży otrzymujących wcześniejsze leczenie w ADHD.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

Elvanse®
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

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

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa lisdeksamfetaminy dimezylanu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem odniesienia efektywności lisdeksamfetaminy do zdefiniowanego komparatora włączano tylko opracowania prezentujące przynajmniej wyniki dotyczące porównania LDX z ATX (atomoksetyną) na podstawie metaanaliz lub wyników pojedynczych badań.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej

oceny, analizowano także badania bez randomizacji oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (Ł.K., M.R.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (Ł.K., M.R.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oce-

niano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2017). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo lisdeksamfetaminy dimezylanu (LDX, produkt Elvanse) zidentyfikowano 1199 rekordów – 239 w bazie Pubmed, 777 w bazie Embase oraz 183 w bazie Cochrane. Ze względu na dużą liczbę odnalezionych opracowań wtórnych zdecydowano włączyć te z nich, w których przedstawiono przynajmniej wyniki dotyczące porównania LDX z ATX (atomoksetyną) na podstawie metaanaliz lub wyników pojedynczych badań (wskazany refundowany komparator). Nie opisano przy tym przeglądów systematycznych (PS), w których kryterium wykluczenia stanowiła populacja docelowa raportu, czyli chorzy z ADHD po niepowodzeniu MPH. Ogółem, zidentyfikowano 389 opracowania wtórne, wśród których odnaleziono 7 przeglądów systematycznych oceniających LDX u chorych z zespołem nadpobudliwości z deficytem uwagi (ADHD), w tym u dzieci i młodzieży w wieku > 6 lat – *Frampton 2018, Padilha 2018, Joseph 2017, Li 2017, Luan 2017, Roskell 2014 oraz Coghill 2014a*.

Należy zaznaczyć, że w większości włączonych przeglądów w kryteriach włączenia badań klinicznych nie odnaleziono informacji na temat wcześniejszego, nieskutecznego stosowania metylofenidatu (MPH), co uznano za ograniczenie. W opracowaniu *Frampton 2018* podano jedynie, że opisano najnowsze dane kliniczne u dzieci i młodzieży z ADHD, którzy nie odpowiadali na wcześniejszą terapię.

W przypadku dostępności wyników zestawienia LDX vs ADX z pojedynczego badania (*SPD489-317*), przy jednoczesnym przedstawieniu wyników metaanalizy sieciowej dotyczących porównania tych leków w jednym przeglądzie, zdecydowano się przedstawić wyniki analiz pośrednich. Gdzie było to możliwe, przedstawiano wyniki dotyczące wyłącznie populacji ocenianej w niniejszym raporcie, tj. dzieci i młodzieży w wieku 6 do 18 lat. W przeciwnym razie przedstawiono wyniki analiz uwzględniających dane z badań oceniających populację w szerszym zakresie wiekowym, tj. dzieci i dorosłych.

Ocenę jakości metodologicznej włączonych PS oceniono przy pomocy narzędzia AMSTAR 2. W zależności od sposobu prezentacji wyników – zestawienie tabelaryczne vs synteza wyników z poszczególnych badań w postaci metaanaliz – wyodrębniono kluczowe dla oceny domeny. Dla PS zawierających metaanalizy wyszczególniono:

- realizacja PS na podstawie wcześniej sformułowanego pisemnego protokołu;
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych;
- uzasadnienie wykluczenia odnalezionych publikacji, które analizowano w pełnym tekście;
- właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy;

- wykonanie oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznych (RoB) w każdym z włączonych badań pierwotnych;
- uwzględnienie oceny RoB przy interpretacji wyników przeglądu;
- ocena wpływu ryzyka wystąpienia błędu publikacji przy interpretacji wyników metaanalizy (dot. przeglądów z metaanalizą).

Poniższa tabela przedstawia ocenę PS zawierających metaanalizę danych z badań pierwotnych.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej PS z metaanalizami na podstawie wybranych domen narzędzia AMSTAR 2.

Oceniana krytyczna domena	Padilha 2018	Joseph 2017	Li 2017	Luan 2017	Roskell 2014
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	+ [^]	+	-	-	+
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	+	+	+	+	+
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	-	-	-	-	-
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 9]	+	+	-	+	+
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	+	+	+	+	+
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS [pyt. 13]	+	+	+	+	+
Ocena błędu publikacji i jego wpływu na wyniki przeglądu [pyt. 15]	+	-	-	+	-
Ocena	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Kompletny zestaw 16 pytań narzędzia AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie przeglądów, znajduje się w załączniku do niniejszego raportu;

+ przydzielano do pytań, na które odpowiedź jest twierdząca lub nie dotyczy danego przeglądu;

- przydzielano do pytań, na które odpowiedź jest przecząca;

[^] metodyka przeglądu zarejestrowano w PROSPERO register, nr rejestracyjny: CRD42016043239.

W przypadku przeglądu systematycznego zawierającego wyłącznie zestawienie wyników poszczególnych badań, w ocenie jego jakości uwzględniono:

- uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu badawczym i kryteriach włączenia (pyt. 1),
- stwierdzenie przez autorów przeglądu, że metody jego przeprowadzenia zostały ustalone *a priori* w protokole oraz, że wszelkie jego modyfikacje zostały uzasadnione (pyt. 2),
- zastosowanie wyczerpującej strategii wyszukiwania (pyt. 4),

- wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków (pyt. 5) oraz
- dostarczenie listy publikacji analizowanych w pełnym tekście, ale wyłączonych z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia (pyt. 7).

Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.

Oceniana krytyczna domena	Pyt. 1	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Ocena końcowa
<i>Coghill 2014a</i>	+	-	-	-	-	KRYTYCZNIE NISKA
<i>Frampton 2018</i>	+	-	+	-	-	KRYTYCZNIE NISKA

Ogółem, na podstawie analizy powyższych kluczowych domen, jakość sześciu przeglądów oceniono na krytycznie niską (*Frampton 2018, Joseph 2017, Li 2017, Luan 2017, Roskell 2014, Coghill 2014a*), a jednego na niską (*Padilha 2018*). W czterech spośród 7 włączonych PS (*Li 2017, Luan 2017, Coghill 2014a* i *Frampton 2018*) nie podano informacji o wcześniejszym protokole ich przeprowadzenia. Przy interpretacji wyników uzyskanych w metaanalizach autorzy przeglądów *Padilha 2018* i *Luan 2017* odwołali się do ryzyka wystąpienia błędu publikacji. Autorzy wszystkich PS odnieśli się do schematu PICO. W większości opracowań, z wyjątkiem *Coghill 2014*, przeszukano minimum dwie bazy danych oraz referencje odnalezionych publikacji. W przeglądach z metaanalizą uwzględniono wyniki wyłącznie badań RCT. Autorzy PS zaznaczyli, że wyniki dla różnych dawek tego samego leku traktowane były jako jedno ramię w porównaniu.

Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych; ocena lisdeksamfetaminy dimezylanu (LDX).

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Joseph 2017</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych u dzieci i nastolatków w wieku 6-17 lat chorych na ADHD.</p> <p>Autorzy zadeklarowali konflikt interesów.</p> <p>Źródło finansowania: Shire Development, LLC.</p>	<p>• Przeгляд systematyczny z metaanalizą: Podano strategię wyszukiwania i słowa kluczowe.</p> <p>Przeszukane bazy danych: MEDLINE; EMBASE; PsychINFO; Cochrane Central Register of Controlled Trials; CINAHL i Science Citation Index.</p> <p>Dodatkowo przeszukano abstrakty konferencyjne z ostatnich 4 lat: European Congress of Psychiatry (European Psychiatric Association; EPA); European Society of Child and Adolescent Psychiatry (ESCAP) Congress. Abstrakty z American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) annual meeting przeszukano w zakresie 2012-2014 r.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: maj 2016.</p> <p>Kryteria językowe: język angielski.</p> <p>• Oceniana interwencja: leki stymulujące i niestymulujące stosowane w leczeniu ADHD, w tym LDX i ATX.</p> <p>• Oceniana populacja: dzieci i młodzież (6-17 lat) z ADHD.</p> <p>• Rodzaj badań: RCT porównujące lek z placebo lub aktywnym komparatorem, prezentujące wyniki skuteczności lub bezpieczeństwa po ≤ 16 tygodniach leczenia; o liczebności populacji >25 pacjentów (wykluczano próby crossover).</p> <p>• Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska.</p>	<p>Badania włączone dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDX vs ATX: 1 (SPD489-317 - publikacja Dittmann 2013) • LDX vs komparator inny niż ATX: 3 • ATX vs komparator inny niż LDX: 21 <p>Dodatkowo włączono 6 badań z krótkim okresem obserwacji <3 tyg.</p> <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <p>Okres obserwacji, zakres: 3-16 tygodni, N pacjentów w pojedynczym ramieniu, zakres: 16-222.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowity wynik w skali ADHD-RS-IV, MD (95% CrI): • Model efektów losowych <ul style="list-style-type: none"> ○ LDX vs PBO: -14,98 (-17,14; -12,80) ○ ATX vs PBO: -6,88 (-8,22; -5,49) ○ CrI nie pokrywają się w przypadku zestawienia wyników dla LDX vs ATX, wyniki IS • Skala CGI-I (uzyskanie 1 lub 2 pkt), RR (95% CrI): • Model efektów losowych <ul style="list-style-type: none"> ○ LDX vs PBO: 2,56 (2,21; 2,91) ○ ATX vs PBO: 1,77 (1,31; 2,26) ○ CrI pokrywają się, wyniki NS <p>Zakończenie badania ogółem, RR (95% CrI):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ LDX vs PBO: 0,66 (0,46; 0,91) ○ ATX vs PBO: 0,88 (0,71; 1,08) ○ CrI pokrywają się, wyniki NS <p>Zakończenie badania z powodu AEs, RR (95% CrI):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ LDX vs PBO: 3,11 (1,20; 6,76) ○ ATX vs PBO: 2,39 (1,26; 4,11) ○ CrI pokrywają się, wyniki NS <p>Bezpieczeństwo:</p>	<p>Zarówno w badaniach bezpośrednio porównujących dwa leki jak i porównaniu pośrednim, wykazano istotnie większą skuteczność LDX w porównaniu do ATX w redukcji objawów mierzonych za pomocą skali ADHD-RS-IV. W analizie bezpieczeństwa, w ocenie ogólnej częstości zakończenia badania jak i zakończenia badania z powodu AEs, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między tymi dwoma lekami.</p>
<p>Padilha 2018</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych u dzieci i nastolatków (0-18 lat) chorych na ADHD.</p> <p>Autorzy zadeklarowali</p>	<p>• Przeгляд systematyczny z metaanalizą: Podano strategię wyszukiwania i słowa kluczowe.</p> <p>Przeszukane bazy danych: PubMed, the Cochrane Library, IPA, EmBase, Science Direct, Scopus, Web of Science, SCIELO, LILACS, PSYCOInfo.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania (ostatnia aktualizacja): luty 2017 r.</p>	<p>Badania włączone dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDX vs ATX: 1 (SPD489-317 - publikacja Dittmann 2013, Dittmann 2014 i Nagy 2016) • LDX vs komparator inny niż ATX: 2 • ATX vs komparator inny niż LDX: 4 	<p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia snu, OR (95% CrI): <ul style="list-style-type: none"> ○ LDX vs ATX: 4,02 (CrI 95% 1,71; 10,49), IS • Zmniejszenie apetytu: <ul style="list-style-type: none"> ○ LDX vs ATX: 2,56 (1,26; 5,74), IS • Zdarzenia związane z zachowaniem (<i>behavior events</i>) np. drażliwość, płacz, lęk, nerwowość, agresja, niepokój ruchowy (<i>restlessness</i>), OR (95% CrI): 	<p>Na podstawie przeprowadzonych analiz wnioskowano, że podczas terapii LDX w odniesieniu do ATX częściej występują zaburzenia snu i zmniejszenie apetytu.</p>

Elvanse®
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

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

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
brak konfliktu interesów. Źródło finansowania: bd.	Kryteria językowe: brak. <ul style="list-style-type: none"> • Oceniana interwencja: leki stymulujące i niestymulujące stosowane w leczeniu ADHD, w tym LDX i ATX. • Oceniana populacja: dzieci i młodzież (0-18 lat) z ADHD. • Rodzaj badań: RCT, w układzie grup równoległych lub naprzemiennych. • Ocena AMSTAR 2: wiarygodność niska. 	Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.	<ul style="list-style-type: none"> ○ LDX vs ATX: 3,20 (0,65; 19,68), NS • AEs ogółem, OR (95% CrI): ○ LDX vs ATX: 1,00 (0,54; 1,86), NS 	
Li 2017 Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych u dzieci i nastolatków w wieku 4-17 lat chorych na ADHD. Autorzy nie przedstawili informacji na temat konfliktu interesów. Źródło finansowania: bd.	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny z metaanalizą: Podano strategię wyszukiwania. • Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase i Cochrane Database. • Data przeprowadzonego wyszukiwania: kwiecień 2016 r. • Kryteria językowe: brak. • Oceniana interwencja: leki stymulujące i niestymulujące stosowane w leczeniu ADHD, w tym LDX i ATX. • Oceniana populacja: dzieci i młodzież z ADHD (4-17 lat). • Rodzaj badań: RCT. • Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska. 	<p>Badania włączone dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDX vs ATX: (badanie <i>SPD489-317</i> - publikacja <i>Nagy 2016</i>) • LDX vs komparator inny niż ATX: 6 • ATX vs komparator inny niż LDX: 33 <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowity wynik w skali ADHD-RS, MD (95% CrI): <ul style="list-style-type: none"> ○ LDX vs ATX: -7,16 (-10,27; -4,09), IS • Wynik w skali CPRS (Conners' Parent Rating Scale Revised), MD (95% CrI): <ul style="list-style-type: none"> ○ LDX vs ATX: -11,64 (-16,66; -6,53), IS <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakończenie badania ogółem, OR (95% CrI): <ul style="list-style-type: none"> ○ LDX vs ATX: 0,51 (0,33; 0,79), IS • Zakończenie badania z powodu AEs, OR (95% CrI): <ul style="list-style-type: none"> ○ LDX vs ATX: 1,24 (0,66; 2,73), NS • Zakończenie badania z powodu braku skuteczności leczenia, OR (95% CrI): <ul style="list-style-type: none"> ○ LDX vs ATX: 0,31 (0,16; 0,55), IS 	Na podstawie wyników metaanalizy sieciowej wykazano istotnie lepszą skuteczność LDX w porównaniu do ATX w redukcji objawów ADHD. W dodatku istotnie mniejszy odsetek chorych przerywał udział w badaniu ogółem i z powodu braku skuteczności leczenia. Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości przerywania leczenia z powodu AEs pomiędzy tymi dwoma lekami.
Luan 2017 Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych u dzieci i nastolatków w wieku 6-18 lat chorych na ADHD. Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny: Podano strategię wyszukiwania i słowa kluczowe. • Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane library, CNKI (China National Knowledge Infrastructure). Dodatkowo referencje włączonych badań RCT oraz przeglądów systematycznych oraz metaanaliz. • Data przeprowadzonego wyszukiwania: 29 marca 2017 r. • Kryteria językowe: bd. 	<p>Badania włączone dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDX vs ATX: 1 (badanie <i>SPD489-317</i> - publikacja <i>Dittmann 2013</i>) • LDX vs komparator inny niż ATX: 6 • ATX vs komparator inny niż LDX: 39 <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria</p>	<p>Skuteczność kliniczna, MD (95% CrI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowity wynik w skali ADHD-RS: <ul style="list-style-type: none"> ○ LDX vs ATX: -3,61 (-9,07; 1,89), NS <p>Bezpieczeństwo, OR (95% CrI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nudności: <ul style="list-style-type: none"> ○ LDX vs ATX: 0,47 (0,21; 1,03), NS • Ból brzucha: <ul style="list-style-type: none"> ○ LDX vs ATX: 0,25 (0,13; 0,52), IS • Zmęczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ LDX vs ATX: 0,84 (0,23; 3,1), NS 	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w skuteczności LDX i ATX, podobnie w częstości występowania poszczególnych AEs (nudności, zmęczenie) oraz zakończenia badania ogółem i z powodu AEs. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść LDX

Elvanse®
(lisdexamfetamina dimezylanu)

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

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania.</p> <p>Roskell 2014</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych u chorych na ADHD w wieku 13-17 lat.</p> <p>Autorzy zgłosili konflikt interesów.</p> <p>Źródło finansowania: Shire.</p>	<p>• Oceniana interwencja: leki stymulujące i niestymulujące stosowane w leczeniu ADHD, w tym LDX i ATX.</p> <p>• Oceniana populacja: dzieci i młodzież z ADHD (6-18 lat, według kryteriów DMS-IV).</p> <p>• Rodzaj badań: RCT, okres obserwacji ≥ 3 tygodnie.</p> <p>• Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska.</p> <p>• Przegląd systematyczny z metaanalizą:</p> <p>Podano strategię wyszukiwania i słowa kluczowe.</p> <p>Przeszukane bazy danych: Cochrane Library, Medline oraz MEDLINE In-Process oraz Embase.</p> <p>Dodatkowo strony internetowe towarzystw naukowych w poszukiwaniu doniesień konferencyjnych: American Psychiatric Association (www.psych.org), American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (www.aacap.org), International Congress on ADHD (publikowane w czasopiśmie ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders oraz indeksowane w Medline) i referencje w odnalezionych przeglądach systematycznych.</p> <p>Przeszukano publikacje od 1960 r.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: 15 kwietnia 2011 r.</p> <p>Kryteria językowe: brak.</p> <p>• Oceniana interwencja: leki stymulujące i niestymulujące stosowane w leczeniu ADHD, w tym LDX i ATX.</p> <p>• Oceniana populacja: dzieci i młodzież z ADHD (13-17 lat).</p> <p>• Rodzaj badań: RCT, w układzie grup równoległych (badania crossover wykluczano).</p> <p>• Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska.</p>	<p>selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p> <p>Badania włączone dla:</p> <p>• LDX vs ATX: 0</p> <p>• LDX vs komparator inny niż ATX lub brak komparatora: 3</p> <p>• ATX vs komparator inny niż LDX: 18</p> <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p> <p>Włączone badania:</p> <p>• LDX vs ATX: 1 (badanie SPD489-</p>	<p>• Zakończenie badania ogółem:</p> <ul style="list-style-type: none"> o LDX vs ATX: 0,70 (0,44; 1,09), NS <p>• Zakończenie badania z powodu AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> o LDX vs ATX: 0,93 (0,42; 2,10), NS <p>• Zakończenie badania z powodu braku skuteczności leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> o LDX vs ATX: 0,23 (0,1 ; 0,44), IS <p>Skuteczność kliniczna, RR (95% CI):</p> <p>• Uzyskanie odpowiedzi w ADHD-RS-IV (zdef. jako uzyskanie $\geq 25\%$ redukcji całkowitego wyniku w skali ADHD-RS-IV w trakcie leczenia, w stosunku do wartości wyjściowej):</p> <ul style="list-style-type: none"> o ATX vs LDX: 0,708 (0,623; 0,805), $p < 0,001$ <p>• ADHD-RS, wyłącznie 25% poprawa w stosunku do wyniku sprzed leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> o ATX vs LDX: 0,719 (0,632; 0,819), IS <p>• Uzyskanie odpowiedzi w CGI-I (zdef. jako uzyskanie wyniku 1 lub 2 w skali CGI lub CGI-ADHD-S w trakcie leczenia) (w przypadku braku wyników dla skali CGI-I, korzystano z wyniku skali CGI-ADHD-S):</p> <ul style="list-style-type: none"> o ATX vs LDX: 0,645 (0,534; 0,779), $p < 0,001$ <p>• CGI-I (bez uwzględniania wyników skali CGI-ADHD-S):</p> <ul style="list-style-type: none"> o ATX vs LDX: 0,611 (0,501; 0,744), IS <p>Bezpieczeństwo, RR (95% CI):</p> <p>• Zakończenie badania ogółem:</p> <ul style="list-style-type: none"> o ATX vs LDX: 1,326 (0,855; 2,055), NS <p>• Zakończenie badania z powodu AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> o ATX vs LDX: 0,581 (0,157; 2,158), NS <p>Istotne z punktu widzenia niniejszego raportu wyniki pochodzą z badań SPD489-317 oraz Wigal 2010 (dotyczące oznak życiowych i najczęściej występujących uwzględnionych</p>	<p>wykazano pod względem częstości występowania bólu brzucha i powikłań z nim związanych, a także częstości zakończenia badania z powodu braku skuteczności leczenia.</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na lepszą skuteczność LDX w porównaniu do ATX w zakresie uzyskania $\geq 25\%$ redukcji wyniku w skali ADHD-RS-IV. Odnotowano także istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w skali CGI-I. Ryzyko zakończenia badania ogółem było mniejsze dla LDX w porównaniu do ATX, ale nie osiągnęło progu istotności statystycznej. W przypadku zakończenia badania z powodu AEs ryzyko było większe dla LDX w porównaniu do ATX, ale wynik również nie był istotny statystycznie.</p>
<p>Coghill 2014a</p> <p>Ocena bezpieczeń-</p>	<p>• Przegląd systematyczny:</p>	<p>Włączone badania:</p> <p>• LDX vs ATX: 1 (badanie SPD489-</p>	<p>317 oraz Wigal 2010 (dotyczące oznak życiowych i najczęściej występujących uwzględnionych</p>	<p>Wyniki badań klinicznych uwzględnionych</p>

Elvanse®
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

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

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>stwa LDX u chorych na ADHD.</p> <p>Konflikt interesów: autorzy PS związani są/otrzymali honorarium m.in. od firmy Shire.</p> <p>Źródło finansowania: Shire.</p>	<p>Podano strategię wyszukiwania i słowa kluczowe.</p> <p>Przeszukane bazy danych: Pubmed.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: 16 września 2013 r.</p> <p>Kryteria językowe: język angielski.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oceniana interwencja: LDX. • Oceniana populacja: pacjenci z ADHD (dzieci, młodzież i dorośli) – nie włączano badań na osobach zdrowych. • Rodzaj badań: RCT i inne. • Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska. 	<p>317 - publikacja <i>Dittmann 2013</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDX vs komparator inny niż ATX lub brak komparatora: 25 (+ 4 fazy wydłużonej obserwacji z uwzględnionych prób, a także badanie <i>Wigal 2010</i>) <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p>	<p>TEAEs oraz bezpieczeństwa kardiologicznego) – zostały one szczegółowo opisane w kolejnych rozdziałach raportu.</p>	<p>w przeglądzie wskazują na podobny profil bezpieczeństwa i tolerancji LDX w porównaniu do innych leków stosowanych w leczeniu chorych na ADHD.</p>
<p>Frampton 2018</p> <p>Ocena LDX u dzieci chorych na ADHD.</p> <p>Konflikt interesów: autor zadeklarował konflikt interesów.</p> <p>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny: <p>Podano strategię wyszukiwania i słowa kluczowe.</p> <p>Przeszukane bazy danych: EMBASE, MEDLINE and PubMed (od 1946).</p> <p>Dodatkowo: rejestry badań klinicznych strony internetowej zawierające istotne dane.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: 5 czerwca 2018 r.</p> <p>Kryteria językowe: język angielski.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oceniana interwencja: LDX • Oceniana populacja: dzieci i młodzież z ADHD. • Rodzaj badań: RCT i inne. • Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska. 	<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDX vs ATX: 1 (badanie <i>SPD489-317</i> - publikacja <i>Dittmann 2013</i> i <i>Dittmann 2014</i>); • LDX vs komparator inny niż ATX lub brak komparatora: 5 (w tym badanie <i>SPD489-404</i> – publikacja <i>Coghill 2017</i>). <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p>	<p>Istotne z punktu widzenia niniejszego raportu wyniki pochodzą z badań <i>SPD489-317</i> i <i>SPD489-404</i> (odnośnie krótkookresowej i długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa) – zostały one szczegółowo opisane w kolejnych rozdziałach raportu.</p>	<p>LDX jest alternatywą dla dotychczasowych leków stosowanych w leczeniu dzieci i młodzieży z ADHD, którzy nie odpowiadali na wcześniejszą farmakoterapię. Autorzy opracowania zwrócili uwagę na wygodę stosowania oraz potencjalnie niskie ryzyko uzależnienia w porównaniu z krótko działającymi psychostymulantami. Wyniki włączonych badań wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa LDX, ze zdarzeniami niepożądanymi charakterystycznymi dla innych leków psychostymulujących.</p>

Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły czułość zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania. W prawie wszystkich (z wyjątkiem *Roskell 2014*) uwzględniono próbę *SPD489-317*, porównującą skuteczność i bezpieczeństwo lisdeksamfetaminy i atomoksetyny u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem (MPH), którą opisano na podstawie publikacji włączonych także do niniejszej analizy. Ponadto we włączonych opracowaniach wtórnych bez metaanalizy uwzględniono także badania bez randomizacji *Wigal 2010* oraz *SPD489-404*, które również uwzględniono w niniejszym raporcie. Do analizowanych metaanaliz włączano także badania RCT dotyczące LDX z grupą kontrolną inną niż ATX (w tym PBO) lub badania bez randomizacji czy grupy kontrolnej oceniające LDX, które ze względu na niezgodność populacji docelowej oraz nieobecność ATX nie zostały przez autorów niniejszego raportu uwzględnione. Do opisanych przeglądów systematycznych nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby w nim uwzględnione.

Wyniki dwóch przeglądów bez metaanalizy nie zostały przedstawione szczegółowo, gdyż dotyczyły w szczególności badania *SPD489-317*, które bardzo dokładnie zostało opisane w kolejnych rozdziałach niniejszego raportu. W pozostałych 5 przeglądach wykonano metaanalizę sieciową porównującą skuteczność i bezpieczeństwo leków stymulujących i niestymulujących (w tym LDX oraz ATX) stosowanych w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży. Wyniki przeprowadzonych analiz wykazują, że LDX w porównaniu do ATX istotnie skuteczniej zmniejsza nasilenie objawów schorzenia ocenianych z wykorzystaniem skali ADHD-RS (*Joseph 2017* i *Li 2017*). Podobne wartości liczbowe zmiany odnotowano także w opracowaniu *Luan 2017*, jednak wynik nie był znamieny statystycznie. Dodatkowo w przeglądzie *Li 2017* stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść LDX w ocenie problemów behawioralnych dzieci z pomocą skali CPRS. Z kolei w przeglądzie *Roskell 2014* odnotowano istotnie statystycznie różnice w częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie wg skali ADHD-RS, jak i z wykorzystaniem skali CGI-I.

Na podstawie wyników włączonych przeglądów profil bezpieczeństwa LDX i ATX można uznać ogólnie za podobny. Różnice obserwowano jedynie w przypadku częstości występowania pojedynczych AEs. W opracowaniu *Padilha 2018* odnotowano, że podczas terapii LDX w odniesieniu do ATX występują istotnie częściej zaburzenia snu i zmniejszenie apetytu, a w przeglądzie *Luan 2017* wykazano, że u chorych leczonych LDX w porównaniu do ATX istotnie rzadziej występuje ból brzucha. Dodatkowo w niektórych przeglądach wykazano, że częstość wycofania z badania z powodu braku skuteczności była istotnie mniejsza podczas terapii LDC (*Li 2017* i *Luan 2017*). W większości przeglądów nie stwierdzono też, żeby częstość występowania zakończenia udziału w badaniu ogółem, jak i z powodu AEs,

różniła się istotnie między analizowanymi lekami (*Joseph 2017, Luan 2017, Roskell 2014 i Li 2017* – jedynie w przypadku zakończenia udziału w badaniu ogółem w ostatnim przeglądzie wartość OR była znamienne statystycznie).

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W celu odnalezienia badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa lisdexsamfetaminy (LDX) w leczeniu chorych na ADHD, przeprowadzono wyszukiwanie (do 31 października 2018 roku) w trzech bazach danych klinicznych: Pubmed, Embase oraz Cochrane, uzyskując łącznie 1199 trafień: 239 w bazie Pubmed, 777 w bazie Embase oraz 183 w bazie Cochrane. Wśród tych rekordów zidentyfikowano 322 duplikaty, które usunięto z dalszej analizy.

Pozostałe 877 rekordów analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń. Wśród nich, wykluczono łącznie 811 pozycji: 389 opisujących opracowania wtórne (które następnie zostały przejrane w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia przyjęte w niniejszej analizie), 15 publikacji opisanych w językach innych niż polski lub angielski, 158 abstraktów z doniesień konferencyjnych, a także 189 badań o nieodpowiedniej metodyce, 8 prób z nieodpowiednią interwencją oraz 52 opisujących nieprawidłową populację.

Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano ogółem 66 publikacji. Wśród nich, z dalszej analizy wykluczono łącznie 51 publikacji: 40 z uwagi na nieodpowiednią populację, 4 z powodu porównania z nieodpowiednim komparatorem, 5 z uwagi na brak poszukiwanych punktów końcowych oraz 2 z powodu nieodpowiedniego rodzaju badania. Wykluczone publikacje, wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Ostatecznie do raportu włączono 15 publikacji, które opisywały następujące badania:

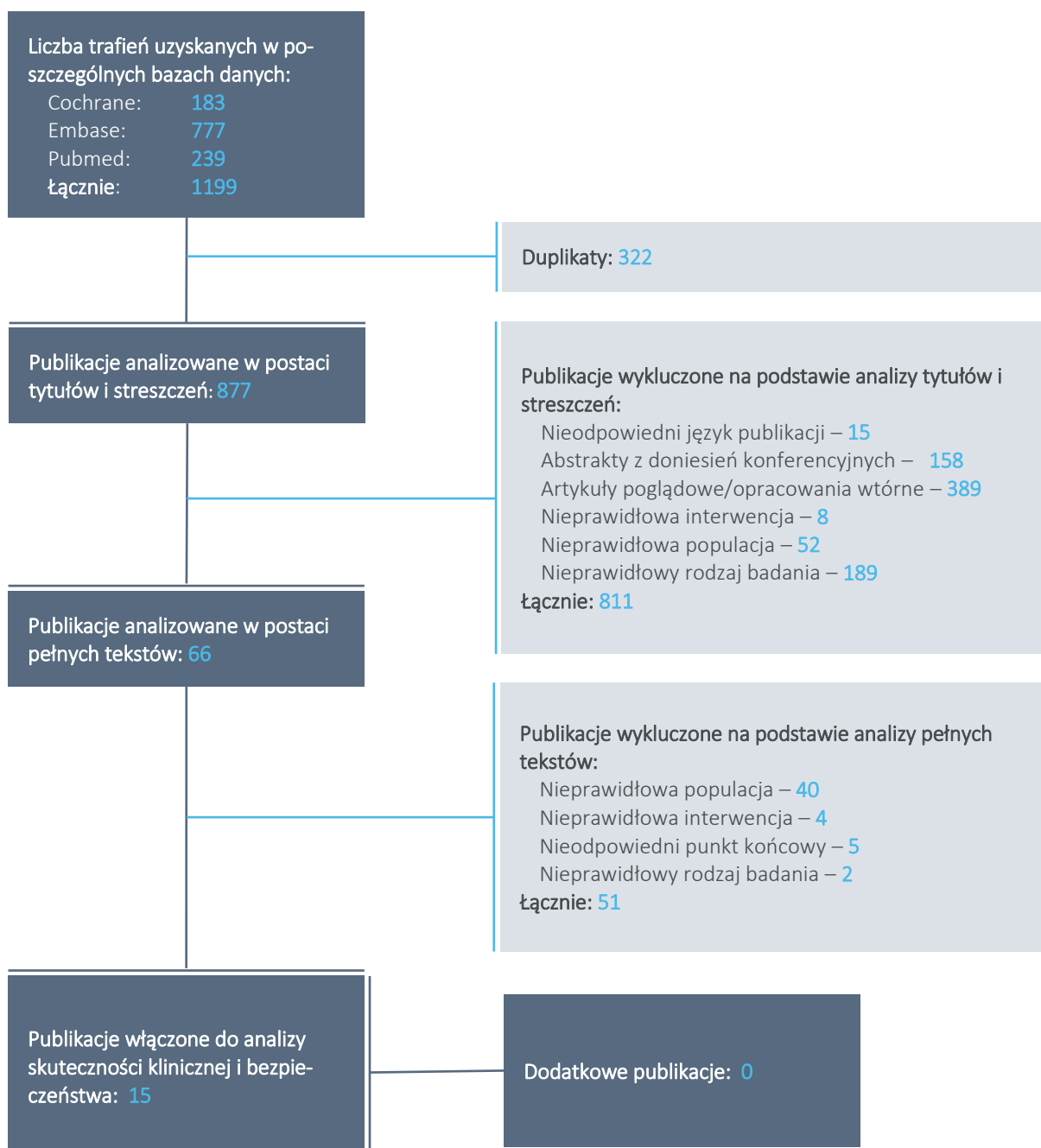
- 3 publikacje (*Dittmann 2013*, *Dittmann 2014* oraz *Nagy 2016*) opisujące badanie **SDP489-317**, próbę kliniczną z randomizacją, porównującą skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania LDX w porównaniu do atomoksetyny (ATX) w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii metylofenidatem (MPH); publikacja *Dittmann 2013* przedstawiała główne wyniki badania, w publikacji *Dittmann 2014* opisano wyniki dla punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie i remisją choroby, natomiast w publikacji *Nagy 2016* przedstawiono punkty końcowe związane z funkcjonowaniem pacjentów;
- 3 publikacje (*Coghill 2017*, *Coghill 2018* oraz *Banaschewski 2018*) przedstawiające wyniki badania **SPD489-404**, które było długookresową próbą uwzględniającą chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie w ADHD lub chorych nieleczonych, lub chorych uczestniczących w poprzednich badaniach SDP489, w tym próbie SDP489-317; w publikacji *Coghill 2017* przedsta-

wiono główne wyniki oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa badania, w publikacji *Coghill 2018* przedstawiono ocenę funkcji poznawczych u osób otrzymujących LDX w ramach badania, natomiast publikacja *Banaschewski 2018* oceniała wpływ terapii LDX na rozwój i dojrzewanie pacjentów z ADHD;

- 3 publikacje (*Jain 2011, Jain 2013, Coghill 2014*) przedstawiające wyniki analiz *post-hoc* do badań RCT kontrolowanych placebo (*Biederman 2007, Wigal 2009, SPD489-325*) oraz badania prospektywnego *Findling 2009*, w których analizowano wyniki tych badań w podgrupie chorych z ADHD po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia MPH; w próbie *Jain 2011* przedstawiono wyniki w populacji chorych z badania *Biederman 2007*, natomiast w *Jain 2013* – w populacji z badań *Wigal 2009* oraz *Findling 2009*, w próbie *Coghill 2014* przedstawiono wyniki dla badania SDP489-325;
- 3 publikacje (*Setyawan 2013, Setyawan 2013a* oraz *Setyawan 2013b*), przedstawiające wyniki dotyczące oceny utrzymywania leczenia (ang. *treatment persistence*, publikacja *Setyawan 2013*), oceny modyfikacji stosowanej terapii i odchyień od zalecanego schematu leczenia (ang. *treatment augmentation and deviation rates*, publikacja *Setyawan 2013a*) oraz ogólnego przestrzegania terapii (ang. *treatment adherence*, publikacja *Setyawan 2013b*); wszystkie trzy publikacje przedstawiały retrospektywną ocenę z amerykańskiej bazy danych MarketScan, zbierającej dane dotyczące leków przepisywanych w ramach realizacji świadczeń przez duże firmy ubezpieczeniowe; w publikacjach wyróżniono populację dzieci, które otrzymywały wcześniejsze leczenie oraz przeprowadzono porównanie LDX z ATX w obrębie tej populacji;
- 1 publikację (*Hansen 2015*) opisującą retrospektywne badanie kohortowe prowadzone w populacji osób wcześniej leczonych, oceniające bezpieczeństwo stosowania LDX;
- 1 publikację (*Wigal 2010*) przedstawiającą dodatkową analizę *post-hoc* do małej próby klinicznej (n = 28) oceniającej wpływ LDX na punkty końcowe odzwierciedlające zdolność do czytania; w publikacji przedstawiono analizę wpływu wcześniejszego leczenia na bezpieczeństwo kardiologiczne LDX;
- 1 publikację (*Antonucci 2010*), przedstawiającą wyniki badania typu *survey* w dużej grupie chorych (11576 chorych), w większości otrzymujących wcześniejsze leczenie (ogółem 68%); oceniano głównie zmiany objawów choroby raportowane przez rodziców dzieci biorących udział w badaniu.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań porównujących Elvanse z placebo w ocenianej populacji. Proces wyszukiwania zobrazowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 LDX vs ATX w populacji dzieci po niepowodzeniu MPH – badanie z randomizacją SPD489-317

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, bezpośrednio porównujące lisdeksamfetaminę (LDX, psychostymulujący długodziałający prolek) z atomoksetyną (ATX, nieselektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny) u dzieci i młodzieży z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD), którzy nie odpowiadali na wcześniejszą terapię metylofenidatem (MPH): *SPD489-317*. Tym samym była to populacja zgodna z Charakterystyką ocenianego produktu leczniczego (*ChPL Elvanse 2018*).

Badanie zostało opisane w trzech publikacjach – głównej *Dittmann 2013*, w której przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, a także w *Dittmann 2014*, zawierającej bardziej szczegółowe informacje na temat odpowiedzi pacjentów na leczenie i analizowano jej utrzymywanie się (*sustained response*), oraz *Nagy 2016*, opisującej ocenę pogorszenia stanu funkcjonalnego pacjenta, z wykorzystaniem skali WFIRS-P (z ang. *Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report*).

Próba była międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniem, w którym wziął udział jeden ośrodek z Polski.

Szczegółowe informacje o metodyce badania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Metodyka badania *SPD489-317* włączonego do oceny skuteczności i bezpieczeństwa LDX vs ATX.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT; Ocena Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	N	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>SPD489-317, Dittmann 2013, NCT01106430</i>	<i>non-inferiority</i>	IIA; 5 (R2;B2;W1)	9 tyg. (badanie przeprowadzono między czerwcem 2010 a lipcem 2012)	tak [^]	267	skuteczność: populacja FAS [‡] bezpieczeństwo: populacja mITT [†]	51 (Kanada, USA, Europa, w tym 1 z Polski)	Shire

[^] aby wykryć różnicę w czasie do pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie między analizowanymi grupami z 85% mocą statystyczną oraz założeniem odsetka wycofań z badania na poziomie 20%, założono włączenie około 262 chorych (131 w każdej z grup);

[‡] składała się z wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku – jeden chory został przydzielony do grupy ATX, ale z powodu błędu w wydawaniu leków otrzymał LDX, jednak zgodnie z zasadą ITT został w analizie FAS uwzględniony w grupie ATX;

[†] składała się z wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę.

Pacjenci byli zobowiązani do przerywania jakiegokolwiek leczenia psychoaktywnego w 7-dniowym okresie wymywania (*washout period*), który poprzedzał początkową wizytę (wizyta 0), na której pacjenci byli poddawani randomizacji do grup LDX lub ATX w stosunku 1:1.

Badania SPD489-317 ukończyło około 75% chorych w obu wyróżnionych grupach. Nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami w odsetku chorych przerywających próbę ogółem. Jedyne istotną różnicę między interwencjami pod względem przedwczesnego wycofania z próby odnotowano z powodu braku skuteczności, który występował rzadziej podczas terapii LDX, RR = 0,16 (95% CI: 0,04; 0,67), NNT = 13 (95% CI: 8; 37), p = 0,0129 (obliczenia autorów raportu). Najczęstszą przyczyną przerywania badania były zdarzenia niepożądane – w grupie LDX 24%, a w grupie ATX 30,3% (w przeliczeniu na liczbę pacjentów, którzy przegrali badanie). Z obserwacji utracono (*lost to follow-up*) ogółem 2,2% (6/267) pacjentów. Szczegółowe informacje na temat przepływu pacjentów w analizowanym badaniu przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniu SPD489-317 włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa LDX vs ATX.

Badanie SPD489-317	LDX	ATX
Chorzy poddani randomizacji	133	134
Chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku	128 (96,2%*)	134 (100%)
Populacja FAS	127 (95,5%*)^	135 (100,7%*)^
Chorzy, którzy ukończyli badania‡	99 (74,4%*)	101 (75,4%*)
Chorzy, którzy przegrali badanie	33 (24,8%*)^^	33 (24,6%*)^^
• z powodu AEs	8/33 (24,2%*)	10/33 (30,3%*)
• z powodu złamania protokołu	7/33 (21,2%*)	2/33 (6,1%*)
• wycofanie zgody przez pacjenta	8/33 (24,2%*)	4/33 (12,1%*)
• utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	5/33 (15,2%*)	1/33 (3,0%)
• z powodu braku skuteczności	2/33 (6,1%*)	13/33 (39,4%*)
• inne†	3/33 (9,1%*)	3/33 (9,1%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

‡ chorzy którzy ukończyli wizyty 0-10 (10 wizyta mogła mieć postać rozmowy telefonicznej);

^ populacja FAS składała się z wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku – jeden chory został przydzielony do grupy ATX, ale z powodu błędu w wydawaniu leków otrzymał LDX, jednak zgodnie z zasadą ITT został w analizie FAS uwzględniony w grupie ATX;

^^ nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami pod względem częstości przerywań ogółem: RR = 1,01 (95% CI: 0,66; 1,53), p = 0,9720 (obliczenia autorów raportu, w populacji chorych poddanych randomizacji); dla poszczególnych przyczyn jedyne istotne różnice odnotowano w przypadku przerywania badania z powodu braku skuteczności: RR = 0,16 (95% CI: 0,04; 0,67), NNT = 13 (95% CI: 8; 37), p = 0,0129;

† obejmowały w grupie LTX: trudności w połknięciu kapsułek, użycie marihuany oraz brak możliwości spełnienia wymogów dotyczących wizyt kontrolnych (dwa ostatnie na żądanie sponsora), a w grupie ATX: odmowę przyjmowania leków, zmianę miejsca zamieszkania z przyczyn rodzinnych (*family emergency*) oraz brak stosowania się do zaleceń lekarskich (*non-compliance*);

FAS – populacja objęta analizą (*full analysis set*).

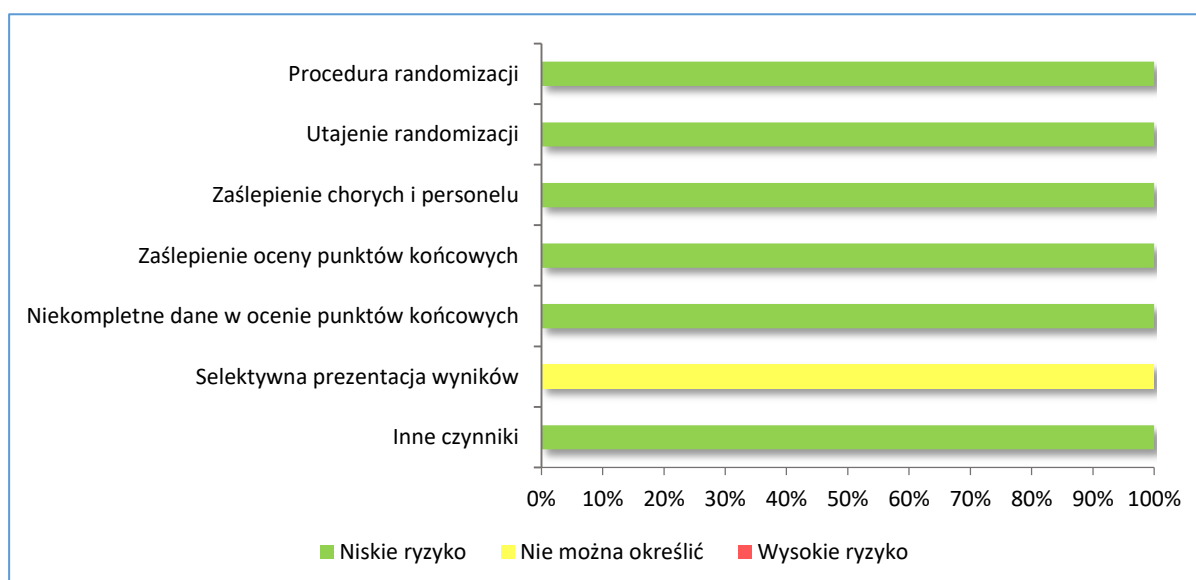
Randomizacja w próbie SPD489-317 została przeprowadzona w sposób prawidłowy, z wykorzystaniem automatycznego interaktywnego systemu głosowego (IRS, z ang. *Interactive Response Voice*), ze stratyfikacją na kraj zamieszkania. Badacze, pacjenci oraz opiekunowie byli zaślepieni pod względem przydziału pacjentów do grupy leczenia. Leki wyglądały identycznie oraz były podawane w takiej samej liczbie kapsułek, co umożliwiało utrzymanie podwójnego zaślepienia. W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z zastosowania nieprawidłowej procedury randomizacji, braku jej zaślepienia, a także zaślepienia pacjentów i personelu medycznego oraz oceny wyników uznano za niskie. Z próby utracono (*lost to follow-up*) niewielki odsetek pacjentów (2,2%). Brak protokołu badania spowodował, że ryzyko selektywnej prezentacji wyników uznano za niejasne. Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Szczegółową oceną ryzyka błędu systematycznego w analizowanym badaniu, wykonaną za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration, przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu SPD489-317 włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa LDX vs ATX.

Element oceny	Badanie SPD489-317	
	Uzasadnienie oceny	Ryzyko i uzasadnienie wyboru
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	W proporcji 1:1 za pomocą automatycznego interaktywnego systemu głosowego (IRS), ze stratyfikacją na kraj zamieszkania.	poprawna – niskie ryzyko <i>selection bias</i>
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	W proporcji 1:1 za pomocą automatycznego interaktywnego systemu głosowego (IRS), ze stratyfikacją na kraj zamieszkania.	alokacja poprawnie utajona – niskie ryzyko <i>selection bias</i>
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zastosowano podwójne zaślepienie: chorych, ich opiekunów i badaczy. Pacjenci w każdej z grup otrzymywali taką samą liczbę identycznie wyglądających kapsułek (<i>over-encapsulated drugs</i>).	badanie podwójnie zaślepienie – niskie ryzyko <i>performance bias</i>
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Zastosowano podwójne zaślepienie: chorych, ich opiekunów i badaczy. Pacjenci w każdej z grup otrzymywali taką samą liczbę identycznie wyglądających kapsułek (<i>over-encapsulated drugs</i>). Ocena wg skali CGI-S oraz ADHD-RS-IV była przeprowadzona przez praktykujących lekarzy oraz psychologów doświadczonych w analizie dzieci i młodzieży z ADHD.	badanie podwójnie zaślepienie – niskie ryzyko <i>performance bias</i>
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonano w populacji FAS, a więc wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanych leków. Z obserwacji w badaniu SPD489-317 utracono [<i>lost to follow-up</i>] 3,8% chorych z grupy LDX i 0,7% z grupy ATX (odsetki chorych przeliczone na pacjentów poddanych randomizacji). Odsetki chorych, którzy ukończyli 9-tygodniowy okres obserwacji wyniosły odpowiednio 74,4% i 75,4%. W ocenie części punktów końcowych stosowano metodę LOCF.	podano liczby i przyczyny wycofania pacjentów z badania (z obserwacji utracono [<i>lost to follow-up</i>] łącznie 2,2% pacjentów), odsetek pacjentów wycofanych z badania był wysoki (>10%) – co zwiększa ryzyko <i>attrition bias</i> , ale z drugiej strony odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zrównoważone pomiędzy grupami, z wyjątkiem przerwania leczenia z powodu braku skuteczności, które było znamienne wyższe w grupie ATX – niskie ryzyko <i>attri-</i>

Badanie SPD489-317		
Element oceny	Uzasadnienie oceny	Ryzyko i uzasadnienie wyboru
		<i>tion bias</i> , pacjenci zostali uwzględnieni w ocenie wyników klinicznych
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Nie odnaleziono protokołu badania.	brak protokołu badania – ryzyko <i>reporting bias</i> niejasne
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	Nie zidentyfikowano następujących, innych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: oceny złożonych punktów końcowych, przedwczesnego przerwania badania ani możliwości zmiany interwencji na inną niż przypisana w wyniku randomizacji (<i>cross-over</i> nie był przewidziany).	niskie ryzyko <i>other bias</i>

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu SPD489-317 włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa LDX vs ATX.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania włączano pacjentów obu płci w wieku 6-17 lat z pierwotnym rozpoznaniem ADHD na podstawie kryteriów DSM-IV-TR o co najmniej umiarkowanym stopniu ciężkości (≥ 28 punktów). Chorzy musieli także wykazywać niewystarczającą odpowiedź na wcześniejszą terapię MPH, którą definiowała m.in. obecność objawów resztkowych ADHD lub zmienna kontrola objawów choroby. Ponadto kryterium włączenia stanowiły także: rozwój intelektualny odpowiedni dla danego wieku, wartości ciśnienia tętniczego krwi w zakresie 95 percentyla dla wieku, płci i wzrostu oraz u pacjentek w wieku rozrod-

czym stosowanie odpowiednich metod antykoncepcyjnych oraz ujemny wynik moczowego testu ciążyowego na początku badania.

Główne kryteria wykluczające chorych z udziału w badaniu dotyczyły chorób współistniejących oraz wcześniejszego leczenia. U pacjentów nie mogły występować choroby psychiatryczne ze znaczącymi objawami, zaburzenia zachowania, padaczka, tiki nerwowe, a także zespół Tourette'a. Ponadto czynnikiem dyskwalifikującym z udziału w analizowanej próbie były również: choroba wątroby lub wyniki badań, które na nią wskazywały, nieprawidłowości w budowie serca, a także inne warunki zdrowotne, które mogłyby zwiększyć podatność na działanie sympatykomimetyczne leku psychostymulującego. W przypadku oceny wcześniejszej terapii u pacjentów nie mogły występować nieakceptowalne AEs podczas leczenia MPH, chorzy nie mogli być leczeni więcej niż 1 produktem MPH oraz nie mógł u nich występować brak odpowiedzi na taką terapię. Do badania nie włączano także pacjentów, którzy otrzymali wcześniej amfetaminę lub ATX. Wśród pozostałych kryteriów uniemożliwiających udział chorych w analizowanej próbie można wymienić także: masę ciała < 27 kg, BMI > 97百分yla dla wieku i płci, ciąża lub laktacja czy ryzyko popełnienia samobójstwa czy uzależnienie od substancji psychoaktywnych lub inne uzależnienia w ciągu 6 miesięcy od przeprowadzania kwalifikacji do badania.

Szczegółowe informacje o kryteriach włączenia i wykluczenia w badaniu *SPD489-317* zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniu *SPD489-317* włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa LDX vs ATX.

Parametry	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Płeć i wiek	<ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni wiek 6-17 lat 	<ul style="list-style-type: none"> brak
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> pierwotne rozpoznanie ADHD wg kryteriów ADHD-RS-IV o co najmniej umiarkowanym stopniu ciężkości (≥28 punktów) 	<ul style="list-style-type: none"> współwystępująca choroba psychiatryczna ze znaczącymi objawami (na podstawie wywiadu diagnostycznego <i>Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime</i>) zaburzenia zachowania (<i>conduct disorder</i>), z wyjątkiem zaburzeń opozycyjno-buntowniczych padaczka, tiki nerwowe, zespół Tourette'a występująca wcześniej choroba wątroby lub wyniki badań laboratoryjnych na nią wskazujące znane nieprawidłowość w budowie serca inne warunki zdrowotne, które mogłyby zwiększyć podatność na działanie sympatykomimetyczne leku psychostymulującego

Parametry	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Leczenie	<ul style="list-style-type: none"> niewystarczająca odpowiedź na wcześniejszą terapię MPH – definiowana jako ≥ 1 z poniższych kryteriów (dopuszczano także inne): <ul style="list-style-type: none"> obecność objawów resztkowych ADHD nieadekwatny czas działania zmienna kontrola objawów możliwość osiągnięcia korzyści klinicznej z leczenia innego niż MPH (na podstawie oceny badacza) 	<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie nieakceptowalnych AEs podczas wcześniejszej terapii MPH wcześniejsze leczenie amfetaminą lub ATX wcześniejsza terapia ≥ 1 produktem MPH (nie dotyczyło to pacjentów, którzy otrzymywali MPH o natychmiastowym uwalnianiu w celu ustalenia dawki krócej niż 4 tygodnie, zakładając, że wystąpiła adekwatna odpowiedź) brak odpowiedzi (<i>failure to respond</i>) na ≥ 1 terapię MPH (zdefiniowane jako pogorszenie, brak zmian lub minimalna poprawa objawów) dobra kontrola objawów choroby z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa na obecnej terapii ADHD
Inne	<ul style="list-style-type: none"> rozwój intelektualny odpowiedni dla wieku wartości ciśnienia tętniczego krwi w zakresie 95 percentyla dla wieku, płci i wzrostu u pacjentek w wieku rozrodczym ujemny wynik moczowego testu ciążyowego na początku badania oraz stosowanie metod antykoncepcyjnych wymaganych w protokole osoby zdolne do połknięcia kapsułek 	<ul style="list-style-type: none"> ryzyko popełnienia samobójstwa (z wcześniejszymi próbami samobójczymi lub obecnymi [<i>active</i>] myślami samobójczymi) ciąża lub laktacja masa ciała < 27 kg BMI > 97 percentyl dla wieku i płci dodatni wynik moczowego testu na obecność substancji psychoaktywnych (z wyjątkiem stosowanych leków ADHD) istotne kliniczne zmiany w ocenie EKG lub badań laboratoryjnych genotyp słabego metabolizmu (<i>poor-metabolizer</i>) CYP2D6 uzależnienia od substancji psychoaktywnych lub inne uzależnienia (z wyjątkiem nikotyny) w ciągu 6 poprzednich miesięcy

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu SPD489-317 podano, że wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów z obu wyróżnionych grup interwencji były podobne. Średni wiek pacjentów wynosił 10,9 lat w grupie LDX i 10,4 w grupie ATX. Większość chorych stanowiły dzieci w wieku 6-12 lat (około 75% w każdej z grup). Najczęściej pacjenci byli rasy białej (ponad 87%). Średni wzrost chorych wynosił około 145 cm, a średnia waga około 40 kg. Wyjściowa średnia punktacja CGI-S, wynosząca w obu grupach 5,0, wskazuje na umiarkowaną ciężkość schorzenia, a średnia punktacja skali ADHD-RS-IV na umiarkowane lub ciężkie objawy choroby (około 42 punkty w obu grupach). U pacjentów występowała przeważnie mieszany typ ADHD, a więc połączenie zaburzeń uwagi oraz zaburzeń hiperkinetycznych i impulsywności.

U około 20% pacjentów współwystępowały zaburzenia psychiatryczne, przeważnie zaburzenia opozycyjno-buntownicze. Większość pacjentów (99,6%) otrzymywała wcześniej różne terapie MPH – najczęstszą przyczyną stwierdzenia nieodpowiedniej odpowiedzi na takie leczenie był brak skuteczności (75,0% w grupie LDX i 79,1% w grupie ATX).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe charakterystyki populacji włączonej do analizowanego badania.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu SPD489-317 włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa LDX vs ATX.

Charakterystyka	LDX (N = 128)	ATX (N = 134)
średni wiek (SD), mediana (zakres) [lata]	10,9 (3,01), 10,0 (6-17)	10,4 (2,84), 10,0 (6-17)
▪ liczba i odsetek chorych w wieku 6-12 (%)	94 (73,4%)	100 (74,6%)
▪ liczba i odsetek chorych w wieku 13-17 (%)	34 (26,6%)	34 (25,4%)
liczba i odsetek mężczyzn (%)	94 (73,4%)	103 (76,9%)
rasa biała (%)	116 (90,6%)	117 (87,3%)
średni wzrost (SD), mediana (zakres) [cm]	145,91 (17,446), 142,00 (113,3-187,4)	144,12 (15,696), 143,25 (114,0-177,8)
średnia masa ciała (SD), mediana (zakres) [kg]	41,95 (16,521), 37,25 (22,9-88,0)	39,14 (14,436), 35,65 (22,7-88,0)
średnie BMI (SD), mediana (zakres) [kg/m ²]	18,92 (3,551), 17,78 (13,4-31,3)	18,21 (3,224), 17,51 (12,7-28,3)
średnia punktacja skali CGI-S (SD), mediana (zakres) [pkt]^	5,0 (0,80), 5,0 (3-7)	5,0 (0,73), 5,0 (4-7)
średnia całkowita punktacja skali ADHD-RS-IV (SD), mediana (zakres) [pkt]	42,6 (6,14), 42,0 (28-54)	41,9 (6,70), 42,0 (28-53)
średnia punktacja podskali oceniającej nieuwagę skali ADHD-RS-IV (SD), mediana (zakres) [pkt]	22,6 (3,23), 23,0 (13-27)	22,5 (3,12), 23,0 (11-27)
średnia punktacja podskali oceniającej nadpobudliwość-impulsywność skali ADHD-RS-IV (SD), mediana (zakres) [pkt]	20,0 (4,68), 20,0 (6-27)	19,4 (5,71), 20,0 (2-27)
liczba i odsetek chorych z ADHD z przewagą zaburzeń uwagi (%)	22 (17,2%)	22 (16,4%)
liczba i odsetek chorych z ADHD z przewagą zaburzeń hiperkinetycznych i impulsywnością (%)	2 (1,6%)	7 (5,2%)
liczba i odsetek chorych z ADHD mieszanym (%)	104 (81,3%)	105 (78,4%)
średni czas od momentu diagnozy ADHD (SD), mediana (zakres) [lata]	2,81 (2,746), 1,94 (0,0-12,9)	2,11 (1,936), 1,57 (0,0-8,2)
liczba i odsetek chorych z jakąkolwiek towarzyszącą chorobą psychiatryczną (%)	27 (21,1%)	23 (17,2%)

Charakterystyka	LDX (N = 128)	ATX (N = 134)
liczba i odsetek chorych z zaburzeniami opozycyjno-buntowniczymi (%)	13 (10,2%)	13 (9,7%)
liczba i odsetek chorych wcześniej otrzymujących leki na ADHD (%)	128 (100%)	134 (100%)
liczba i odsetek chorych otrzymujących wcześniej terapię metylofenidatem ^{^^} (MPH) (%)	127 (99,2%)	134 (100%)
brak skuteczności wcześniejszej terapii MPH (%)	96 (75,0%)	106 (79,1%)
nietolerancja wcześniejszej terapii MPH (%)	8 (6,3%)	8 (6,0%)
inne przyczyny nieprawidłowej odpowiedzi na wcześniejszą terapię MPH (%)	42 (32,8%)	53 (39,6%)

[^] u większości pacjentów ciężkość schorzenia określono jako umiarkowaną lub znaczącą (*markedly*), odpowiednio w grupie LDX 97/127, a w grupie ATX 104/135;

^{^^} obejmuje metylofenidat, chlorowodorek metylofenidatu, deksometylofenidat i chlorowodorek deksometylofenidatu; jak podali autorzy badania jeden z pacjentów z grupy LDX nie otrzymał wcześniejszej terapii MPH (musiał więc zostać włączony do badania przez pomyłkę, gdyż nie spełniał kryteriów włączenia).

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W analizowanym badaniu w wyniku randomizacji chorzy zostali przydzieleni do grup lisdeksamfetaminy (LDX) lub atomoksetyny (ATX), które to leki otrzymywali raz dziennie (rano – między godziną 5:00-9:00) przez 9-tygodniowy okres z podwójnym zaślepieniem. Przed randomizacją, która następowała na początkowej wizycie (wizyta 0) każdy z pacjentów przechodził 7-dniowy okres wymywania (*washout period*) wcześniej stosowanych leków psychoaktywnych. Podawanie leków rozpoczynało się na wizycie początkowej i przez pierwszy 4-tygodniowy okres następowało dopasowywanie dawki (*dose-optimization phase*).

Faza optymalizacji dawki polegała na jej dostosowywaniu aż do osiągnięcia akceptowalnej odpowiedzi, definiowanej jako co najmniej 30-to procentową redukcję całkowitej punktacji skali ADHD-RS-IV i osiągnięcie punktacji 1 lub 2 w skali CGI-S, przy występowaniu akceptowalnych zdarzeń niepożądanych. Dopuszczano tylko możliwość jednej redukcji dawki przyjmowanych leków, a w przypadku jej wystąpienia nie możliwe było zwiększenie dawki. Dopasowywanie dawki nie było możliwe po 3. wizycie kontrolnej – chorzy z brakiem tolerancji leku byli wykluczani z badania. Ostatnie 5 tygodni próby określano mianem podtrzymywania dawki (*dose-maintenance phase*).

Szczegółowe informacje na temat stosowanych interwencji przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 13. Opis interwencji ocenianej w badaniu SPD489-317 włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa LDX vs ATX.

Interwencja	Grupa kontrolna
<ul style="list-style-type: none"> • lisdeksamfetamina (LDX) – podawana raz dziennie, między godz. 5:00-9:00 • dawkowanie: lek podawano w kapsułkach 30, 50 lub 70 mg (wyjściowo stosowano pierwszą wymienioną dawkę) 	<ul style="list-style-type: none"> • atomoksetyna (ATX) – podawana raz dziennie, między godz. 5:00-9:00 • dawkowanie: <ul style="list-style-type: none"> – lek podawano w kapsułkach 10, 18, 25, 40 i 60 mg – chorzy o masie ciała < 70 kg rozpoczęli terapię w dawce 0,5 mg/kg m.c. z końcową dawkę 1,2 mg/kg m.c. (maksymalnie dopuszczana dawka dzienna wynosiła 1,4 mg/kg m.c.) – chorzy o masie ciała ≥ 70 kg otrzymywali początkowo 40 mg/dzień, a w razie konieczności mogła być ona zwiększona najpierw do 80 mg/dzień, a potem 100 mg/dzień[^]

[^] niektórzy pacjenci wymagali podania dwóch kapsułek w celu osiągnięcia potrzebnej dawki (np. 80 i 100 mg); z tego względu wszyscy pacjenci o masie ciała > 64,5 kg, którzy musieli zwiększyć dawkę byli poinstruowani o konieczności brania dwóch kapsułek (druga mogła zawierać lek lub placebo, w zależności od konieczności), aby zachowane zostało podwójne zaślepienie.

W opisywanym badaniu podano także, że średnia optymalna dawka (która została ustalona podczas 4. wizyty kontrolnej) wyniosła dla pacjentów otrzymujących LDX 52,5 (SD: 16,10) mg/dzień, w tym 21,9% pacjentów otrzymywało dawkę 30 mg/dzień, 28,1% 50 mg/dzień, a 32,0% chorych 70 mg/dzień. Z kolei średnia optymalna dawka terapii ATX wyniosła 40,2 (SD: 20,05) mg/dzień, przy czym 11,2% chorych otrzymywało dawkę 0,5 mg/kg, a 70,9% pacjentów dawkę 1,2 mg/kg (w grupie chorych o masie ciała < 70 kg, n = 127), a 1,5%, 0,7% i 3,0% chorych odpowiednio dawkę 40, 80 i 100 mg/dzień (w grupie pacjentów o masie ciała ≥ 70 kg, n = 7). Informacje o wartości optymalnej dawki nie były dostępne dla pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu przed 4. wizytą kontrolną (23 chorych w grupie LDX i 17 w grupie ATX).

5.4 Skuteczność kliniczna

Ogółem ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (z ang. *full analysis set*), a więc wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanych leków, chyba, że w poszczególnych publikacjach prezentujących wyniki zaznaczono inaczej. Z racji tego, że jeden chory został przydzielony do grupy ATX, ale z powodu błędu w wydawaniu leków otrzymał LDX, zgodnie z zasadą ITT został w analizie FAS uwzględniony w grupie ATX.

W analizie skuteczności klinicznej w badaniu (publikacje *Dittmann 2013* i *Dittmann 2014*) wykorzystano trzy skale:

- CGI-I (z ang. *Clinical Global Impression-Improvement*) oceniającą poprawę objawów (autorzy ocenili czas do wystąpienia odpowiedzi istotnej klinicznie, zdefiniowanej za pomocą tej skali [bardzo duża lub duża poprawa] i odsetek chorych z taką odpowiedzią oraz utrzymującą ją w określonym czasie);
- ADHD-RS-IV oceniającą nasilenie objawów ADHD (podano dane o odsetku pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg tej skali [co najmniej 25%, 30% i 50% redukcja punktacji] oraz chorych, u których stwierdzono utrzymywanie się takiej odpowiedzi, a także o średniej zmianie punktacji);
- CGI-S (z ang. *Clinical Global Impression – Severity*) oceniającą ciężkość objawów ADHD (w publikacjach odnaleziono informacje o zmianach kategorii ciężkości na skutek prowadzonego leczenia oraz o odsetku chorych z remisją wg definicji z wykorzystaniem tej skali);
- WFIRS-P (z ang. *Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report*) oceniającą ograniczenie funkcjonowania chorych (publikacja *Nagy 2016*).

Aby nie obniżać wiarygodności przedstawianych wyników zdecydowano się nie odczytywać danych z wykresów zamieszczonych w publikacjach.

5.4.1 Ocena czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie w skali CGI-I

Głównym punktem końcowym badania *SPD489-317* była ocena czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie, definiowanej jako osiągnięcie punktacji 1 lub 2 (bardzo duża i duża poprawa) w skali CGI-I (z ang. *Clinical Global Impression-Improvement*). Dane pozyskane z badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi klinicznej; LDX vs ATX; badanie *SPD489-317* (*Dittmann 2013*).

Punkt końcowy	LDX (N=126)	ATX (N=132)	p
mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi klinicznej (95% CI) [dni]	12,0 (8,0; 23,0)	21,0 (15,0; 23,0)	p=0,001

Mediana czasu do stwierdzenia pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie była, znamienne, o 9 dni (43%) krótsza podczas terapii LDX w porównaniu do leczenia ATX, odpowiednio 12 vs 21 dni, p = 0,001.

5.4.2 Odsetek chorych z odpowiedzią istotną klinicznie w skali CGI-I

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono dane o liczbie i odsetku chorych uzyskujących punktację 1 lub 2 (bardzo duża i duża poprawa) w skali CGI-I podczas 9., ostatniej wizyty kontrolnej. Autorzy zaznaczyli, że pacjenci, którzy nie spełnili tych kryteriów odpowiedzi istotnej klinicznie z powodu przedwczesnego przerwania badania lub podczas ostatniej wizyty, byli klasyfikowani jako nieodpowiadający na stosowaną terapię, a w analizie wykorzystano metodę LOCF.

Tabela 15. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią istotną klinicznie podczas 9., ostatniej wizyty kontrolnej; LDX vs ATX; badanie SPD489-317 (Dittmann 2013).

Punkt końcowy	LDX (N=126)	ATX (N=132)	RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną (%)	103 (81,7% [95% CI: 75,0%; 88,5%])	84 (63,6% [95% CI: 55,4%; 71,8%])	1,28 (1,10; 1,50) p=0,0013; p=0,001[^]	0,18 (0,07; 0,29) NNT=6 (4; 14) p=0,0008

[^] wartość podana w publikacji Dittmann 2013.

W 9-tygodniowym okresie obserwacji istotnie więcej pacjentów z grupy LDX w porównaniu do grupy ATX uzyskało odpowiedź istotną klinicznie, odpowiednio 81,7% vs 63,6%, RB = 1,28 (95% CI: 1,10; 1,50), NNT = 6 (95% CI: 4; 14), p = 0,0013. Podobne znamienne różnice między interwencjami odnotowano dla wszystkich pozostałych wizyt kontrolnych wypadających między 1. a 8. tygodniem próby (p < 0,01).

5.4.3 Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie na podstawie skali ADHD-RS-IV

Autorzy próby SPD489-317 przedstawili również informacje na temat odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie, zdefiniowaną jako uzyskanie co najmniej 25%, 30% i 50% redukcję punktacji skali ADHD-RS-IV, oceniającej nasilenie objawów choroby. Dane te zaprezentowano w tabeli zamieszczonej poniżej (badacze zastosowali metodę LOCF).

Tabela 16. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie na podstawie skali ADHD-RS-IV; LDX vs ATX; badanie SPD489-317 (Dittmann 2014).

Określona redukcja punktacji skali ADHD-RS-IV	LDX (N=127 [^])	ATX (N=135 [^])	RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
≥ 25% redukcja	115* (90,5%) (95% CI: 85,4%; 95,6%])	104* (76,7%) (95% CI: 65,3%; 80,8%)	1,18 (1,06; 1,31) p=0,0033; p < 0,05^{^^}	0,14 (0,05; 0,22) NNT=8 (5; 21) p=0,0024
≥ 30% redukcja	112* (88,1%) (95% CI: 82,4%; 93,7%)	99* (73,7%) (95% CI: 66,2%; 81,2%)	1,20 (1,07; 1,36) p=0,0026;	0,15 (0,06; 0,24) NNT=7 (5; 19)

Określona redukcja punktacji skali ADHD-RS-IV	LDX (N=127 [^])	ATX (N=135 [^])	RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
			p < 0,05^{^^}	p=0,0018
≥ 50% redukcja	93* (73,0%) (95% CI: 65,3%; 80,8%)	68* (50,4%) (95% CI: 41,9%; 58,9%)	1,45 (1,19; 1,77) p=0,0002; p < 0,05^{^^}	0,23 (0,11; 0,34) NNT=5 (3; 9) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] analiza w populacji FAS, zgodnie z opisem z publikacji *Dittmann 2014*;

^{^^} wartość podana w publikacji *Dittmann 2014*.

Wszystkie wyróżnione kryteria redukcji nasilenia objawów występowały znamienne częściej podczas terapii LDX w porównaniu do leczenia ATX: ≥ 25% zmniejszenie punktacji skali ADHD-RS-IV – RB = 1,18 (95% CI: 1,06; 1,31), NNT = 8 (95% CI: 5; 12), p = 0,0033, ≥ 30% – RB = 1,20 (95% CI: 1,07; 1,36), NNT = 7 (95% CI: 5; 19), p = 0,0026 i ≥ 50% redukcja – RB = 1,45 (95% CI: 1,19; 1,77), NNT = 5 (95% CI: 3; 9), p = 0,0002. Istotne różnice na korzyść LDX obserwowano także podczas wszystkich wizyt kontrolnych, poza 9-tą.

5.4.4 Zmiana punktacji skali ADHD-RS-IV

Informacje na temat zmian punktacji skali ADHD-RS-IV, oceniającej nasilenie objawów schorzenia, z badania *SPD489-317*, zamieszczono w tabeli poniżej (wyjściowo badacze nie stwierdzili różnic między grupami). Wyższa punktacja oznacza cięższe objawy. Autorzy próby podali także wielkość efektu (*effect size*), którą obliczano jako różnicę zmian w wyniku skali ADHD-RS-IV względem wartości wyjściowej pomiędzy grupami LDX i ATX podzieloną przez średnią kwadratową błądę otrzymaną z modelu ANCOVA (wielkość efektu na poziomie 0,2, 0,5 i 0,8 oznacza kolejno małą, umiarkowaną i dużą różnicę między porównywanymi grupami).

Tabela 17. Zmiana punktacji skali ADHD-RS-IV; LDX vs ATX; badanie *SPD489-317* (*Dittmann 2013*).

Punkt końcowy	LDX (N=126)		ATX (N=133)		MD (95% CI), p [^]
	w.k. (SD)	zmiana (SD)	w.k. (SD)	zmiana (SD)	
całkowita punktacja ADHD-RS-IV	16,3 (11,16)	-26,3 (11,94)	22,5 (13,21)	-19,4 (12,82)	-6,5 (-9,3; -3,6), p<0,001^{^^}
punktacja podskali oceniającej nieuwagę skali ADHD-RS-IV	bd.	bd.	bd.	bd.	-3,4 (-4,9; -1,8), p<0,001[#]
punktacja podskali oceniającej nadpobudliwość-impulsywność skali ADHD-RS-IV	bd.	bd.	bd.	bd.	-3,2 (-4,6; -1,7), p<0,001[#]

[^] wartości podane w publikacji *Dittmann 2013*; obliczone przez autorów próby metodą najmniejszych kwadratów (*LS mean change*);

^{^^} wartość p dla wszystkich wizyt kontrolnych; wielkość efektu została oceniona przez autorów badania na 0,56 i oznacza efekt umiarkowany;

[#] wielkość efektu została oceniona przez autorów badania odpowiednio na 0,53 i oznacza efekt umiarkowany; w.k. wartość końcowa.

Na ostatniej, 9. wizycie kontrolnej redukcja natężenia objawów schorzenia była istotnie większa w grupie pacjentów leczonych LDX w odniesieniu do chorych, którzy otrzymywali ATX – średnia różnica zmniejszenia całkowitej punktacji skali ADHD-RS-IV wyniosła -6,5 (95% CI: -9,3; -3,6), $p < 0,001$ (istotne różnice między analizowanymi interwencjami obserwowano także podczas każdej wcześniejszej wizyty kontrolnej). Podobne wartości obserwowano także dla zmian punktacji podskal oceniającej nieuwagę oraz nadpobudliwość-impulsywność, odpowiednio MD = -3,4 (95% CI: -4,9; -1,8), $p < 0,001$ oraz MD = -3,2 (95% CI: -4,6; -1,7), $p < 0,001$.

5.4.5 Odsetek chorych z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie

W badaniu SPD489-317 (publikacja Dittmann 2014) oceniono także odsetek pacjentów, u których odpowiedź na terapię utrzymywała się w okresie 4.-9. tygodnia próby (chorych z odpowiedzią określono mianem *sustained responders*). W analizie wykorzystano definicje odpowiedzi zarówno na podstawie skali CGI-I, jak i skali ADHD-RS-IV.

Tabela 18. Odsetek chorych z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie; LDX vs ATX; badanie SPD489-317 (Dittmann 2014).

Utrzymująca się odpowiedź na leczenie, zdefiniowano jako:	LDX (N=127 [^])	ATX (N=135 [^])	RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
≥ 25% redukcja punktacji skali ADHD-RS-IV	84* (66,1%)	70* (51,5%)	1,28 (1,04; 1,57) p=0,0198; p<0,05^{^^}	0,14 (0,03; 0,26) NNT=7 (4; 40) p=0,0174
≥ 30% redukcja punktacji skali ADHD-RS-IV	78* (61,4%)	64* (47,4%)	1,30 (1,03; 1,62) p=0,0240; p<0,05^{^^}	0,14 (0,02; 0,26) NNT=8 (4; 49) p=0,0215
≥ 50% redukcja punktacji skali ADHD-RS-IV	53* (41,7%)	32* (23,7%)	1,76 (1,22; 2,54) p=0,0024; p<0,01^{^^}	0,18 (0,07; 0,29) NNT=6 (4; 15) p=0,0016
punktacja 1 lub 2 wg skali CGI-I	66* (52,0%)	53* (39,3%)	1,32 (1,01; 1,73) p=0,0405; p<0,05^{^^}	0,13 (0,01; 0,25) NNT=8 (5; 136) p=0,0375

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] analiza w populacji FAS, zgodnie z opisem z publikacji Dittmann 2014;

^{^^} wartość podana w publikacji Dittmann 2014.

Niezależnie od definicji odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwo utrzymania jej w okresie 4-9 tygodnia badania było istotnie, przeważnie o około 30% większe podczas terapii LDX w porównaniu do leczenia ATX. W przypadku odpowiedzi zdefiniowanej jako ≥ 50% redukcja punktacji skali ADHD-RS-IV to prawdopodobieństwo było największe i wyższe o 76% dla pacjentów otrzymujących LDX w odniesieniu do ATX: RB = 1,76 (95% CI: 1,22; 2,54), NNT = 6 (95% CI: 4; 15), $p = 0,0016$.

5.4.6 Odsetek chorych z remisją objawów wg skali CGI-S

Tabela poniżej prezentuje informacje o chorych, którzy uzyskali punktację 1 lub 2 (oznaczającą prawidłowy stan chorego [*normal, not at all ill*] lub graniczne objawy [*borderline mentally ill*]) w skali CGI-S (z ang. *Clinical Global Impression – Severity*), co określono mianem remisji. Dane odnaleziono w publikacji *Dittmann 2014*.

Tabela 19. Liczba i odsetek chorych z remisją wg skali CGI-S; LDX vs ATX; badanie SPD489-317 (*Dittmann 2014*).

Punkt końcowy	LDX (N=117)	ATX (N=123)	RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Liczba chorych z remisją wg skali CGI-S (%) [^]	71 (60,7%)	57 (46,3%)	1,31 (1,03; 1,66) p=0,0274	0,14 (0,02; 0,27) NNT=7 (4; 54) p=0,0244

[^] zastosowano metodę LOCF.

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji wg skali CGI-S była znamienne, o około 31% większe podczas terapii LDX w porównaniu do leczenia ATX, RB = 1,31 (95% CI: 1,03; 1,66), NNT = 7 (95% CI: 4; 54), p = 0,0274.

5.4.7 Odsetek chorych z poszczególną zmianą kategorii oceny ciężkości objawów wg skali CGI-S

W kolejnej tabeli przedstawiono dane o liczbie i odsetku chorych z poszczególną zmianą kategorii ciężkości choroby wg skali CGI-S (dane z publikacji *Dittmann 2014*, chyba, że zaznaczono inaczej).

Tabela 20. Odsetek chorych z poszczególną zmianą kategorii ciężkości objawów choroby wg skali CGI-S; LDX vs ATX; badanie SPD489-317 (*Dittmann 2014*).

Punkt końcowy	LDX (N=95 [^])	ATX (N=97 [^])	RR/RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
zmiana do cięższej kategorii	0 (%)	0 (%)	NS	NS
brak zmian kategorii	5 (5,3%*)	13 (13,4%*)	RR=0,39 (0,15; 1,06) p=0,0647	-0,08 (-0,16; 0,00) p=0,0498
brak zmian kategorii – pozostanie w dwóch najcięższych kategoriach	1 (1,1%*)	4 (4,1%*)	RR=0,26 (0,03; 2,24) p=0,2181	-0,03 (-0,08; 0,01) p=0,1769
poprawa o 1 kategorię	10 (10,5%*)	14 (14,4%*)	RB=0,73 (0,34; 1,56) p=0,4160	-0,04 (-0,13; 0,05) p=0,4117
poprawa o >1 kategorię	80 (84,2%*)	70 (72,2%*)	RB=1,17 (1,00; 1,36) p=0,0454	0,12 (0,00; 0,24) NNT=9 (5; 201) p=0,0409
poprawa o ≥1 kategorię obliczenia własne	90 (94,7%*)	84 (86,6%*)	RB=1,09 (1,00; 1,20) p=0,0544	0,08 (0,00; 0,16) p=0,0498

Punkt końcowy	LDX (N=95 [^])	ATX (N=97 [^])	RR/RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
4. tydz. (obliczenia badaczy, LOCF)	92,3% (95% CI: 87,5%; 97,1%)	81,3% (95% CI: 74,4%; 88,2%)	nd., p<0,05	nd.
9 tydz. (obliczenia badaczy, LOCF)	92,3% (95% CI: 87,5%; 97,1%)	79,7% (95% CI: 72,6%; 86,8%)	nd., p<0,01	nd.
przejście z najcięższych kategorii (punktacja 6 lub 7) do najłagodniejszych kategorii (punktacja 1 lub 2)	13/20 (65%*)	9/24 (37,5%*)	RB=1,73 (0,94; 3,19) p=0,0764	0,28 (-0,01; 0,56) p=0,0586

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] chorzy z punktacją skali CGI-S ocenioną podczas 9., ostatniej wizyty kontrolnej.

W analizowanym badaniu nie odnotowano, aby którykolwiek z pacjentów zmienił kategorię choroby na cięższą w porównaniu do oceny wyjściowej. Nie stwierdzono również znamienych różnic między LDX a ATX w odsetku chorych, którzy pozostali w wyjściowej kategorii ciężkości choroby wg skali CGI-S, odsetku pacjentów, u których nastąpiła poprawa o 1 kategorię, a także odsetku chorych, którzy przeszli z dwóch najcięższych kategorii do dwóch najłagodniejszych kategorii oceny ciężkości schorzenia i takich, którzy pozostali w dwóch kategoriach oznaczających największą ciężkość schorzenia. Odnotowano natomiast, że poprawa o więcej niż jedną kategorię oceny ciężkości choroby wg CGI-S wystąpiła znamienne częściej u chorych w grupie LDX w porównaniu do pacjentów leczonych ATX, RB = 1,17 (95% CI: 1,00; 1,36), NNT = 9 (95% CI: 5; 201), p = 0,0454. Dodatkowo w publikacji *Dittmann 2013* autorzy badania podali, że odsetek chorych, którzy uzyskali poprawę o co najmniej jedną kategorię wg skali CGI-S (obliczony z wykorzystaniem metody LOCF) zarówno w 4., jak i w 9. tygodniu próby był istotnie większy dla LDX w porównaniu dla ATX, odpowiednio 92,3% vs 81,3%, p < 0,05 oraz 92,3% vs 79,7%, p < 0,01 (obliczenia autorów niniejszego raportu dla 9. tygodnia były podobne, a uzyskana wartość korzyści względnej była bliska istotności statystycznej, p = 0,0544).

5.4.8 Ocena stanu funkcjonowania pacjenta za pomocą skali WFIRS-P

W dodatkowej publikacji *Nagy 2016* do badania *SPD489-317* przedstawiono ocenę ograniczenia funkcjonowania chorych (*functional impairment*). Do analizy wykorzystano skalę WFIRS-P (z ang. *Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report*), która ocenia 50 punktów, zgrupowanych w 6 domen analizujących funkcjonowanie w rodzinie i w szkole, aktywność społeczną, działania ryzykowne, umiejętności życiowe oraz samoświadomość dziecka. Wyższa punktacja w tej skali oznacza większe pogorszenie funkcjonowania pacjenta. Odnalezione wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 21. Wartości początkowe i końcowe punktacji skali WFIRS-P oraz jej poszczególnych domen; LDX vs ATX; badanie SPD489-317 (Nagy 2016).

skala WFIRS-P	LDX			ATX			p [^] , wielkość efektu [†]
	w.p. (SD)	w.k. (SD) – wartości dla pomiaru w 9. tyg.	w.k. (SD) – wartości dla ostatniego dostępnego pomiaru (metoda LOCF)	w.p.	w.k. (SD) – wartości dla pomiaru w 9. tyg.	w.k. (SD) – wartości dla ostatniego dostępnego pomiaru (metoda LOCF)	
funkcjonowanie w rodzinie	1,18 (0,733) (n=127)	0,66 (0,562) (n=95)	0,71 (0,607) (n=107)	1,11 (0,817) (n=135)	0,75 (0,635) (n=96)	0,80 (0,684) (n=113)	NS, 0,21
funkcjonowanie w szkole	1,20 (0,657) (n=126)	0,54 (0,444) (n=94)	0,56 (0,450) (n=106)	1,19 (0,671) (n=134)	0,69 (0,551) (n=97)	0,72 (0,553) (n=113)	p=0,002 , 0,43
umiejętności życiowe	1,07 (0,496) (n=127)	0,70 (0,447) (n=92)	0,73 (0,472) (n=102)	1,02 (0,571) (n=134)	0,66 (0,450) (n=94)	0,69 (0,483) (n=109)	NS, 0,03
samoświadomość dziecka	0,83 (0,807) (n=127)	0,41 (0,545) (n=95)	0,45 (0,583) (n=107)	0,72 (0,830) (n=135)	0,39 (0,520) (n=96)	0,44 (0,652) (n=113)	NS, 0,07
aktywność społeczna	0,82 (0,663) (n=124)	0,43 (0,427) (n=94)	0,46 (0,468) (n=106)	0,83 (0,702) (n=135)	0,61 (0,530) (n=95)	0,61 (0,544) (n=112)	p=0,014 , 0,34
działania ryzykowne	0,44 (0,434) (n=127)	0,22 (0,228) (n=95)	0,23 (0,244) (n=107)	0,39 (0,376) (n=135)	0,26 (0,257) (n=96)	0,27 (0,260) (n=113)	NS, 0,21
punktacja całkowita	0,95 (0,474) (n=124)	0,51 (0,308) (n=91)	0,54 (0,333) (n=101)	0,91 (0,513) (n=128)	0,59 (0,401) (n=90)	0,62 (0,412) (n=107)	p=0,046 , 0,27

[^] wartość p podana dla różnicy zmian między wartością początkową a wartością dla ostatniego dostępnego pomiaru (metodą LOCF), określonego w badaniu jako „*endpoint*”;

[†] wielkość efektu (*effect size*) obliczono jako różnicę zmian w wyniku WFIRS-P względem wartości wyjściowej pomiędzy grupami LDX i ATX podzieloną przez średnią kwadratową błędów otrzymaną z modelu ANCOVA, przy czym wielkość efektu na poziomie 0,2, 0,5 i 0,8 oznacza kolejno małą, umiarkowaną i dużą różnicę między porównywanymi grupami;

w.k. – wartość końcowa; w.p. – wartość początkowa.

Choć w badaniu nie przeprowadzono oceny statystycznej różnic w wyjściowej punktacji ocenianej skali oraz jej poszczególnych domen, badacze zaznaczyli, że średnia wartość dla grupy LDX mieściła się w zakresie 95% CI dla grupy ATX i na odwrót. Bez względu na rodzaj pomiaru końcowego – uwzględniającego wartości dla pomiarów dostępnych w 9. tygodniu lub wartości dla ostatniego dostępnego pomiaru z użyciem metody LOCF – dla całkowitej punktacji skali WFIRS-P, jak i punktacji jej poszczególnych domen zarówno dla LDX, jak i ATX obserwowano znamienne spadki, co oznacza mniejsze ograniczenie funkcjonowania pacjenta. Autorzy próby podali, że istotnie statystycznie różnice między analizowanymi interwencjami w redukcji punktacji skali WFIRS-P, a więc polepszenie stanu pacjenta, odnotowano na korzyść LDX w przypadku punktacji całkowitej, jak i jej domen oceniających funkcjonowanie w szkole, a także aktywność społeczną (odpowiednio $p = 0,046$, $p = 0,002$ i $p = 0,014$). W badaniu nie podano szczegółowych informacji liczbowych na temat zmian we wszystkich domenach – przedstawiono natomiast zmiany od wartości wyjściowych dla punktacji całkowitej analizowanej skali

oraz podskali oceniającej funkcjonowanie rodzinne, w których stwierdzono znamienne zmiany między grupami. Zebrano je w tabeli poniżej.

Tabela 22. Zmiany punktacji całkowitej skali WFIRS-P oraz jej domeny oceniającej funkcjonowanie rodzinne; LDX vs ATX; badanie SPD489-317 (Nagy 2016).

skala WFIRS-P	LDX		ATX	
	zmiana (95% CI) – wartości dla pomiaru w 9. tyg.	zmiana (95% CI) – wartości dla ostatniego dostępnego pomiaru (metoda LOCF)	zmiana (95% CI) – wartości dla pomiaru w 9. tyg.	zmiana (95% CI) – wartości dla ostatniego dostępnego pomiaru (metoda LOCF)
funkcjonowanie w rodzinie	-0,63 (95% CI: -0,73; -0,54)	-0,62 (95% CI: -0,71; -0,52)	-0,47 (95% CI: -0,57; -0,38)	-0,43 (95% CI: -0,52; -0,34)
punktacja całkowita	-0,37 (95% CI: -0,44; -0,30)	-0,35 (95% CI: -0,42; -0,29)	-0,30 (95% CI: -0,36; -0,23)	-0,27 (95% CI: -0,33; -0,200)

5.5 Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanych leków. W badaniu przedstawiono ocenę TEAEs (z ang. *treatment emergent adverse events*), czyli zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, a więc takich, które odnotowano po raz pierwszy lub które nasiliły się między pierwszą dawką leków, a trzecim dniem po zaprzestaniu terapii (włącznie).

5.5.1 Zdarzenia niepożądane

W badaniu SPD489-317 (Dittmann 2013) TEAEs wystąpiły u 71,9% chorych otrzymujących LDX i 70,9% pacjentów leczonych ATX. Większość z nich miała charakter łagodny i umiarkowany – nie odnotowano żadnych zgonów ani ciężkich TEAEs. W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat częstości występowania poszczególnych TEAEs.

Tabela 23. Odsetek chorych z TEAEs; LDX vs ATX; badanie SPD489-317 (Dittmann 2013).

Poszczególne AEs	LDX (N=128)	ATX (N=134)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
≥1 TEAEs	92 (71,9%)	95 (70,9%)	1,01 (0,87; 1,18) p=0,8608	0,01 (-0,10; 0,12) p=0,8608
• łagodne	51 (39,8%)	54 (40,3%)	0,99 (0,74; 1,33) p=0,9402	0,00 (-0,12; 0,11) p=0,9401
• umiarkowane	34 (26,6%)	37 (27,6%)	0,96 (0,65; 1,43) p=0,8485	-0,01 (-0,12; 0,10) p=0,8484
• poważne	7 (5,5%)	4 (3,0%)	1,83 (0,55; 6,11) p=0,3245	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,3185

Poszczególne AEs	LDX (N=128)	ATX (N=134)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Ciężkie TEAEs	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia [^]	8 (6,3%)	10 (7,5%)	0,84 (0,34; 2,05) p=0,6986	-0,01 (-0,07; 0,05) p=0,6975
Zgony	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
TEAEs występujące u ≥0,5% chorych w którejkolwiek z grup				
Zmniejszenie apetytu	33 (25,8%)	14 (10,4%)	2,47 (1,39; 4,39) p=0,0021	0,15 (0,06; 0,25) NNH=7 (5; 17) p=0,0011
Zmniejszenie masy ciała	28 (21,9%)	9 (6,7%)	3,26 (1,60; 6,63) p=0,0011	0,15 (0,07; 0,23) NNH=7 (5; 15) p=0,0004
Ból głowy	17 (13,3%)	22 (16,4%)	0,81 (0,45; 1,45) p=0,4773	-0,03 (-0,12; 0,05) p=0,4745
Nudności	16 (12,5%)	21 (15,7%)	0,80 (0,44; 1,46) p=0,4628	-0,03 (-0,12; 0,05) p=0,4598
Bezsenność	15 (11,7%)	8 (6,0%)	1,96 (0,86; 4,47) p=0,1083	0,06 (-0,01; 0,13) p=0,1008
Zmęczenie	12 (9,4%)	14 (10,4%)	0,90 (0,43; 1,87) p=0,7718	-0,01 (-0,08; 0,06) p=0,7713
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	8 (6,3%)	8 (6,0%)	1,05 (0,41; 2,71) p=0,9247	0,00 (-0,06; 0,06) p=0,9247
Zaparcia	8 (6,3%)	2 (1,5%)	4,19 (0,91; 19,35) p=0,0666	0,05 (0,00; 0,09) p=0,0458
Suchość ust	8 (6,3%)	4 (3,0%)	2,09 (0,65; 6,78) p=0,2179	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,2085
Drażliwość	8 (6,3%)	3 (2,2%)	2,79 (0,76; 10,29) p=0,1230	0,04 (-0,01; 0,09) p=0,1075
Wymioty	6 (4,7%)	13 (9,7%)	0,48 (0,19; 1,23) p=0,1279	-0,05 (-0,11; 0,01) p=0,1133
Sedacja (uspokojenie)	5 (3,9%)	8 (6,0%)	0,65 (0,22; 1,95) p=0,4459	-0,02 (-0,07; 0,03) p=0,4393
Senność	4 (3,1%)	16 (11,9%)	0,26 (0,09; 0,76) p=0,0139	-0,09 (-0,15; -0,03) NNT=12 (7; 40) p=0,0058
Ból górnej części brzucha	3 (2,3%)	10 (7,5%)	0,31 (0,09; 1,12) p=0,0733	-0,05 (-0,10; 0,00) p=0,0520
Ból brzucha	3 (2,3%)	8 (6,0%)	0,39 (0,11; 1,45) p=0,1601	-0,04 (-0,08; 0,01) p=0,1380
Zakażenia górnych dróg oddechowych	3 (2,3%)	8 (6,0%)	0,39 (0,11; 1,45) p=0,1601	-0,04 (-0,08; 0,01) p=0,1380
Biegunka	2 (1,6%)	9 (6,7%)	0,23 (0,05; 1,06) p=0,0589	-0,05 (-0,10; 0,00) p=0,0335

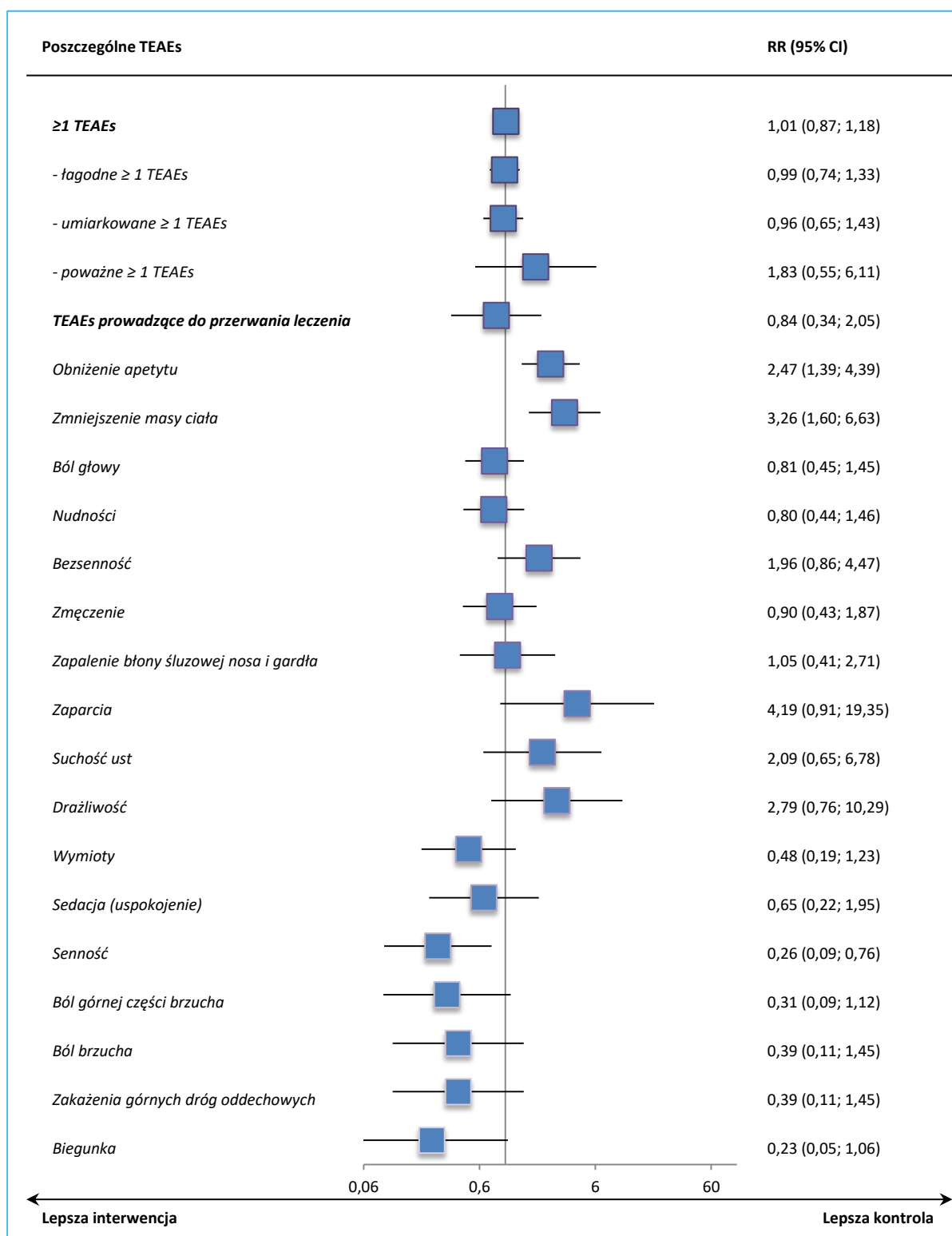
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] obejmowały: bóle głowy, drażliwość, dyskomfort w nadbrzuszu, zmęczenie, grypę, złe samopoczucie, nudności, sedacja, senność i ból w górnej części brzucha.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między terapią LDX a ATX ani w ocenie TEAEs ogółem, ani pod względem TEAEs prowadzących do przerwania leczenia. Większość odnotowanych poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia wystąpiła z podobną częstością między analizowanymi grupami. Tylko obniżenie apetytu i zmniejszenie masy ciała, a więc typowe zdarzenia niepożądane dla leczenia psychostymulującego, występowały istotnie statystycznie częściej podczas terapii LDX, odpowiednio RR = 2,47 (95% CI: 1,39; 4,39), NNH = 7 (95% CI: 5; 17), p = 0,002, RR = 3,26 (95% CI: 1,60; 6,63), NNH = 7 (95% CI: 5; 15), p = 0,0011. Z kolei senność stwierdzano znamienne rzadziej podczas leczenia LDX, odpowiednio RR = 0,26 (95% CI: 0,09; 0,76), NNT = 12 (95% CI: 7; 40), p = 0,0139. Do najczęstszych TEAEs podczas terapii LDX należały obniżenie apetytu, zmniejszenie masy ciała oraz ból głowy, a w przypadku leczenia ATX ból głowy, nudności i senność.

Poniższy wykres przedstawia ryzyko wystąpienia poszczególnych TEAEs.

Tabela 24. Ryzyko względne wystąpienia poszczególnych AEs; LDX vs ATX; badanie SPD489-317 (Dittmann 2013).



5.5.2 Ocena parametrów życiowych, masy ciała i EKG

W poniższej tabeli zaprezentowano zmiany dotyczące parametrów życiowych, masy ciała oraz oceny EKG podczas terapii LDX lub ATX – gdzie nie zaznaczono inaczej, zmiany porównywano względem wartości wyjściowych z ostatnią wizytą podczas terapii, na której dokonano pomiarów analizowanych parametrów. Dane te przedstawiono również graficznie na wykresie.

Tabela 25. Ocena zmian parametrów życiowych; masy ciała i EKG; LDX vs ATX; badanie SPD489-317 (Dittmann 2013).

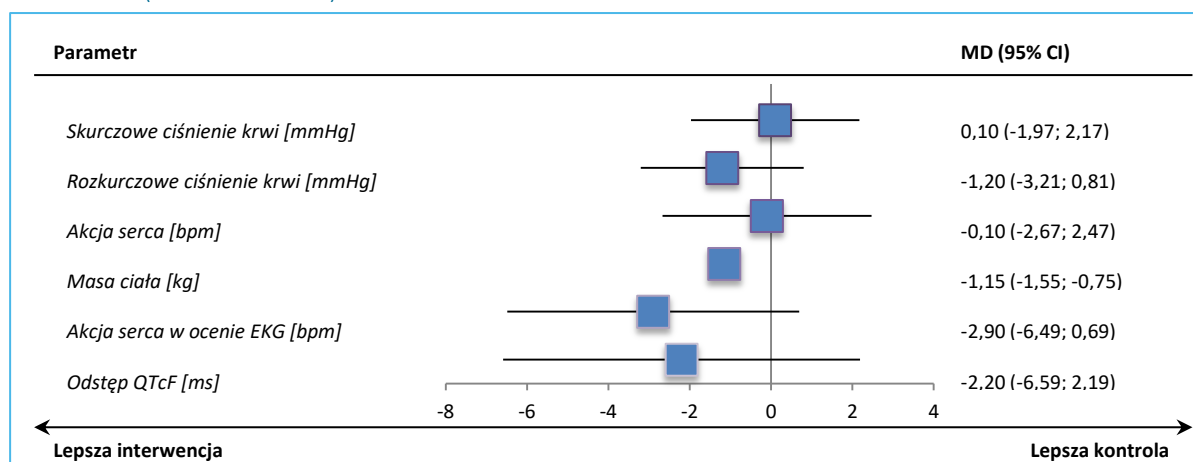
Oceniany parametr	LDX (N = 128)		ATX (N = 134)		MD (95% CI), p*
	wartość początkowa (SD)	średnia zmiana (SD)	wartość początkowa (SD)	średnia zmiana (SD)	
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	107,9 (10,43)	0,7 (9,08)	106,2 (9,91)	0,6 (7,96)	0,10 (-1,97; 2,17) p=0,9246
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	65,9 (8,32)	0,1 (8,33)	65,5 (7,98)	1,3 (8,24)	-1,20 (-3,21; 0,81) p=0,2413
Akcja serca [bpm]	78,0 (10,11)	3,6 (10,49)	79,6 (9,18)	3,7 (10,75)	-0,10 (-2,67; 2,47) p=0,9393
Masa ciała [kg]	42,33 (16,618)	-1,30 (1,806)	39,60 (14,639)	-0,15 (1,434)	-1,15 (-1,55; -0,75) p<0,0001
Akcja serca w ocenie EKG [bpm]^	75,4 (11,72)	3,5 (12,73)	77,1 (10,24)	6,4 (10,08)	-2,90 (-6,49; 0,69) p=0,1134
Odstęp QTcF [ms]^	371,1 (17,72)	-0,3 (14,74)	371,2 (17,00)	1,9 (13,41)	-2,20 (-6,59; 2,19) p=0,3264

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ ocena skryning vs 4. wizyta, dane dla N = 76 w grupie LDX oraz N = 83 w grupie ATX; informacje nie były dostępne dla wszystkich pacjentów, gdyż ocena EKG została dodana jako punkt końcowy na skutek zmiany protokołu badania.

QTcF – odstęp QT z korekcją metodą Fridericia.

Tabela 26. Ocena zmian parametrów życiowych; masy ciała i EKG; LDX vs ATX; badanie SPD489-317 (Dittmann 2013).



W ocenie parametrów życiowych oraz wyników pomiarów EKG nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między analizowanymi interwencjami. Odnotowano natomiast, że redukcja masy ciała była istotnie statystycznie, o 1,15 kg większa u pacjentów otrzymujących LDX w porównaniu do ATX, MD = -1,15 (95% CI: -1,55; -0,75) kg, $p < 0,0001$.

Kolejna tabela prezentuje liczby i odsetki chorych z określonymi wartościami lub zmianami parametrów życiowych oraz pomiarów EKG w trakcie któregoś pomiaru w okresie obserwacji (*at any point during treatment*).

Tabela 27. Liczby i odsetki chorych z określonymi wartościami lub zmianami w parametrach życiowych oraz pomiarach EKG; LDX vs ATX; badanie SPD489-317 (Dittmann 2013).

Poszczególne wartości lub zmiany parametrów życiowych	LDX	ATX	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Obniżona akcja serca (≤ 50 bpm)	4/127 (3,1%)	0/132 (0%)	9,35 (0,51; 171,95) p=0,1324	0,03 (0,00; 0,07) p=0,0658
Przyspieszona akcja serca (≥ 100 bpm)	19/127 (15,0%)	32/132 (24,2%)	0,62 (0,37; 1,03) p=0,0650	-0,09 (-0,19; 0,00) p=0,0578
Wysokie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (>120 mmHg) – podgrupa dzieci (6-12 lat)	12/94 (12,8%)	11/98 (11,2%)	1,14 (0,53; 2,45) p=0,7425	0,02 (-0,08; 0,11) p=0,7425
Wysokie rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (>80 mmHg) – podgrupa dzieci (6-12 lat)	11/94 (11,7%)	13/98 (13,3%)	0,88 (0,42; 1,87) p=0,7436	-0,02 (-0,11; 0,08) p=0,7430
Wysokie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (>140 mmHg) – podgrupa młodzieży (13-17 lat)	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
Wysokie rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (>140 mmHg) – podgrupa młodzieży (13-17 lat)	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi >130 mmHg – podgrupa młodzieży (13-17 lat)	2/33 (6,1%)	3/34 (8,8%)	0,69 (0,12; 3,85) p=0,6693	-0,03 (-0,15; 0,10) p=0,6658
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi >120 mmHg – podgrupa młodzieży (13-17 lat)	20/33 (60,6%)	16/34 (47,1%)	1,29 (0,82; 2,02) p=0,2708	0,14 (-0,10; 0,37) p=0,2616
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi >80 mmHg – podgrupa młodzieży (13-17 lat)	7/33 (21,2%)	6/34 (17,6%)	1,20 (0,45; 3,20) p=0,7128	0,04 (-0,15; 0,23) p=0,7122
Zmniejszenie masy ciała o $\geq 7\%$ od wartości wyjściowych	34/127 (26,8%)	6/132 (4,5%)	5,89 (2,56; 13,55) p<0,0001	0,22 (0,14; 0,31) NNH=5 (4; 8) p<0,0001
Przejście do niższej kategorii BMI [^]	19/127 (15,0%*)	7/132 (11,4%*)	2,82 (1,23; 6,48) p=0,0145	0,10 (0,02; 0,17) NNH=11 (6; 43) p=0,0094
Przejście do wyższej kategorii BMI	4/127 (3,1%*)	7/132 (5,3%*)	0,59 (0,18; 1,98) p=0,3964	-0,02 (-0,07; 0,03) p=0,3874
Potencjalnie istotne klinicznie przyspieszenie akcji serca w ocenie EKG (≥ 100 bpm)	8/83 (9,6%)	8/91 (8,8%)	1,10 (0,43; 2,79) p=0,8468	0,01 (-0,08; 0,09) p=0,8471
Potencjalnie istotnie klinicznie wydłużenie od-	0/83** (0%)	1/91 (1,1%)	0,37 (0,02; 8,84)	-0,01 (-0,04; 0,02)

Poszczególne wartości lub zmiany parametrów życiowych	LDX	ATX	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
stępu PQ (≥ 200 ms)			p=0,5355	p=0,4824
Potencjalnie istotne klinicznie zmiany odstępu QTcF (≥ 30 lub < 60 ms) ^{^^}	2/83 (2,4%)	1/90 (1,1%)	2,17 (0,20; 23,48) p=0,5241	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,5190

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

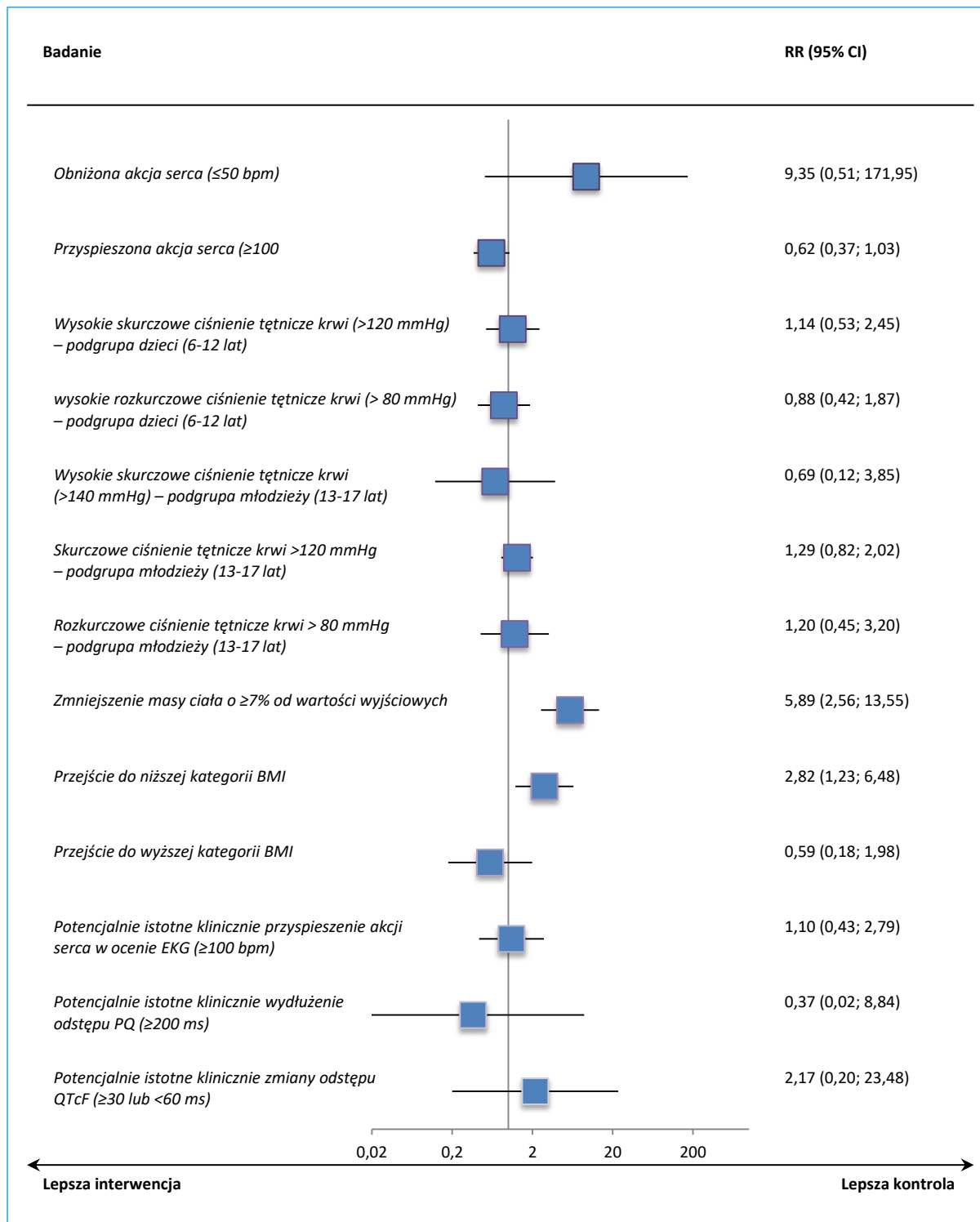
** założono liczebność jak w innych pomiarach EKG (N=83);

[^] 5 pacjentów (4 z grupy LDX oraz 1 z grupy ATX) znalazło się w kategorii „niedowaga” – wszyscy mieli prawidłowe, „niskie” (*low*) BMI na początku próby i wszyscy ją ukończyli;

^{^^} u żadnego pacjenta nie stwierdzono potencjalnie istotnie klinicznego wydłużenia w wartości bezwzględnej QTcF (≥ 450 ms).

Autorzy badania podali, że żaden chory nie został wykluczony z udziału w próbie z powodu klinicznie istotnej zmiany w pomiarach ciśnienia tętniczego krwi czy akcji serca, a także klinicznie istotnych zaburzeń w ocenie EKG. Jedynie pod względem zmniejszenia masy ciała o $\geq 7\%$ od wartości wyjściowych oraz przejścia do niższej kategorii BMI odnotowano istotnie statystycznie różnice między analizowanymi interwencjami – zdarzenia te wystąpiły częściej podczas terapii LDX, odpowiednio RR = 5,89 (95% CI: 2,56; 13,55), NNH = 5 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$ i RR = 2,82 (95% CI: 1,23; 6,48), NNH = 11 (95% CI: 6; 43), $p = 0,0145$.

Tabela 28. Ryzyko względne wystąpienia określonych wartości lub zmian w parametrach życiowych oraz pomiarach EKG; badanie SPD489-317 (Dittmann 2013).



6 Długoterminowa ocena LDX – badanie SPD489-404

Badanie *SPD489-404* (NCT01328756) było długookresową, wielośrodkową, otwartą próbą kliniczną IV fazy oceniającą 2 lata stosowania LDX u dzieci i nastolatków chorych na ADHD w ramach oceny poręstracyjnej. Jest to obecnie badanie kliniczne LDX o najdłuższym okresie obserwacji u dzieci i młodzieży z ADHD, wykonane i zaprojektowane w taki sposób, aby obejmowało kompleksową ocenę bezpieczeństwa oraz utrzymywania się odpowiedzi klinicznej w okresie 2 lat obserwacji. W publikacji *Coghill 2017* przedstawiono główne wyniki oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa badania, w publikacji *Coghill 2018* przedstawiono ocenę funkcji poznawczych u osób otrzymujących LDX w ramach badania, natomiast publikacja *Banaschewski 2018* oceniała wpływ terapii LDX na rozwój i dojrzewanie płciowe pacjentów z ADHD.

Do badania *SPD489-404* włączano pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniach *SPD489* (*SPD489-317*, *SPD489-325*, *SPD489-326*) oraz osoby, które nie uczestniczyły wcześniej w badaniu klinicznym dla LDX. Byli to pacjenci z diagnozą ADHD wg kryteriów DSM-IV-TR o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy w trakcie skryningu uzyskali przynajmniej 28 punktów w skali ADHD-RS-IV. Wszyscy chorzy, którzy uczestniczyli w badaniu *SPD489-317* (*Dittmann 2013*, *Dittmann 2014*, *Nagy 2016*) byli poddani wcześniej leczeniu i mieli niewystarczającą odpowiedź na wcześniejszą terapię MPH (ale nie więcej niż na jedną terapię MPH). Nie mogli w nim natomiast wziąć udziału osoby, u których w trakcie terapii MPH wystąpiły nieakceptowalne AEs, leczeni ATX lub amfetaminą, a także leczeni więcej niż jednym produktem MPH. Z badania *SPD489-325* (*Coghill 2013*) wykluczano pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię OROS-MPH, a ponad połowa włączonej populacji (55%) była wcześniej leczona z powodu ADHD. Natomiast badanie *SPD489-326* (*Coghill 2014b*) zaplanowano jako 52-tygodniową fazę wydłużoną badania *SPD489-325*, jednak po uzgodnieniu z agencjami regulacyjnymi protokół badania zmieniono na 33-tygodniowe badanie z randomizacją, z którego wykluczano pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię OROS-MPH, wykluczano także osoby z brakiem odpowiedzi na więcej niż jeden cykl terapii amfetaminą. Do żadnego z tych badań nie włączano osób, u których w trakcie terapii ADHD uzyskano dobrą kontrolę objawów przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Spośród chorych włączonych do długookresowego badania *SPD489-404* pacjenci uczestniczący wcześniej w badaniach klinicznych dla LDX stanowili 39,5% populacji ogólnej. Natomiast chorzy włączeni *de novo* – 60,5% populacji. Spośród uczestników badania *SPD489-404*, 86% pacjentów było wcześniej

leczonych z powodu ADHD i miało niepowodzenie tego leczenia (można tak założyć, ponieważ w kryteriach selekcji zaznaczono, że wykluczano chorych, u których aktualnie stosowane leczenie ADHD umożliwiało skuteczną kontrolę objawów przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa). Pacjenci wcześniej nieleczeni stanowili 16% populacji (wszyscy spośród osób włączonych *de novo*).

6.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *SPD489-404* to wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna IV fazy prowadzona zgodnie z aktualnymi, lokalnymi regulacjami etycznymi i prawnymi. Protokół badania był zatwierdzony przez niezależną komisję etyczną i agencje regulacyjne w każdym ośrodku. Rodzice (lub opiekunowie prawni) wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, również pacjenci proszeni byli o wyrażenie zgody. Badanie było prowadzone w okresie od 7 lipca 2011 roku do 30 września 2014 roku w 35 europejskich ośrodkach na terenie Belgii, Niemiec, Węgier, Włoch, Holandii, Polski, Rumunii, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii. Badanie było finansowane przez Shire Development LLC.

Tabela 29. Opis metodyki badania *SPD489-404* (NCT01328756), prezentującego długookresową ocenę terapii LDX; publikacje *Coghill 2017*, *Coghill 2018* i *Banaschewski 2018*.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMIT	Okres obserwacji	Oszacowanie wielkości próby	N	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>SPD489-404</i> (NCT01328756)	prospektywne, jednoramienne badanie eksperymentalne, fazy IV (porejestracyjne)	IID	2 lata	nie	314	bezpieczeństwa, FAS	35 (Europa, w tym Polska)	Shire Development LLC

Populacja bezpieczeństwa – wszyscy włączeni pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę LDX;

Populacja FAS (ang. *full analysis set*) – analiza skuteczności – wszyscy pacjenci, którzy mieli wykonaną ≥ 1 ocenę skuteczności po rozpoczęciu leczenia.

Badanie *SPD489-404* składało się z trzech etapów: skryningu i okresu wyślukiwania (dni 3-42), leczenia trwającego 104 tygodnie (4 tygodnie optymalizacji dawki i 100 tygodni dawki podtrzymującej) i dodatkowej oceny bezpieczeństwa (28-30 dni). Szczegółowy opis podawanej interwencji opisano w rozdziale „Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji”.

Docelową wielkość badania stanowiło około 300 uczestników; wielkość próby nie była określona testami statystycznymi. Populację bezpieczeństwa stanowili włączeni pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę LDX w czasie badania. Analiza skuteczności wykonywana była w populacji FAS (*full analysis set*), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy mieli wykonaną przynajmniej jedną ocenę skuteczności po rozpoczęciu leczenia.

W publikacji *Coghill 2017* pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła długoterminowa ocena tolerancji i bezpieczeństwa stosowania LDX, a ocena skuteczności stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.

Do badania *SPD489-404* włączono 314 pacjentów i wszyscy otrzymali przynajmniej jedną dawkę LDX, 39,5% włączonych chorych uczestniczyło wcześniej w badaniu klinicznym dla LDX, a 60,5% pacjentów było nowo włączonych. Do populacji FAS włączono 299 chorych (95,2%). Około 60% pacjentów ukończyło całe badanie. Niewiele ponad 10% chorych zakończyło przedwcześnie badanie z powodu AEs (12,4%) i wycofania zgody (13,1%). Z obserwacji utracono niecałe 2% populacji. Szczegółowy przebieg chorych zawiera poniższa tabela.

Tabela 30. Przebieg chorych w badaniu *SPD489-404* (NCT01328756), prezentującym długookresową ocenę terapii ATX.

Badanie	Włączenie do badania	Populacja bezpieczeństwa	Populacja FAS	Zakończenie badania	Ukończenie badania
	314, w tym:		299 (95,2%)	123 (39,2%)	
				Przyczyny:	
			Wykluczenie z FAS: 15 (4,8%),	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AEs: 39 (12,4%) ▪ Naruszenie protokołu: 4 (1,3%) 	
<i>SPD489-404</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chorzy uczestniczący w poprzednich badaniach LDX: 124 (39,5%) ▪ Nowowłączeni chorzy: 190 (60,5%) 	314	Przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak oceny skuteczności po rozpoczęciu leczenia: 1 (0,3%) ▪ Naruszenie zasad GCP: 14 (4,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wycofanie zgody: 41 (13,1%) ▪ Utrata z obserwacji: 5 (1,6%) ▪ Brak skuteczności[^]: 5 (1,6%) ▪ Inne: 29 (9,2%) 	191 (60,8%)

[^] zgodnie z protokołem badania brak skuteczności (w opinii badacza) powinien być raportowany jako AE; 5 dodatkowych pacjentów zakończyło badanie z powodu braku skuteczności w ocenie badacza i zgodnie z protokołem powinni oni być zakwalifikowani jako TEAEs; GCP – dobra praktyka kliniczna.

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *SPD489-404* włączano osoby w wieku 6 do 17 lat z pierwotnym rozpoznaniem ADHD zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR na podstawie szczegółowej oceny psychiatrycznej. Wymagano, aby całkowity początkowy wynik skali ADHD-RS-IV wynosił 28 punktów lub więcej (co najmniej umiarkowana ciężkość choroby). Włączano pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu *SPD489* (*SPD489-317*, *SPD489-325*, *SPD489-326*) oraz bezpośrednio osoby które nie uczestniczyły wcześniej w badaniu klinicznym. Oceniano również ciśnienie tętnicze krwi – wymagano, aby znajdowało się w zakresie 95

percentyla dla wieku, płci i wzrostu. Włączano pacjentów o poziomie intelektualnym właściwym dla wieku.

Do badania włączano osoby zdeterminowane w przestrzeganiu wymagań dotyczących wszystkich testów, w tym nadzoru nad porannym dawkowaniem. Rodzice (lub opiekunowie prawni) zobowiązani byli do codziennego podawania dawki leku ok. godziny 7:00, a pacjenci musieli być zdolni do połknięcia kapsułki.

Z badania wykluczano chorych, którzy zakończyli udział w poprzednim badaniu klinicznym LDX z powodu nie przestrzegania protokołu lub niezgodności z nim (*protocol non-adherence or non-compliance*), wystąpienia AEs prowadzących do jego zakończenia, wystąpienia AEs związanych ze stosowanym leczeniem lub wystąpienia klinicznie istotnych AEs. Nie włączano także chorych, u których aktualnie stosowane leczenie ADHD umożliwiało skuteczną kontrolę objawów przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Również aktualnie obecna diagnoza współwystępującej choroby psychiatrycznej stanowiła czynnik dyskwalifikujący z udziału w badaniu.

Szczegółowe kryteria selekcji chorych do badania SPD489-404 zawiera poniższa tabela.

Tabela 31. Kryteria selekcji w badaniu SPD489-404 (NCT01328756), prezentującym długookresową ocenę terapii ATX; publikacje Coghill 2017, Coghill 2018 i Banaschewski 2018.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
SPD489-404 (NCT01328756)	<p>Osoby uczestniczące w badaniu SPD489 (SPD489-317, SPD489-325, SPD489-326):</p> <ul style="list-style-type: none"> W wieku 6-17 lat Uczestniczy badania SPD489-317, którzy ukończyli 9 tygodni leczenia i mieli wykonaną ocenę bezpieczeństwa w 1 tygodniu po rozpoczęciu leczenia <p>Osoby nie uczestniczące w badaniach SPD489:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dzieci (6-12 lat) i młodzież (13-17 lat) z ADHD Pierwotna diagnoza ADHD zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR na podstawie szczegółowej oceny psychiatrycznej <p>Wszyscy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowity początkowy wynik skali ADHD-RS-IV ≥ 28 Ciśnienie tętnicze krwi w momencie skryningu i na początku badania w 	<ul style="list-style-type: none"> Zakończenie udziału w poprzednim badaniu klinicznym LDX z powodu nie przestrzegania protokołu lub niezgodności z nim (<i>protocol non-adherence or non-compliance</i>), wystąpienia AEs prowadzących do jego zakończenia, wystąpienia AEs związanych ze stosowanym leczeniem, wystąpienia klinicznie istotnych AEs Pacjenci, u których aktualnie stosowane leczenie ADHD umożliwiało skuteczną kontrolę objawów przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa Dodatni wynik testu na obecność narkotyków w moczu, z wyjątkiem aktualnie stosowanych leków w terapii ADHD Aktualnie obecna diagnoza współwystępującej choroby psychiatrycznej (kontrolowanej za pomocą restrykcyjnego leczenia lub niekontrolowanej) z obecnymi istotnymi objawami, jak: jakiegokolwiek ciężkie współwystępujące choroby o podłożu zaburzeń obi II lub ciężkie zaburzenia osi I (takie jak zespół stresu pourazowego, psy-

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>zakres 95 percentyla dla wieku, płci i wzrostu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek 6-17 lat w momencie skryningu; wiek oceniany był w momencie podpisania zgody na rozpoczęcie leczenia LDX (aktualnie lub w poprzednim badaniu klinicznym), dlatego niektórzy mogli mieć >17 lat w trakcie wizyty skryningowej obecnego badania (u tych pacjentów wymagano wartości SBP ≤139 mmHg i DBP ≤89 mmHg w czasie skryningu i na początku badania) • Pacjentki w wieku rozrodczym: negatywny wynik testu ciążowego (ocena βhCG w osoczu i test paskowy z moczu), brak karmienia piersią, zgoda na przestrzeganie wymagań antykoncepcyjnych zawartych w protokole • Możliwość i chęć spełnienia wymagań dotyczących wszystkich testów, w tym nadzoru nad porannym dawkowaniem; w szczególności rodzice (lub opiekunowie prawni) zobowiązali się do podania dawki leku ok. godziny 7:00 • Funkcjonowanie na poziomie intelektualnym właściwym dla wieku • Zdolność do połknięcia kapsułki 	<p>choza, choroba dwubiegunowa, całościowe zaburzenie rozwoju, ciężkie zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, ciężkie zaburzenia depresyjne lub ciężkie zaburzenia lękowe) lub inne manifestacje objawowe, takie jak stany pobudzenia, znaczący lęk lub napięcie, które wg klinicysty stanowiłyby przeciwwskazanie do leczenia LDX lub wpływałyby na wynik oceny skuteczności lub bezpieczeństwa LDX; współwystępujące diagnozy psychiatryczne ustalono za pomocą Harmonogramu dla zaburzeń afektywnych i schizofrenii dla dzieci w wieku szkolnym i dożywotniej wersji - wywiad diagnostyczny i dodatkowe moduły (<i>the Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-age Children—Present and Lifetime Version—Diagnostic Interview and additional modules</i>), jeśli było to uzasadnione we wstępnej ocenie kwalifikacyjnej; udział w terapii behawioralnej był dozwolony</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie innego leku będącego w fazie badań klinicznych lub udział w badaniu klinicznym innym niż badanie SPD489 (SPD489-317, SPD489-325, SPD489- 326) w okresie 30 dni przed skryningiem • Pacjenci o masie ciała <22,7 kg lub z istotną niedowagą na początku badania, na podstawie kryteriów WHO (zdefiniowane jako BMI <3 percentyla) • Pacjenci o istotnej nadwadze w trakcie skryningu, na podstawie kryteriów WHO (zdefiniowane jako BMI >97 percentyla) • Pacjenci z zaburzeniami zachowania; zaburzenie opozycyjno buntownicze (ODD, z ang. <i>oppositional defiant disorder</i>) nie stanowiło kryterium wykluczającego • Obecne przewlekłe lub ostre schorzenie (takie jak ciężki alergiczny nieżyt nosa lub proces zakaźny wymagający antybiotyków), niepełnosprawność lub inne schorzenia, które mogą wpływać na wyniki oceny klinicznej lub bezpieczeństwa w trakcie badania LDX lub zwiększać ryzyko dla uczestnika; podobnie pacjent był wykluczany jeśli miał jakikolwiek stan kliniczny, który w ocenie badacza uniemożliwiłby pacjentowi ukończenie badania lub udział w badaniu nie byłby to w najlepszym interesie uczestnika; dodatkowe stany kliniczne: jakkolwiek istotna choroba lub niestabilna choroba, która mogłaby prowadzić do trudności z przestrzeganiem protokołu; łagodna, stabilna astma nie stanowiła kryterium wykluczającego • Pacjenci z ryzykiem popełnienia samobójstwa w ocenie badacza, którzy w przeszłości podjęli próbę samobójczą lub demonstrowali (aktualnie

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>lub w przeszłości) aktywne myśli samobójcze</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jaskra • Nieprawidłowa czynność tarczycy, definiowana jako nieprawidłowe wartości hormonu stymulującego tarczycę (TSH) i tyroksyny w trakcie skryningu; leczenie tarczycy za pomocą stabilnej dawki leku przez ≥ 3 miesiące było dozwolone • Jakiegokolwiek istotne klinicznie nieprawidłowości EKG w trakcie skryningu lub na początku badania • Jakiegokolwiek istotne klinicznie nieprawidłowości badań laboratoryjnych w trakcie skryningu lub na początku badania • Udokumentowana alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja na jakikolwiek składnik lub substancję pomocniczą LDX • Stwierdzone lub podejrzewane uzależnienie od substancji psychoaktywnych (w okresie poprzednich 6 miesięcy) lub inne uzależnienie (z wyjątkiem nikotyny) zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR • Napady padaczkowe w wywiadzie (inne niż dziecięce drgawki gorączkowe), przewlekłe lub aktualne zaburzenia w postaci tików, aktualne rozpoznanie zaburzeń Tourette'a lub zespół Tourette'a w rodzinie • Objawowa choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa, zaawansowana miażdżycy naczyń, strukturalne nieprawidłowości serca, kardiomiopatia, poważne zaburzenia rytmu serca, choroba wieńcowa lub inne poważne problemy kardiologiczne, które mogłyby spowodować zwiększoną podatność uczestnika na sympatykomimetyczne działanie leku • Nagła śmierć sercowa lub arytmia komorowa w historii • Przyjmowanie niedozwolonych leków • Stany klinicznie, inne niż ADHD, wymagające stosowania leków, które mają wpływ na centralny układ nerwowy i/lub wpływają na zachowanie; stosowanie leków rozszerzających oskrzela, antycholinergicznym lub teofiliny w stabilnych dawkach nie było kryterium wykluczającym

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania włączono 315 pacjentów o średniej wieku 11,4 lat; ponad 60% było w wieku 6-12 lat, a ok 36% w wieku 13-17 lat (w badaniu wzięło udział 4 pacjentów > 17 lat; wiek włączanych chorych był

wpisany w momencie podpisania zgody na udział w badaniu lub w poprzednim badaniu LDX). Prawie wszyscy chorzy byli rasy białej. Prawie 80% populacji stanowiły osoby płci męskiej.

Wcześniejsze leczenie ADHD otrzymywało 86% pacjentów (przynajmniej jeden lek), a terapię niefarmakologiczną prawie 11% (szczegóły zawiera poniższa tabela).

Około 80% pacjentów miało mieszany typ ADHD, typ z przewagą zaburzeń uwagi (*predominantly inattentive*) stwierdzono u ok. 18% pacjentów, pozostałe 2% pacjentów miało typ z przewagą zaburzeń hiperkinetycznych i impulsywnością (*predominantly hyperactive-impulsive*). Średnia całkowitego wyniku skali ADHD-RS-IV wynosiła 41,1 punktów (skala przyjmuje maksymalny wynik 54 punktów; wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby). Obydwie podskale – oceniająca nieuwagę oraz hiperaktywność i impulsywność – uzyskały podobne średnie wyniki, odpowiednio 22 i 19 punktów.

Prawie 50% chorych miało zaburzenia o znacznym nasileniu – 5 kategoria wg skali CGI-S, 25,8% – zaburzenia o ciężkim nasileniu (6 kategoria), a 22% – zaburzenia o umiarkowanym nasileniu (4 kategoria), pozostałe kategorie nasilenia choroby nie były stwierdzone (1 i 2) albo były obecne u niewielkiego odsetka (3 i 7).

Wyjściową charakterystykę demograficzną i kliniczną włączonej populacji zawiera poniższa tabela.

Tabela 32. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów włączonych do badania SPD489-404 (NCT01328756), prezentującego długookresową ocenę terapii LDX.

Charakterystyka	Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314
Demograficzna	
Średnia wieku [lata]	11,4 (SD: 2,88), (zakres: 6–19)^
6-12 lat	202 (64,3%)
13-17 lat^	112 (35,7%)
Odsetek osób płci męskiej (%)	250 (79,6%)
Odsetek osób rasy białej	310 (98,7%)
Średnia masa ciała [kg]	46,13 (SD: 16,434), (zakres: 23,0–99,5)
Średni wzrost [cm]	152,29 (SD: 16,633), (zakres: 113,5–189,4)
Średnia wartość BMI [kg/m ²] [†]	19,22 (SD: 3,389), (zakres: 13,0–29,8)
Wcześniejsze leczenie ADHD	
Pacjenci otrzymujący wcześniej ≥1 lek w terapii ADHD	271 (86,3%)
Dodatkowe leczenie niefarmakologiczne [§]	
Pacjenci otrzymujący wcześniej ≥1 niefarmakologiczną interwencję w terapii	34 (10,8%)

Charakterystyka		Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314
ADHD [#]		
	- Terapia behawioralna	22 (7,0%)
	- Psychoedukacja	5 (1,6%)
	- Poradnictwo	4 (1,3%)
	- Inne	3 (1,0%)
	- Trening rodzicielski	1 (0,3%)
	- Terapia rodzinna	0
	- Neuroterapia (NFB)	0
Kliniczna		
	mieszany	251 (79,9%)
Typy ADHD	z przewagą zaburzeń uwagi (<i>predominantly inattentive</i>)	56 (17,8%)
	z przewagą zaburzeń hiperkinetycznych i impulsywnością (<i>predominantly hyperactive-impulsive</i>)	7 (2,2%)
Średni wynik skali ADHD-RS-IV	całkowity wynik	41,1 (SD: 7,03) (zakres: 17–54) [‡]
	podskala oceniająca nieuwagę	22,1 (SD: 3,52) (zakres: 11–27)
	podskala oceniająca hiperaktywność (nadpobudliwość) i impulsywność	19,0 (SD: 5,86) (zakres: 2–27)
Kategoria CGI-S	1 – zaburzenia nie występują	0
	2 – zaburzenia o minimalnym nasileniu	0
	3 – zaburzenia o łagodnym nasileniu	1 (0,3%)
	4 – zaburzenia o umiarkowanym nasileniu	69 (22,0%)
	5 – zaburzenia o znacznym nasileniu	152 (48,4%)
	6 – zaburzenia o ciężkim nasileniu	81 (25,8%)
	7 – zaburzenia o bardzo ciężkim nasileniu	11 (3,5%)
	Nie oceniano	0

[^] 4 pacjentów było w wieku >17 lat na początku badania i zostali włączeni do kategorii 13-17 lat; byli włączeni ponieważ wiek włączanych chorych był wpisywany w momencie podpisania zgody na udział w badaniu lub w poprzednim badaniu LDX (u chorych, którzy brali w nim udział);

[†] obliczane w trakcie skryningu;

[‡] jeden pacjent uzyskał wynik 17, wartość jest niższa niż wymagane w protokole ≥ 28 ; oznaczono jako naruszenie protokołu;

[§] leczenie dodatkowe stanowiła jakakolwiek terapia kontynuowana po poddaniu pierwszej dawki badanego leku lub rozpoczęta pomiędzy datą pierwszej i ostatniej dawki badanego leku;

[#] pacjenci mogli otrzymywać więcej niż jedną niefarmakologiczną terapię.

6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Badanie *SPD489-404* składało się z trzech etapów: skryningu i wyplukiwania (dni 3-42), okresu leczenia trwającego 104 tygodnie (4 tygodnie optymalizacji dawki i 100 tygodni dawki podtrzymującej) i dodatkowej oceny bezpieczeństwa (28-30 dni).

LDX podawano raz dziennie, rano. Na początku leczenia następowała optymalizacja dawkowania, która była kontynuowana aż do uzyskania akceptowalnej odpowiedzi, zdefiniowanej jako $\geq 30\%$ redukcja całkowitego wyniku skali ADHD-RS-IV i uzyskanie wyniku skali CGI-I 1 lub 2, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W okresie stosowania dawki podtrzymującej również dozwolone było dopasowywanie dawki.

Tabela 33. Kryteria selekcji w badaniu *SPD489-404* (NCT01328756), prezentującym długookresową ocenę terapii ATX; publikacje *Coghill 2017*, *Coghill 2018* i *Banaschewski 2018*.

Publikacja	Podawana interwencja – LDX (lisdeksamfetamina dimezylanu), raz dziennie, rano
<i>Coghill 2017</i>	<p>Etapy badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skryning i wyplukiwanie (dni 3-42) • okres leczenia (104 tygodnie): LDX podawano raz dziennie, rano <p>–optymalizacja dawki (4 tygodnie); dawkę zwiększano w odstępach tygodniowych: 30 mg → 50 mg → 70 mg, do uzyskania akceptowalnej odpowiedzi, zdefiniowanej jako $\geq 30\%$ redukcja całkowitego wyniku skali ADHD-RS-IV i uzyskanie wyniku skali CGI-I 1 lub 2, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa,</p> <p>–dawka podtrzymująca (100 tygodni), dozwolone dopasowanie dawki w trakcie całego etapu</p> <ul style="list-style-type: none"> • dodatkowa ocena bezpieczeństwa (28-30 dni)

6.4 Dawkowanie, ekspozycja na LDX i compliance

Średnia dobową dawkę LDX wyniosła 51,08 (SD: 14,352) mg. Na pierwszej wizycie kontrolnej w trakcie optymalizacji dawki (12 tygodni) większość chorych otrzymywało LDX 50 mg (n = 140), dawkę 70 mg 118 pacjentów, a 30 mg – 63 pacjentów. Na końcu badania (104 tygodni) najwięcej chorych stosowało dawkę 50 mg (n = 92), 70 mg – 70 pacjentów, a 30 mg – 33 pacjentów.

Średni okres ekspozycji na LDX w badaniu *SPD489-404* wyniósł 555,3 dni (SD: 253,30); u 96 pacjentów (30,6%) ekspozycja na lek wynosiła przynajmniej 24 miesiące, u 200 (63,7%) – przynajmniej 21 miesięcy, u 206 (65,6%) – przynajmniej 18 miesięcy, a u 238 (75,8%) – przynajmniej 12 miesięcy.

Na każdej wizycie kontrolnej pacjenci zwracali puste i nieużyte butelki z kapsułkami LDX. *Compliance* obliczano jako liczbę wydanych kapsułek minus liczbę zwróconych, pomnożone przez 100, a następnie podzielone przez liczbę kapsułek przepisanych na dzień pomnożonych przez liczbę dni w okresie leczenia. Większość pacjentów przestrzegała schematu dawkowania LDX, **96,5% uczestników (n = 303) przyjęło 80-120% przepisanych kapsułek.**

Tabela 34. Dawkowanie, ekspozycja na LDX i *compliance* w badaniu SPD489-404 (NCT01328756), prezentującym długookresową ocenę terapii ATX

Parametr	Średnia wartość (SD)
Średnia dobową dawkę LDX [mg]	51,08 (SD: 14,352)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ optymalizacja dawki (12 tygodni) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 mg – n=63 ▪ 50 mg – n=140 ▪ 70 mg – n=118
<ul style="list-style-type: none"> ▪ koniec badania (104 tygodni) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 mg – n=33 ▪ 50 mg – n=92 ▪ 70 mg – n=70
	555,3 (SD: 253,30)
Średni okres ekspozycji na LDX [dni]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥24 mies. – 96 (30,6%) ▪ ≥21 mies. – 200 (63,7%) ▪ ≥18 mies. – 206 (65,6%) ▪ ≥12 mies. – 238 (75,8%)
<i>Compliance</i> , n (%)	303 (96,5%) przyjęło 80-120% przepisanych kapsułek

6.5 Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności (drugorzędowy punkt końcowy) wykonywano za pomocą skali ADHD-RS-IV, skali CGI-I (z ang. *Clinical Global Impressions-Improvement*) i CGI-S (z ang. *CGI-Severity*). Wykonywano również ocenę odpowiedzi na leczenie. Wyniki skal ADHD-RS-IV i CGI-I były oceniane na początku i końcu leczenia (LOTA, z ang. *last on-treatment assessment*). Analiza skuteczności wykonywana była w populacji FAS (*full analysis set*), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy mieli wykonaną przynajmniej jedną ocenę skuteczności po rozpoczęciu leczenia.

6.5.1 Zmiana punktacji skali ADHD-RS-IV

Skala ADHD-RS-IV służy do oceny nasilenia aktualnych objawów choroby. Zmniejszenie wyniku oznacza poprawę. Za odpowiedź kliniczną uznaje się zmniejszenie łącznego wyniku ADHD-RS-IV o $\geq 30\%$ od wartości początkowych.

W populacji FAS średnia całkowita punktacja skali ADHD-RS-IV wyniosła 41,2 (SD: 7,01) a wyniki dla podskal hiperaktywność/impulsywność i nieuwaga wyniosły odpowiednio 19,0 (SD: 5,89) i 22,1 (SD: 3,46). Zaobserwowano zmniejszenie całkowitej punktacji oraz obydwu podskal od rozpoczęcia leczenia LDX do 4 tygodnia (całkowity wynik: 16,6, SD: 9,94; podskala hiperaktywność/impulsywność: 7,4, SD: 5,47; podskala nieuwaga: 9,2, SD: 5,70), która ulegała dalszej stopniowej redukcji przed ustabilizowaniem się w 48 tygodniu (wyniki odpowiednio: 13,9, SD: 8,95; 5,8, SD: 4,88; i 8,1, SD: 5,32). W 104 tygodniu średni całkowity wynik skali ADHD-RS-IV wyniósł 12,8 (SD: 8,47), a wyniki podskal hiperaktywność/impulsywność i nieuwaga odpowiednio 5,0 (SD: 4,53) i 7,8 (SD: 5,08). Średnia zmiana całkowitego wyniku ADHD-RS-IV w punkcie LOTA w stosunku do wartości początkowej wyniosła -25,8 (95% CI: -27,0; -24,5), a dla obydwu podskal odpowiednio -12,6 (95% CI: -13,4; -11,9) i -13,1 (95% CI: -13,8; -12,4), zaobserwowane zmiany były istotne statystycznie, $p < 0,0001$.

Tabela 35. Zmiana średniego wyniku skali ADHD-RS-IV; badanie SPD489-404 (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja Coghill 2017.

Wynik CGI-I	Początek badania	Tydzień 4	Tydzień 48	Tydzień 104	LOTA, średnia zmiana w stos. do wartości początkowej
Całkowity wynik skali	41,2 (SD: 7,01)	16,6 (SD: 9,94)	13,9 (SD: 8,95)	12,8 (SD: 8,47)	-25,8 (95% CI: -27,0; -24,5); p<0,0001
Podskala „hiperaktywność/impulsywność”	19,0 (SD: 5,89)	7,4 (SD: 5,47)	5,8 (SD: 4,88)	5,0 (SD: 4,53)	-12,6 (95% CI: -13,4; -11,9); p<0,0001
Podskala „nieuwaga”	22,1 (SD: 3,46)	9,2 (SD: 5,70)	8,1 (SD: 5,32)	7,8 (SD: 5,08)	-13,1 (95% CI: -13,8; -12,4); p<0,0001

LOTA ostatnia ocena w trakcie leczenia.

6.5.2 Zmiana wyniku skali CGI-I

Skala CGI-I (*Clinical Global Impression – Improvement*) dostarcza ogólnej oceny zmian nasilenia choroby. Odpowiedź klinicznie istotna zdefiniowana jest jako uzyskanie wyniku CGI-I 1 lub 2 punkty (bardzo duża lub duża poprawa).

Odsetek pacjentów uzyskujących w skali CGI-I wynik 1 (bardzo duża poprawa) lub 2 (duża poprawa) wzrósł z 42,3% w 1 tygodniu do 83,0% w 4 tygodniu i pozostał większy niż 80% przez resztę badania (w 104 tygodniu: 89,1%). W punkcie LOTA 233 z 299 (77,9%) pacjentów miało stwierdzoną poprawę w skali CGI-I; 141 (47,2%) pacjentów uzyskało bardzo dużą poprawę, a 92 (30,8%) – dużą poprawę.

Tabela 36. Odpowiedź klinicznie istotna – na podstawie skali CGI-I; badanie SPD489-404 (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja Coghill 2017.

Wynik CGI-I	Tydzień 1	Tydzień 4	Tydzień 104	LOTA
1 (bardzo duża poprawa) lub 2 (duża poprawa)	42,3%	83,0%	89,1%	233/299 (77,9%)
1 (bardzo duża poprawa)	bd.	bd.	bd.	141 (47,2%)
2 (duża poprawa)	bd.	bd.	bd.	92 (30,8%)

LOTA ostatnia ocena w trakcie leczenia.

6.5.3 Istotna klinicznie odpowiedź na leczenie

Istotną klinicznie odpowiedź na leczenie definiowano jako (1) $\geq 30\%$ redukcję całkowitego wyniku ADHD-RS-IV w stosunku do wartości początkowej i uzyskanie wyniku CGI-I 1 lub 2, i (2) $\geq 50\%$ redukcję całkowitego wyniku ADHD-RS-IV w stosunku do wartości początkowej i uzyskanie wyniku CGI-I 1 lub 2. Wyniki prezentowano w populacji FAS: N = 299.

Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź klinicznie istotną wzrosła w tygodniach 1-4, a następnie stale wzrastał aż do momentu ustabilizowania się w 72 tygodniu. W punkcie LOTA 77,3% pacjentów uzyskało przynajmniej 30% redukcję całkowitego wyniku skali ADHD-RS-IV (w stosunku do wartości początkowej) i wynik 1 lub 2 w skali CGI-I, a 69,2% chorych $\geq 50\%$ redukcję całkowitego wyniku skali ADHD-RS-IV i wynik 1 lub 2 w skali CGI-I.

Tabela 37. Odpowiedź klinicznie istotna – na podstawie skal ADHD-RS-IV i CGI-I; badanie SPD489-404 (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja Coghill 2017.

Wynik CGI-I, populacja FAS, N=299	Tydzień 1	Tydzień 4	Tydzień 12	Tydzień 72	Tydzień 104	LOTA
$\geq 30\%$ redukcja całkowitego wyniku ADHD-RS-IV w stosunku do wartości początkowej i uzyskanie wyniku CGI-I 1 lub 2	99 (33,2%)	240 (80,3%)	251 (83,9%)	266 (88,9%)	266 (89,1%)	231 (77,3%)
$\geq 50\%$ redukcja całkowitego wyniku ADHD-RS-IV w stosunku do wartości początkowej i uzyskanie wyniku CGI-I 1 lub 2	62 (20,8%)	192 (64,3%)	199 (66,7%)	233 (77,9%)	246 (82,3%)	207 (69,2%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

LOTA ostatnia ocena w trakcie leczenia.

6.6 Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa obejmowała monitorowanie zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAEs), parametrów życiowych, ocenę elektrokardiograficzną i wpływ na wzrost/rozwój pacjentów. Za TEAEs specjalnego znaczenia uznano: zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, zda-

zenia bezsenności (w tym bezsenność, bezsenność początkowa, zasadnicza i terminalna), ból głowy i zdarzenia psychiatryczne (psychoza, mania, zdarzenia samobójcze, zachowania agresywne). TEAEs definiowano jako AEs, które pojawiły się lub pogorszyły po pierwszej dawce LDX do 3 dni po przerwaniu leczenia. Zgodnie z zaleceniami sponsora za ciężkie (*serious*) TEAEs uznawano wystąpienie wszelkich nowych napadów padaczkowych, utratę przytomności lub omdlenie.

Ocena bezpieczeństwa pod względem zdarzeń psychiatrycznych była monitorowana za pomocą skali BPRS-C (*Brief Psychiatric Rating Scale for Children*) i skali C-SSRS (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*). Rozwój neurokognitywny/funkcji poznawczych monitorowano za pomocą testów komputerowych *the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*, a rozwój seksualny monitorowano za pomocą kryteriów Tanner'a.

6.6.1 Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs)

TEAEs raportowano u **89,8% pacjentów (1803 zdarzenia)**, większość z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie (odpowiednio 35,7% i 42,4%). **W trakcie badania nie wystąpiły zgony pacjentów.** Odnotowano 52 poważne (*severe*) TEAEs u 37 (11,8%) pacjentów. Natomiast ciężkie (*serious*) TEAEs wystąpiły u 28 (8,9%) uczestników (36 zdarzeń). **U 232 (73,9%) chorych TEAEs uznano za związane ze stosowanym leczeniem (785 zdarzeń).** 59 zdarzeń doprowadziło do zakończenia badania u 39 (12,4%) pacjentów.

Najczęstszymi TEAEs, odnotowanymi u ponad 20% pacjentów były zmniejszenie apetytu (54,1% chorych), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (23,2%), ból głowy (21,7%) i zmniejszenie masy ciała (20,1%).

Za TEAEs specjalnego znaczenia uznano zmniejszenie apetytu – będące jednocześnie najczęściej raportowanym TEAE, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, ból głowy i zaburzenia psychiatryczne.

Natomiast za związane z leczeniem najczęściej uznawano (> 10% pacjentów) zmniejszenie apetytu (49,4%), zmniejszenie masy ciała (18,2%), i bezsenność (13,1%). Wszystkie były uznane za zdarzenia specjalnego znaczenia.

Poniższa tabela prezentuje odsetki chorych ze zdarzeniami niepożądanymi w trakcie leczenia i liczby poszczególnych TEAEs.

Tabela 38. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs); badanie SPD489-404 (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja Coghill 2017.

AEs	Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314	
	n (%)	liczba zdarzeń
≥1 TEAE	282 (89,8%)	1803
Poważne (severe) TEAEs	37 (11,8%)	52
Ciężkie (serious) TEAEs	28 (8,9%)	36
TEAEs związane ze stosowanym leczeniem	232 (73,9%)	785
TEAEs prowadzące do zakończenia badania	39 (12,4%)	59
TEAEs prowadzące do zgonu	0	0
TEAEs odnotowane u ≥5% pacjentów		
Zmniejszenie apetytu	170 (54,1%)	214
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	73 (23,2%)	129
Ból głowy	68 (21,7%)	139
Zmniejszenie masy ciała	63 (20,1%)	68
Bezsenna	60 (19,1%)	75
Bezsenna początkowa	38 (12,1%)	46
Drażliwość	36 (11,5%)	39
Gorączka	32 (10,2%)	41
Nudności	31 (9,9%)	41
Ból brzucha	30 (9,6%)	38
Ból nadbrzusza	28 (8,9%)	34
Wymioty	27 (8,6%)	33
Kaszel	22 (7,0%)	25
Obniżenie nastroju	19 (6,1%)	20
Nieżyt żołądka i jelit	18 (5,7%)	21
Ból ust i gardła	18 (5,7%)	24
Tiki	18 (5,7%)	25
Zapalenie gardła	16 (5,1%)	18
TEAEs związane z stosowanym leczeniem odnotowane u ≥5% pacjentów		
Zmniejszenie apetytu	155 (49,4%)	
Zmniejszenie masy ciała	57 (18,2%)	
Bezsenna	41 (13,1%)	bd.
Bezsenna początkowa	28 (8,9%)	
Drażliwość	27 (8,6%)	

AEs	Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314	
	n (%)	liczba zdarzeń
Nudności	21 (6,7%)	
Ból głowy	18 (5,7%)	
Tiki	16 (5,1%)	

6.6.1.1 TEAEs – łagodne, umiarkowane i poważne

Nasilenie TEAEs oceniano zgodnie z następującymi definicjami:

- Łagodne: przeważnie przemijające, mogą wymagać jedynie niewielkiej interwencji terapeutycznej i na ogół nie zakłócają codziennych czynności życiowych,
- Umiarkowane: zazwyczaj uśmierzane za pomocą określonej interwencji terapeutycznej, ingerujące w codzienne życie,
- Ciężkie: przeszkadzają w codziennych czynnościach, znacząco wpływają na stan kliniczny lub mogą wymagać intensywnej interwencji terapeutycznej.

Łagodne TEAEs wystąpiły u 112 (35,7%) pacjentów, umiarkowane u 133 (42,4%), a poważne (*severe*) u 37 (11,8%). Najczęściej występowały **zaburzenia psychiczne** (łagodne u 30,6% chorych, umiarkowane u 16,9%, poważne u 2,2%), **zaburzenia metabolizmu i odżywiania** (łagodne u 38,2% chorych, umiarkowane u 15,6%, poważne u 1,3%), **zaburzenia układu nerwowego** (łagodne u 23,2% chorych, umiarkowane u 8,9%, poważne u 1,9%), **zaburzenia żołądkowo-jelitowe** (łagodne u 22,9% chorych, umiarkowane u 10,8%, poważne u 1,6%), **zakażenia i zarażenia** (łagodne u 27,4% chorych, umiarkowane u 15,9%, poważne u 1,9%) oraz **zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** (łagodne u 19,1% chorych, umiarkowane u 10,5%, poważne u 1,3%).

Tabela poniżej prezentuje szczegółowe wyniki dotyczące częstości wszystkich TEAEs odnotowanych w badaniu w podziale ze względu na nasilenie (łagodne, umiarkowane i poważne).

Tabela 39. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs) w podziale na nasilenie (łagodne, umiarkowane, poważne); badanie *SPD489-404* (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja *Coghill 2017*.

Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314	Łagodne, n (%)	Umiarkowane, n (%)	Poważne (<i>severe</i>), n (%)
≥1 TEAE	112 (35,7%)	133 (42,4%)	37 (11,8%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego			
Ogółem	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0

Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314	Łagodne, n (%)	Umiarkowane, n (%)	Poważne (<i>severe</i>), n (%)
Niedokrwistość hipochromiczna	1 (0,3%)	0	0
Niedokrwistość z niedoboru żelaza	1 (0,3%)	0	0
Zapalenie węzłów chłonnych	0	1 (0,3%)	0
Zaburzenia kardiologiczne			
Ogółem	11 (3,5%)	3 (1,0%)	2 (0,6%)
Arytmia ^a	0	0	1 (0,3%)
Blok prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB)	1 (0,3%)	0	0
Kardiomiopatia	1 (0,3%)	0	0
Sinica (<i>cyanosis</i>)	0	1 (0,3%)	0
Niedomykalność zastawki mitralnej	1 (0,3%)	0	0
Kołatanie serca	4 (1,3%)	1 (0,3%)	0
Częstoskurcz (tachykardia)	6 (1,9%)	2 (0,6%)	1 (0,3%)
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne			
Ogółem	1 (0,3%)	0	0
Wodniak	1 (0,3%)	0	0
Zaburzenia ucha i błędnika			
Ogółem	8 (2,5%)	1 (0,3%)	0
Zatkanie ucha	1 (0,3%)	0	0
Ból ucha	4 (1,3%)	0	0
Choroba lokomocyjna	0	1 (0,3%)	0
Wysiękowe zapalenie ucha środkowego	1 (0,3%)	0	0
Zawroty głowy	3 (1,0%)	0	0
Zaburzenia okulistyczne			
Ogółem	13 (4,1%)	4 (1,3%)	0
Astygmatyzm	1 (0,3%)	0	0
Zapalenie spojówek	6 (1,9%)	0	0
Alergiczne zapalenie spojówek	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0
Zespół suchego oka	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Wyprysk na powiekach	1 (0,3%)	0	0
Nadmierne mruganie oczami	0	1 (0,3%)	0
Świąd oczu	1 (0,3%)	0	0
Hipermetropia (nadwzroczność)	1 (0,3%)	0	0
Krótkowzroczność	1 (0,3%)	0	0
Przekrwienie oczu	1 (0,3%)	0	0

Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314	Łagodne, n (%)	Umiarkowane, n (%)	Poważne (<i>severe</i>), n (%)
Zmniejszenie ostrości widzenia	1 (0,3%)	0	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe			
Ogółem	72 (22,9%)	34 (10,8%)	5 (1,6%)
Dyskomfort w jamie brzusznej	2 (0,6%)	0	0
Ból brzucha	19 (6,1%)	10 (3,2%)	1 (0,3%)
Ból nadbrzusza	0	0	1 (0,3%)
Ból podbrzusza	25 (8,0%)	3 (1,0%)	0
Pęknięcie odbytu (<i>anal fissure</i>)	1 (0,3%)	0	0
Aftalne zapalenie jamy ustnej	2 (0,6%)	0	0
Brzydki zapach z ust (<i>breath odor</i>)	4 (1,3%)	2 (0,6%)	0
Zaparcia	2 (0,6%)	3 (1,0%)	0
Próchnica zębów	0	1 (0,3%)	0
Biegunka	11 (3,5%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)
Dysbioza (zaburzenie fizjologicznej flory bakteryjnej i grzybiczej jelit)	1 (0,3%)	0	0
Suchość w ustach	8 (2,5%)	1 (0,3%)	0
Niestrawność	1 (0,3%)	0	0
Kamienie kałowe	0	1 (0,3%)	0
Nieżyt żołądka	0	1 (0,3%)	0
Zapalenie dziąseł	0	1 (0,3%)	0
Suche wargi (<i>lip dry</i>)	2 (0,6%)	0	0
Nudności	19 (6,1%)	10 (3,2%)	2 (0,6%)
Odynofagia (ból przy przełykaniu)	1 (0,3%)	0	0
Ból jamy ustnej	0	1 (0,3%)	0
Krwotok z odbytnicy	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Ślinotok (nadmierny wyciek śliny z jamy ustnej)	1 (0,3%)	0	0
Zapalenie jamy ustnej	1 (0,3%)	0	0
Patologie zębów (<i>tooth disorder</i>)	0	1 (0,3%)	0
Ból zęba	4 (1,3%)	2 (0,6%)	0
Wymioty	15 (4,8%)	10 (3,2%)	2 (0,6%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Ogółem	60 (19,1%)	33 (10,5%)	4 (1,3%)
Astenia	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Dyskomfort w klatce piersiowej	1 (0,3%)	0	0

Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314	Łagodne, n (%)	Umiarkowane, n (%)	Poważne (<i>severe</i>), n (%)
Ból w klatce piersiowej	6 (1,9%)	1 (0,3%)	0
Dreszcze	1 (0,3%)	0	0
Pogorszenie stanu klinicznego	1 (0,3%)	0	2 (0,6%)
Nieskuteczność leczenia	6 (1,9%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)
Zmęczenie	9 (2,9%)	1 (0,3%)	0
Drażliwość	21 (6,7%)	14 (4,5%)	1 (0,3%)
Złe samopoczucie	3 (1,0%)	1 (0,3%)	0
Obrzęk obwodowy	2 (0,6%)	2 (0,6%)	0
Ból	1 (0,3%)	0	0
Gorączka	23 (7,3%)	9 (2,9%)	0
Efekt odbicia (<i>rebound effect</i>)	0	1 (0,3%)	0
Zmniejszenie uczucia pragnienia	1 (0,3%)	0	0
Zaburzenia układu immunologicznego			
Ogółem	3 (1,0%)	2 (0,6%)	0
Alergia na zwierzę	0	1 (0,3%)	0
Alergia pokarmowa	0	1 (0,3%)	0
Alergia na kurz domowy	0	1 (0,3%)	0
Nadwrażliwość	1 (0,3%)	0	0
Alergia sezonowa	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0
Zakażenia i zarażenia			
Ogółem	86 (27,4%)	50 (15,9%)	6 (1,9%)
Ropień jamy ustnej (<i>abscess oral</i>)	1 (0,3%)	0	0
Ostre zapalenie migdałków	0	1 (0,3%)	0
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0	1 (0,3%)	2 (0,6%)
Zapalenie oskrzeli	7 (2,2%)	1 (0,3%)	0
Zapalenie tkanki łącznej	1 (0,3%)	0	0
Podgłośniowe zapalenie krtani (krup)	0	1 (0,3%)	0
Zapalenie pęcherza	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0
Zakażenie ucha	4 (1,3%)	1 (0,3%)	0
Owsica (enterobioza)	1 (0,3%)	0	0
Zakażenie z gorączką	1 (0,3%)	0	0
Zapalenie mieszków włosowych	1 (0,3%)	0	0
Grzybicze zakażenie skóry	2 (0,6%)	0	0
Nieżyt żołądka i jelit	11 (3,5%)	7 (2,2%)	0

Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314	Łagodne, n (%)	Umiarkowane, n (%)	Poważne (<i>severe</i>), n (%)
Wirusowy nieżyt żołądka i jelit	2 (0,6%)	0	0
Zakażenie żołądka i jelit	0	2 (0,6%)	0
Wirusowe zakażenie żołądka i jelit	0	1 (0,3%)	0
Wirus opryszczki pospolitej (<i>Herpes simplex</i>)	0	1 (0,3%)	0
Półpasiec (<i>Herpes zoster</i>)	1 (0,3%)	0	0
Zakażenie	1 (0,3%)	0	0
Mononukleozą zakaźną	0	1 (0,3%)	0
Zakaźne zapalenie otrzewnej	0	0	1 (0,3%)
Grypa	12 (3,8%)	2 (0,6%)	0
Zapalenie krtani	0	1 (0,3%)	0
Płątowe zapalenie płuc	1 (0,3%)	0	0
Miejscowe zakażenie	0	1 (0,3%)	0
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (0,3%)	0	0
Wirusowe zakażenie węzłów chłonnych	0	1 (0,3%)	0
Świnka (<i>mumps</i>)	0	1 (0,3%)	0
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	56 (17,8%)	17 (5,4%)	0
Opryszczka ust (<i>oral herpes</i>)	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0
Grzybicze zakażenie gardła (<i>oropharyngitis fungal</i>)	0	1 (0,3%)	0
Zapalenie ucha zewnętrznego	2 (0,6%)	0	0
Zapalenie ucha środkowego	0	3 (1,0%)	0
Zapalenie gardła	10 (3,2%)	5 (1,6%)	1 (0,3%)
Wysiękowe zapalenie gardła i ucha środkowego (<i>pharyngotonsillitis</i>)	2 (0,6%)	0	0
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0	0	2 (0,6%)
Wirusowe zakażenie dróg oddechowych	1 (0,3%)	0	0
Ropień zaotrzewnowy (<i>retroperitoneal abscess</i>)	0	1 (0,3%)	0
Katar	8 (2,5%)	0	0
Zapalenie zatok	2 (0,6%)	3 (1,0%)	0
Zapalenie migdałków	5 (1,6%)	6 (1,9%)	0
Zakażenie górnych dróg oddechowych	6 (1,9%)	2 (0,6%)	0
Zakażenie dróg moczowych	1 (0,3%)	0	0
Ospa wietrzna (<i>varicella</i>)	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0
Zakażenie wirusowe	4 (1,3%)	0	0
Wirusowe zapalenie gardła	1 (0,3%)	0	0

Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314	Łagodne, n (%)	Umiarkowane, n (%)	Poważne (<i>severe</i>), n (%)
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (0,3%)	0	0
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne			
Ogółem	19 (6,1%)	20 (6,4%)	4 (1,3%)
Pobudzenie pooperacyjne	0	0	1 (0,3%)
Ugryzienie owadów	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0
Stłuczenie	4 (1,3%)	0	0
Uraz czaszkowo-mózgowy	0	1 (0,3%)	0
Błąd podawania leku	2 (0,6%)	0	0
Przeczos (<i>excoriation</i>)	2 (0,6%)	0	0
Uraz twarzy	0	1 (0,3%)	0
Upadek	2 (0,6%)	0	0
Złamanie kości śródstopia	0	2 (0,6%)	0
Złamanie przedramienia	0	1 (0,3%)	0
Złamanie ręki	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0
Uraz głowy	0	1 (0,3%)	0
Udar cieplny	0	1 (0,3%)	0
Złamanie kości ramiennej	0	0	1 (0,3%)
Zranienie	1 (0,3%)	0	0
Skaleczenie	0	1 (0,3%)	0
Zwichnięcie więzadła	1 (0,3%)	3 (1,0%)	0
Uraz kończyny	1 (0,3%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)
Wiele urazów	1 (0,3%)	0	0
Naciągnięcie mięśni	0	1 (0,3%)	0
Przedawkowanie	1 (0,3%)	0	0
Krwotok po zabiegu	0	0	1 (0,3%)
Ból pourazowy	1 (0,3%)	0	0
Ból związany z wykonywaną procedurą medyczną	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Wypadek drogowy	0	1 (0,3%)	0
Zadrażnienie	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0
Rana kłuta	1 (0,3%)	0	0
Krwiak podtwardówkowy	1 (0,3%)	0	0
Złamanie zęba	1 (0,3%)	0	0
Złamanie kości łokciowej	0	1 (0,3%)	0
Złamanie kończyny górnej	1 (0,3%)	0	0

Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314	Łagodne, n (%)	Umiarkowane, n (%)	Poważne (<i>severe</i>), n (%)
Złamanie nadgarstka	1 (0,3%)	0	0
Nieprawidłowe wyniki parametrów laboratoryjnych (<i>investigations</i>)			
Ogółem	41 (13,1%)	23 (7,3%)	3(1,0%)
Zmniejszenie aktywności hormonu wzrostu	0	1 (0,3%)	0
Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi	1 (0,3%)	0	0
Zwiększenie tętna serca	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Zmniejszenie masy ciała	40 (12,7%)	21 (6,7%)	2 (0,6%)
Zwiększenie masy ciała	0	0	1 (0,3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Ogółem	120 (38,2%)	49 (15,6%)	4 (1,3%)
Zmniejszenie apetytu	120 (38,2%)	46 (14,6%)	4 (1,3%)
Zwiększenie apetytu	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0
Niedobór żelaza	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0
Polidypsja (patologicznie wzmożone pragnienie)	2 (0,6%)	0	0
Niedobór witaminy D	0	1 (0,3%)	0
Niewystarczający przyrost masy ciała	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ogółem	18 (5,7%)	9 (2,9%)	0
Ból stawów	4 (1,3%)	1 (0,3%)	0
Ból pleców	4 (1,3%)	0	0
Ból w boku	1 (0,3%)	0	0
Bóle wzrostowe	1 (0,3%)	0	0
Opóźnienie wzrostu (<i>growth retardation</i>)	0	2 (0,6%)	0
Przykurcz mięśni (<i>muscle contracture</i>)	1 (0,3%)	0	0
Skurcze mięśni (<i>muscle spasms</i>)	1 (0,3%)	0	0
Skurcz mięśnia (<i>muscle twitching</i>)	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0
Oslabienie mięśni	1 (0,3%)	0	0
Ból mięśni	0	1 (0,3%)	0
Ból szyi	2 (0,6%)	0	0
Ból w kończynie	2 (0,6%)	2 (0,6%)	0
Zespół bólu rzepekowo-udowego	0	1 (0,3%)	0
Torbiel stawowa	1 (0,3%)	0	0
Zaburzenia ścięgna	1 (0,3%)	0	0
Zapalenie ścięgna	1 (0,3%)	0	0

Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314	Łagodne, n (%)	Umiarkowane, n (%)	Poważne (<i>severe</i>), n (%)
Zapalenie pochewki ścięgna	0	2 (0,6%)	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			
Ogółem	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Znamię Beckera (melanoza Beckera)	1 (0,3%)	0	0
Brodawczak skóry	0	1 (0,3%)	0
Zaburzenia układu nerwowego			
Ogółem	73 (23,2%)	28 (8,9%)	6 (1,9%)
Afonia (bezgłos)	2 (0,6%)	0	0
Zaburzenie równowagi autonomicznego układu nerwowego (współczulno-przywspółczulnej)	1 (0,3%)	0	0
Zaburzenia rytmu okołodobowego	0	1 (0,3%)	0
Płacz	1 (0,3%)	0	0
Zakłócenia uwagi	3 (1,0%)	0	0
Zawroty głowy (dizziness)	7 (2,2%)	8 (2,5%)	0
Napadowe pozycyjne zawroty głowy (dizziness postural)	1 (0,3%)	0	0
Dyskineza	2 (0,6%)	0	0
Ból głowy	51 (16,2%)	15 (4,8%)	2 (0,6%)
Hipersomnia (nadmierna senność)	1 (0,3%)	0	0
Hipestezja (niedoczulica)	0	1 (0,3%)	0
Letarg	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0
Upośledzenie umysłowe	0	1 (0,3%)	0
Migrena	0	1 (0,3%)	2 (0,6%)
Hipotensja ortostatyczna (IO, <i>orthostatic intolerance</i>)	0	1 (0,3%)	0
Parestezje	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0
Nadpobudliwość psychoruchowa	2 (0,6%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Sedacja	1 (0,3%)	0	0
Senność	2 (0,6%)	0	0
Omdlenie	2 (0,6%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)
Napięciowy ból głowy (<i>tension headache</i>)	1 (0,3%)	0	0
Drżenie (<i>tremor</i>)	3 (1,0%)	0	0
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe			
Ogółem	2 (0,6%)	0	0
Krwiak podokostnowy (<i>cephalhematoma</i>)	1 (0,3%)	0	0
Ciąża	1 (0,3%)	0	0

Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314	Łagodne, n (%)	Umiarkowane, n (%)	Poważne (<i>severe</i>), n (%)
Zaburzenia psychiczne			
Ogółem	96 (30,6%)	53 (16,9%)	7 (2,2%)
Nietypowe zachowanie	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Nieprawidłowe sny	1 (0,3%)	0	0
Chwiejność emocjonalna (<i>affect lability</i>)	2 (0,6%)	0	0
Agresja ^b	6 (1,9%)	7 (2,2%)	1 (0,3%)
Podniecenie (<i>agitation</i>)	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0
Wściekłość ^b	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Niepokój	8 (2,5%)	4 (1,3%)	0
Apatia	1 (0,3%)	2 (0,6%)	1 (0,3%)
Zespół nadpobudliwości psychoruchowej	1 (0,3%)	0	0
Stępiony afekt	0	1 (0,3%)	0
Zmiany w koncentracji uwagi	3 (1,0%)	0	0
Kompulsje (czynności natrętne, natręctwa ruchowe)	1 (0,3%)	0	0
Depresyjny nastrój	9 (2,9%)	10 (3,2%)	0
Dermatillomania (patologiczne skubanie skóry)	0	1 (0,3%)	0
Rozpraszenie uwagi	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0
Jąkanie się (dysfemia)	0	1 (0,3%)	0
Dysforia (nastój depresyjno-dysforyczny, nastrój dysforyczny)	0	1 (0,3%)	0
Zaburzenia emocjonalne	5 (1,6%)	0	0
Emocjonalne zaburzenie dzieciństwa	1 (0,3%)	0	0
Emocjonalne ubóstwo	6 (1,9%)	1 (0,3%)	0
Euforyczny nastrój	2 (0,6%)	0	0
Strach	0	1 (0,3%)	0
Wielkoduszność	1 (0,3%)	0	0
Wrogość ^b	0	0	1 (0,3%)
Urojenia ksobne (<i>ideas of reference</i>)	1 (0,3%)	0	0
Zaburzenie kontroli impulsów	0	1 (0,3%)	0
Zachowanie impulsywne	2 (0,6%)	0	0
Początkowa bezsenność	32 (10,2%)	5 (1,6%)	1 (0,3%)
Bezsenność	39 (12,4%)	20 (6,4%)	1 (0,3%)
Logorea (słowotok)	2 (0,6%)	0	0
Mania ^c	1 (0,3%)	0	0
Bezsenność zasadnicza	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0

Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314	Łagodne, n (%)	Umiarkowane, n (%)	Poważne (<i>severe</i>), n (%)
Zmiany nastroju	1 (0,3%)	0	0
Wahania nastroju	0	2 (0,6%)	0
Negatywizm	0	0	1 (0,3%)
Nerwowość	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0
Koszmary senne	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0
Myśli obsesyjne	1 (0,3%)	0	0
Zaburzenie obsesyjno-kompulsywne	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Onychofagia (obgryzanie paznokci)	2 (0,6%)	0	0
Zaburzenie opozycyjno buntownicze (ODD)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Atak paniki	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Niepokój ruchowy (<i>restlessness</i>)	3 (1,0%)	1 (0,3%)	0
Zaburzenia snu	7 (2,2%)	2 (0,6%)	0
Mówienie przez sen	1 (0,3%)	0	0
Lęki nocne	1 (0,3%)	0	0
Stereotypia	1 (0,3%)	0	0
Stres	0	1 (0,3%)	0
Myśli samobójcze ^d	2 (0,6%)	0	0
Próba samobójcza ^e	0	0	1 (0,3%)
Płaczliwość	0	3 (1,0%)	0
Bezsenna terminalna	0	1 (0,3%)	0
Tiki	9 (2,9%)	9 (2,9%)	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Ogółem	3 (1,0%)	0	0
Hematuria (krwiomocz)	1 (0,3%)	0	0
Kamica nerkowa	1 (0,3%)	0	0
Pollakisuria (częstomocz)	1 (0,3%)	0	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Ogółem	7 (2,2%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Bolesne miesiączkowanie (<i>dysmenorrhea</i>)	5 (1,6%)	0	0
Menorrhagia (bardzo obfite, przedłużające się krwawienie miesiączkowe pojawiające się w regularnych odstępach czasu)	1 (0,3%)	0	0
Zaburzenia miesiączkowania	0	1 (0,3%)	0
metrorrhagia (przedłużające się krwawienie menstruacyjne)	1 (0,3%)	0	0
Świąd narządów płciowych	1 (0,3%)	0	0

Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314	Łagodne, n (%)	Umiarkowane, n (%)	Poważne (severe), n (%)
Skręt jądra	0	0	1 (0,3%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Ogółem	36 (11,5%)	19 (6,1%)	1 (0,3%)
Astma	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Astma powysiłkowa	0	1 (0,3%)	0
Skurcz oskrzeli	0	1 (0,3%)	0
Kaszel	17 (5,4%)	5 (1,6%)	0
Duszności	5 (1,6%)	1 (0,3%)	0
Duszność wysiłkowa	1 (0,3%)	0	0
Epistaxis (krwawienie z nosa)	1 (0,3%)	3 (1,0%)	0
Hiperwentylacja	0	1 (0,3%)	0
Zatkanie nosa	1 (0,3%)	0	0
Ból jamy ustnej i gardła	14 (4,5%)	4 (1,3%)	0
Odma opłucnowa	0	0	1 (0,3%)
Alergiczny nieżyt nosa	0	2 (0,6%)	0
Sezonowy nieżyt nosa	1 (0,3%)	0	0
Rhinorrhea (wyciek z nosa)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Ogółem	23 (7,3%)	12 (3,8%)	1 (0,3%)
Trądzik	2 (0,6%)	3 (1,0%)	0
Trądzik niemowlęcy	2 (0,6%)	0	0
Zimne poty	1 (0,3%)	0	0
Zapalenie skóry	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Alergiczne zapalenie skóry	2 (0,6%)	0	0
Atopowe zapalenie skóry	1 (0,3%)	0	0
Suchość skóry	1 (0,3%)	0	0
Dyshydroza (potnica)	1 (0,3%)	0	0
Wyprysk	3 (1,0%)	1 (0,3%)	0
Rumień	2 (0,6%)	0	0
Nadmierna potliwość	3 (1,0%)	0	0
Wrastający paznokieć	1 (0,3%)	0	0
Wybroczyny (<i>petechiae</i>)	1 (0,3%)	0	0
Łupież różowy (Giberta)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Świerzb	1 (0,3%)	0	0

Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314	Łagodne, n (%)	Umiarkowane, n (%)	Poważne (<i>severe</i>), n (%)
Świąd	4 (1,3%)	1 (0,3%)	0
Łuszczyca	0	1 (0,3%)	0
Wysypka	4 (1,3%)	2 (0,6%)	1 (0,3%)
Wysypka grudkowo-plamista	0	1 (0,3%)	0
Łojotokowe zapalenie skóry	2 (0,6%)	0	0
Odbarwienie skóry	1 (0,3%)	0	0
Nadżerka skóry	1 (0,3%)	0	0
Złuszczenie skóry	1 (0,3%)	0	0
Zmiany skórne	0	1 (0,3%)	0
Rozstępy na skórze	1 (0,3%)	0	0
Pokrzywka	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Zaburzenia socjalne			
Ogółem	0	0	2 (0,6%)
Problem socjalny	0	0	1 (0,3%)
Wagarowanie	0	0	1 (0,3%)
Procedury chirurgiczne i medyczne			
Ogółem	2 (0,6%)	2 (0,6%)	0
Implantacja dentystyczna	1 (0,3%)	0	0
Operacja ścięgna	0	1 (0,3%)	0
Ekstrakcja zęba	0	1 (0,3%)	0
Usunięcie zębów mądrości	1 (0,3%)	0	0
Zaburzenia naczyniowe			
Ogółem	7 (2,2%)	2 (0,6%)	1 (0,3%)
Krwiak	1 (0,3%)	0	0
Nadciśnienie tętnicze	0	2 (0,6%)	0
Niedociśnienie ortostatyczne	1 (0,3%)	0	0
Bładość	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)
Zimne dystalne części kończyn (<i>peripheral coldness</i>)	4 (1,3%)	0	0
Objaw Raynauda	2 (0,6%)	0	0

- a arytmia (odnotowana 443 dnia u chorego leczonego LDX 70 mg) została uznana za związaną z leczeniem; wystąpiła gdy pacjent był hospitalizowany z powodu krwaka podtwardówkowego (uznany za wynik poprzedniego nieokreślonego urazu); sponsor uznał arytmie za TEAE związane z istniejącą wcześniej wadą serca (przetrwwały otwór owalny), niewykryte podczas badań przesiewowych (pacjent miał prawidłowe EKG w trakcie skryningu); zdarzenie uznano za ciężkie (*serious*), ponieważ spowodowało wydłużenie hospitalizacji; leczenie LDX zostało zakończone i zdarzenie ustąpiło samoistnie;
- b zdarzenia: agresja, złość i wrogość uznano za nie-ciężkie (*non-serious*); u 2 chorych agresja była przyczyną przerwania leczenia LDX (łagodna i umiarkowana po n=1); żaden z uczestników nie wycofał się z powodu gniewu lub wrogości; dwa poważne (*severe*) zdarzenia (agresja i wrogość, każde n=1) – żaden nie uznany za związany z leczeniem; ogółem stwierdzono 7 zdarzeń agresji, ale żaden przypadek gniewu i wrogości nie był uznany za związany ze stosowaniem LDX; na końcu badania agresja nadal była stwierdzona u 3 pacjentów; u czwartego pacjenta w momencie zakończenia badania (z powodu zmniejszonego apetytu) uznana była za ustępującą;

- c u jednego pacjenta wystąpił epizod manii w dniu 144 (LDX 30 mg), który uznano za związany z leczeniem; zdarzenie nie było ciężkie (*serious*) i ustąpiło po 29 dniach;
- d u 2 pacjentów stwierdzono myśli samobójcze; u jednego w dniu 334 (LDX 50 mg) i ustąpiły tego samego dnia, zdarzenie nie było uznane za ciężkie (*serious*) ani związane z leczeniem; u drugiego pacjenta (LDX 70 mg) myśli samobójcze wystąpiły ok. 7 miesięcy po rozpoczęciu LDX i były uznane za ciężkie (*serious*), zdarzenie ustąpiło bez wprowadzenia leczenia i nie zostało uznane za związane z LDX;
- e jeden pacjent podjął świadomą próbę samobójczą w dniu 61 (LDX 70 mg), zdarzenie uznane za ciężkie (*serious*) i poważne (*severe*); nie wystąpiło żadne zdarzenie medyczne, nie podano leczenia, zdarzenie ustąpiło w tym samym dniu; zdarzenia nie uznano za związane z leczeniem, ale zakończono stosowanie LDX.

6.6.1.2 TEAEs w podgrupach – wiek i wielkość dawki

Częstość poszczególnych TEAEs była podobna u dzieci i nastolatków. Przynajmniej jedno TEAE odnotowano u 181 (89,6%) dzieci w wieku 6-12 lat i 101 (90,2%) nastolatków (13-17 lat).

U pacjentów otrzymujących większe dawki LDX częstość TEAEs była większa. Wśród chorych otrzymujących LDX w dawce 30 mg TEAEs wystąpiły u 54,6% pacjentów. 66,0% chorych leczonych dawką 50 mg raportowało przynajmniej jedno TEAE, a wśród pacjentów otrzymujących lek w dawce 70 mg TEAEs wystąpiły z częstością 78,6%.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość TEAEs w populacji ogólnej oraz w wyróżnionych podgrupach – u dzieci (6-12 lat) i u nastolatków (13-17 lat).

AEs	Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314	Grupa wiekowa		Aktualna dawka LDX [^]		
		6-12 lat, N=202	13-17 lat, N=112	30 mg, N=313	50 mg, N=285	70 mg, N=168
≥1 TEAE	282 (89,8%)	181 (89,6%)	101 (90,2%)	171 (54,6%)	188 (66,0%)	132 (78,6%)
TEAEs raportowane u ≥10% pacjentów w populacji oceny bezpieczeństwa						
Zmniejszenie apetytu	170 (54,1%)	108 (53,5%)	62 (55,4%)	85 (27,2%)	80 (28,1%)	36 (21,4%)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	73 (23,2%)	46 (22,8%)	27 (24,1%)	18 (5,8%)	31 (10,9%)	32 (19,0%)
Ból głowy	68 (21,7%)	47 (23,3%)	21 (18,8%)	30 (9,6%)	34 (11,9%)	20 (11,9%)
Zmniejszenie masy ciała	63 (20,1%)	33 (16,3%)	30 (26,8%)	17 (5,4%)	30 (10,5%)	18 (10,7%)
Bezsenna	60 (19,1%)	38 (18,8%)	22 (19,6%)	22 (7,0%)	27 (9,5%)	17 (10,1%)
Bezsenna początkowa	38 (12,1%)	27 (13,4%)	11 (9,8%)	21 (6,7%)	13 (4,6%)	9 (5,4%)
Drażliwość	36 (11,5%)	18 (8,9%)	18 (16,1%)	8 (2,6%)	17 (6,0%)	12 (7,1%)
Gorączka	32 (10,2%)	19 (9,4%)	13 (11,6%)	8 (2,6%)	12 (4,2%)	15 (8,9%)

[^] pacjenci byli liczeni jeden raz na dany parametr, na dawkę; pacjenci byli liczeni zgodnie z dawką stosowaną w momencie wystąpienia zdarzenia.

6.6.2 Ciężkie (*serious*) TEAEs

Ciężkie (*serious*) TEAEs definiowano jako wystąpienie jakiegokolwiek nieprzewidzianego zdarzenia medycznego, które doprowadziło do zgonu, zagrażało życiu pacjenta, wymagało hospitalizacji lub wy-

dłużało trwającą hospitalizację; spowodowało trwałą lub istotną niepełnosprawność, niezdolność do pracy; było wadą wrodzoną, lub było ważnym zdarzeniem medycznym. Ważne zdarzenia medyczne mogły zostać uznane za ciężkie TEAE, gdy (na podstawie oceny medycznej) mogły zagrażać pacjentowi i wymagać interwencji medycznej lub chirurgicznej. Zgodnie z wymogami sponsora, jakiegokolwiek nowe początki napadów, omdlenia lub utrata przytomności były zgłaszane jako ciężkie TEAEs.

Ogółem stwierdzono 36 ciężkich (*serious*) TEAEs u 28 (8,9%) pacjentów, 4 z nich było uznanych za związane z LDX (trzy przypadki omdlenia i jedna ciężka arytmia). Spośród ciężkich (*serious*) TEAEs u więcej niż jednego pacjenta odnotowano omdlenia (7 zdarzeń u 6 chorych), zapalenie wyrostka robaczkowego (3 zdarzenia u 3 chorych) i odmiedniczkowe zapalenie nerek (2 zdarzenia u 2 pacjentów). Jeden przypadek omdlenia uznano za poważny (*severe*) i związany z LDX, skutkowało przerwaniem leczenia. Pozostałe 6 przypadków omdleń nie doprowadziły do przerwania leczenia, miały nasilenie umiarkowane (n = 4, w tym 2 związane z LDX) lub łagodne (n = 2). Wszystkie przypadki omdleń ustały bez interwencji farmakologicznej.

Zdarzenie związane z arytmią uznano za związane z istniejącą wcześniej wadą serca (przetrwwały otwór owalny, PFO, z ang. *patent foramen ovale*), niewykryte podczas badań przesiewowych.

Tabela 40. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs); badanie SP489-404 (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja Coghill 2017.

Ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs	Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314		
	n (%)	liczba zdarzeń	liczba zdarzeń związanych z LDX ^a
≥1 ciężkie (<i>serious</i>) TEAE	28 (8,9%)	36	4
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego			
Zapalenie węzłów chłonnych	1 (0,3%)	1	0
Zaburzenia serca			
Arytmia ^b	1 (0,3%)	1	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe			
Ból brzucha	1 (0,3%)	1	0
Próchnica zębów	1 (0,3%)	1	0
Dysbioza (zaburzenie fizjologicznej flory bakteryjnej i grzybiczej jelit)	1 (0,3%)	1	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Pogorszenie stanu klinicznego	1 (0,3%)	1	0
Gorączka	1 (0,3%)	1	0

Ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs	Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314		
	n (%)	liczba zdarzeń	liczba zdarzeń związanych z LDX ^a
Zakażenia i zarażenia			
Zapalenie wyrostka robaczkowego	3 (1,0%)	3	0
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	2 (0,6%)	2	0
Zapalenie tkanki łącznej	1 (0,3%)	1	0
Zakaźne zapalenie otrzewnej	1 (0,3%)	1	0
Płatowe zapalenie płuc	1 (0,3%)	1	0
Świnka (<i>mumps</i>)	1 (0,3%)	1	0
Opryszczka ust (<i>oral herpes</i>)	1 (0,3%)	1	0
Ropień zaotrzewnowy (<i>retroperitoneal abscess</i>)	1 (0,3%)	1	0
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne			
Pobudzenie pooperacyjne	1 (0,3%)	1	0
Złamanie kości ramiennej	1 (0,3%)	1	0
Krwotok po zabiegu	1 (0,3%)	1	0
Krwiak podtwardówkowy	1 (0,3%)	1	0
Zaburzenia układu nerwowego			
Migrena	1 (0,3%)	1	0
Omdlenie	6 (1,9%)	7	3 ^c
Zaburzenia psychiczne			
Zaburzenie opozycyjno buntownicze (ODD)	1 (0,3%)	1	0
Atak paniki	1 (0,3%)	1	0
Myśli samobójcze ^d	1 (0,3%)	1	0
Próba samobójcza ^e	1 (0,3%)	1	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Skręt jądra	1 (0,3%)	1	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Odma opłucnowa	1 (0,3%)	1	0

a w ocenie badacza;

b arytmia (odnotowana 443 dnia u chorego leczonego LDX 70 mg) została uznana za związaną z leczeniem; wystąpiła gdy pacjent był hospitalizowany z powodu krwiaka podtwardówkowego (uznany za wynik poprzedniego nieokreślonego urazu); sponsor uznał arytmie za TEAE związane z istniejącą wcześniej wadą serca (przetwały otwór owalny), niewykryte podczas badań przesiewowych (pacjent miał prawidłowe EKG w trakcie skryningu); zdarzenie uznano za ciężkie (*serious*), ponieważ spowodowało wydłużenie hospitalizacji; leczenie LDX zostało zakończone i zdarzenie ustąpiło samoistnie;

c u jednego dziecka (LDX 70 mg) wystąpiło omdlenie o umiarkowanym nasileniu ok. 12 miesięcy po podaniu pierwszej dawki LDX; nie wprowadzono modyfikacji dawkowania leku; zdarzenie wystąpiło kiedy pacjent był w pozycji stojącej, ustąpiło samoistnie; zdarzenie uznano za związane z leczeniem LDX; u drugiego dziecka (LDX 50 mg) wystąpiły dwa przypadki omdleń uznanych za związane ze stosowaniem LDX; pierwsze zdarzenie o umiarkowanym nasileniu wystąpiło 3 miesiące po rozpoczęciu LDX, podczas kłótni z innym dzieckiem; nie wprowadzono modyfikacji dawki LDX, zdarzenie ustąpiło samoistnie; drugi przypadek omdlenia miał ciężkie nasilenie i wystąpił ok. 6,5 miesiąca po rozpoczęciu LDX, po udziale dziecka w zajęciach sportowych w szkole; zdarzenie ustąpiło tego samego dnia samoistnie; podawanie LDX czasowo wstrzymano, po czym kontynuowano przez kolejne 13 miesięcy;

Elvanse®
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

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

- d u jednego pacjenta (LDX 70 mg) myśli samobójcze wystąpiły ok. 7 miesięcy po rozpoczęciu LDX i były uznane za ciężkie (*serious*), zdarzenie ustąpiło bez wprowadzenia leczenia i nie zostało uznane za związane z LDX;
- e jeden pacjent podjął świadomą próbę samobójczą w dniu 61 (LDX 70 mg), zdarzenie uznane za ciężkie (*serious*) i poważne (*severe*); nie wystąpiło żadne zdarzenie medyczne, nie podano leczenia, zdarzenie ustąpiło w tym samym dniu; zdarzenia nie uznano za związane z leczeniem, ale zakończono stosowanie LDX.

6.6.3 Zakończenie badania z powodu TEAEs

TEAEs skutkowały zakończeniem badania u 39 (12,4%) chorych (59 zdarzeń). Dwa spośród nich uznano za ciężkie (*serious*): arytmie (n = 1) i próbę samobójczą (n = 1). Najczęstszymi TEAEs prowadzącymi do zakończenia badania były: zmniejszenie apetytu (2,2%), brak skuteczności leku (1,9%), obniżenie nastroju (1,3%), drażliwość (1,3%), tiki (1,0%), bezsenność (1,0%), agresja (0,6%), apatia (0,6%), tachykardia (0,6%) i zmniejszenie masy ciała (0,6%). Pięciu dodatkowych pacjentów zakończyło badanie z powodu braku skuteczności w ocenie badacza; zgodnie z protokołem powinni oni być zakwalifikowani jako kończący badanie z powodu TEAEs.

Tabela 41. TEAEs prowadzące do zakończenia badania; badanie SPD489-404 (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja Coghill 2017.

TEAEs prowadzące do zakończenia badania	Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314	
	n (%)	liczba zdarzeń
≥1 TEAE prowadzące do zakończenia badania	39 (12,4%)	59
Zaburzenia kardiologiczne		
Ogółem	4 (1,3%)	4
Arytmia	1 (0,3%)	1
Sinica (<i>cyanosis</i>)	1 (0,3%)	1
Tachykardia	2 (0,6%)	2
Zaburzenia okulistyczne		
Ogółem	1 (0,3%)	1
Nadmierne mruganie oczami	1 (0,3%)	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		
Ogółem	1 (0,3%)	2
Nudności	1 (0,3%)	1
Wymioty	1 (0,3%)	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Ogółem	11 (3,5%)	11
Nieskuteczność leczenia	6 (1,9%)	6
Drażliwość	4 (1,3%)	4
Obrzęk obwodowy	1 (0,3%)	1

TEAEs prowadzące do zakończenia badania	Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314	
	n (%)	liczba zdarzeń
Nieprawidłowe wyniki parametrów laboratoryjnych (<i>investigations</i>)		
Ogółem	2 (0,6%)	2
Zmniejszenie masy ciała	2 (0,6%)	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Ogółem	8 (2,5%)	8
Zmniejszenie apetytu	7 (2,2%)	7
Niewystarczający przyrost masy ciała	1 (0,3%)	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ogółem	2 (0,6%)	2
Opóźnienie wzrostu (<i>growth retardation</i>)	1 (0,3%)	1
Skurcz mięśnia (<i>muscle twitching</i>)	1 (0,3%)	1
Zaburzenia układu nerwowego		
Ogółem	3 (1,0%)	3
Ból głowy	1 (0,3%)	1
Parestezje	1 (0,3%)	1
Nadpobudliwość psychoruchowa	1 (0,3%)	1
Zaburzenia psychiczne		
Ogółem	14 (4,5%)	22
Agresja	2 (0,6%)	2
Apatia	2 (0,6%)	2
Depresyjny nastrój	4 (1,3%)	4
Zaburzenia emocjonalne	1 (0,3%)	1
Początkowa bezsenność	1 (0,3%)	1
Bezsenność	3 (1,0%)	3
Logorea (słowotok)	1 (0,3%)	1
Wahania nastroju	1 (0,3%)	1
Zaburzenie obsesyjno-kompulsywne	1 (0,3%)	1
Niepokój ruchowy (<i>restlessness</i>)	1 (0,3%)	1
Zaburzenia snu	1 (0,3%)	1
Próba samobójcza	1 (0,3%)	1
Tiki	3 (1,0%)	3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Ogółem	1 (0,3%)	1
Nadmierna potliwość	1 (0,3%)	1

TEAEs prowadzące do zakończenia badania	Populacja oceny bezpieczeństwa, N=314	
	n (%)	liczba zdarzeń
Zaburzenia naczyniowe		
Ogółem	3 (1,0%)	3
Nadciśnienie tętnicze	1 (0,3%)	1
Niedociśnienie ortostatyczne	1 (0,3%)	1
Bładość	1 (0,3%)	1

6.6.4 Oznaki życiowe i parametry kardiologiczne

Leczenie LDX było związane ze zwiększeniem tętna o 7,0 uderzeń/minutę (95% CI: 5,7; 8,2; zakres: -32 do 4), skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (SBP) o 3,4 mmHg (95% CI: 2,2; 4,5; zakres: -26 do 40) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (DBP) o 3,2 mmHg (95% CI: 2,2; 4,2; zakres: -24 do 25) w momencie ostatniego pomiaru w trakcie leczenia (LOTA, z ang. *last on-treatment assessment*) w stosunku do wartości na początku badania. Po rozpoczęciu stosowania LDX średnia wartość tętna serca, SBP i DBP stopniowo rosła aż do uzyskania wartości plateau odpowiednio w tygodniu 36, 60 i 24. W oparciu o wcześniej określone progi, potencjalnie klinicznie istotne wysokie wartości tętna (≥ 110 /min.) odnotowano u 22 (7,0%) pacjentów, czworo z nich spełniło to kryterium w trakcie więcej niż jednej wizyty kontrolnej. Potencjalnie klinicznie istotne wysokie wartości SBP (≥ 125 mmHg u dzieci i ≥ 135 mmHg u nastolatków) odnotowano u 45 dzieci (22,4%, u 23 na więcej niż jednej wizycie) i u 17 nastolatków (15,2%, u 7 na więcej niż jednej wizycie). Z kolei potencjalnie klinicznie istotne wysokie wartości DBP (≥ 80 mmHg u dzieci i ≥ 85 mmHg u nastolatków) odnotowano u 78 dzieci (38,8%, u 49 na więcej niż jednej wizycie) i u 24 nastolatków (21,4%, u 9 na więcej niż jednej wizycie). Wyniki dotyczące zmian tętna serca, SBP i DBP zawiera poniższa tabela (Tabela 42).

Tabela 42. Zmiany parametrów kardiologicznych; badanie SPD489-404 (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja Coghill 2017.

Sercowo-naczyniowe oznaki życiowe, kryteria PCI (potencjalnie klinicznie istotne)	Pacjenci, którzy spełnili kryteria PCI w trakcie terapii, n (%)	Pacjenci, którzy spełnili kryteria PCI na >1 wizycie po rozpoczęciu terapii, n (%)	Pacjenci, którzy spełnili kryteria PCI na ≥ 2 kolejnych wizytach po rozpoczęciu terapii, n (%)
Akcja serca w spoczynku	N=313	N=309	N=309
≤ 50 /min.	1 (0,3%)	0	0
≤ 50 /min. i zmniejszenie o >15 /min. w stosunku do wartości początkowej	0	0	0
Wzrost o >15 /min. w stosunku do wartości początkowej ^a	169 (54,0%)	122 (39,5%)	92 (29,8%)

Sercowo-naczyniowe oznaki życiowe, kryteria PCI (potencjalnie klinicznie istotne)	Pacjenci, którzy spełnili kryteria PCI w trakcie terapii, n (%)	Pacjenci, którzy spełnili kryteria PCI na >1 wizycie po rozpoczęciu terapii, n (%)	Pacjenci, którzy spełnili kryteria PCI na ≥2 kolejnych wizytach po rozpoczęciu terapii, n (%)
≥110/min.	22 (7,0%)	4 (1,3%)	1 (0,3%)
≥110/min. i wzrost o >15/min. w stosunku do wartości początkowej	22 (7,0%)	4 (1,3%)	1 (0,3%)
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (SBP)			
Dzieci 6-12 lat	N=201	N=198	N=198
<70 mmHg	0	0	0
<70 mmHg i zmniejszenie o >10 mmHg w stosunku do wartości początkowej	0	0	0
Wzrost o >10 mmHg w stosunku do wartości początkowej ^a	94 (46,8%)	59 (29,8%)	41 (20,7%)
≥125 mmHg	45 (22,4%)	23 (11,6%)	16 (8,1%)
≥125 mmHg i wzrost o >10 mmHg w stosunku do wartości początkowej	39 (19,4%)	16 (8,1%)	9 (4,5%)
Nastolatki 13-17 lat	N=112	N=111	N=111
<85 mmHg	1 (0,9%)	0	0
<85 mmHg i zmniejszenie o >10 mmHg w stosunku do wartości początkowej	1 (0,9%)	0	0
Wzrost o >10 mmHg w stosunku do wartości początkowej ^a	64 (57,1%)	42 (37,8%)	31 (27,9%)
≥135 mmHg	17 (15,2%)	7 (6,3%)	5 (4,5%)
≥135 mmHg i wzrost o >10 mmHg w stosunku do wartości początkowej	13 (11,6%)	5 (4,5%)	4 (3,6%)
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (DBP)			
Dzieci 6-12 lat	N=201	N=198	N=198
<50 mmHg	8 (4,0%)	5 (2,5%)	4 (2,0%)
<50 mmHg i zmniejszenie o >10 mmHg w stosunku do wartości początkowej	6 (3,0%)	3 (1,5%)	3 (1,5%)
Wzrost o >10 mmHg w stosunku do wartości początkowej ^a	88 (43,8%)	60 (30,3%)	44 (22,2%)
≥80 mmHg	78 (38,8%)	49 (24,7%)	36 (18,2%)
≥80 mmHg i wzrost o >10 mmHg w stosunku do wartości początkowej	43 (21,4%)	26 (13,1%)	16 (8,1%)
Nastolatki 13-17 lat	N=112	N=111	N=111
<55 mmHg	14 (12,5%)	3 (2,7%)	1 (0,9%)
<55 mmHg i zmniejszenie o >10 mmHg w stosunku do wartości początkowej	6 (5,4%)	0	0
Wzrost o >10 mmHg w stosunku do	63 (56,3%)	45 (40,5%)	28 (25,2%)

Sercowo-naczyniowe oznaki życiowe, kryteria PCI (potencjalnie klinicznie istotne)	Pacjenci, którzy spełnili kryteria PCI w trakcie terapii, n (%)	Pacjenci, którzy spełnili kryteria PCI na >1 wizycie po rozpoczęciu terapii, n (%)	Pacjenci, którzy spełnili kryteria PCI na ≥ 2 kolejnych wizytach po rozpoczęciu terapii, n (%)
wartości początkowej ^a			
≥ 85 mmHg	24 (21,4%)	9 (8,1%)	6 (5,4%)
≥ 85 mmHg i wzrost o >10 mmHg w stosunku do wartości początkowej	18 (16,1%) ^b	5 (4,5%)	4 (3,6%)

PCI potencjalnie istotne klinicznie (z ang. *potentially clinically important*).

W trakcie terapii LDX średnia wartość odstępu QTcF zmniejszyła się o -0,6 ms (95% CI: -2,3; 1,2; zakres: -50 do 53), a potencjalnie klinicznie istotnie wysoką wartość odstępu QTcF (≥ 450 ms) odnotowano u jednego pacjenta. Wyniki średnich zmian od wartości początkowej oraz odsetki chorych z potencjalnie istotnymi klinicznie zmianami zawierają poniższe tabele (Tabela 43, Tabela 44).

Tabela 43. Średnia zmiana parametrów elektrokardiograficznych; badanie SPD489-404 (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja Coghill 2017.

Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej	Tydzień 104, N=199	LOTA, N=302 ^a
Akcja serca [uderzeń/min.]	8,4 (SD:13,68); (zakres: -33-42)	7,1 (SD: 13,51); (zakres: -33-48)
Odstęp PQ [ms]	-3,1 (SD: 9,63); (zakres: -41-21)	-3,1 (SD: 9,27); (zakres: -41-23)
Odstęp QRS [ms]	1,3 (SD: 4,73); (zakres: -19-14)	0,8 (SD: 4,66); (zakres: -19-16)
Odstęp QT [ms]	-11,5 (SD: 23,33); (zakres: -72-50)	-10,3 (SD: 23,53); (zakres: -72-71)
QTcB [ms]	6,1 (SD: 20,71); (zakres: -50-68)	5,1 (SD: 19,52); (zakres: -50-68)
QTcF [ms]	-0,5 (SD: 15,97); (zakres: -50-53)	-0,6 (SD: 15,24); (zakres: -50-53)
Odstęp RR [ms]	-72,4 (SD: 134,62); (zakres: -515-395)	-66,0 (SD: 133,44); (zakres: -515-395)

a N=303 dla tętna serca i odstępu RR;
LOTA ostatnia ocena w trakcie leczenia.

Tabela 44. Odsetek chorych z potencjalnie istotnymi zmianami parametrów EKG; badanie SPD489-404 (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja Coghill 2017.

Parametr EKG, kryteria PCI (potencjalnie klinicznie istotne)	Na początku badania, n (%)	Ogółem w trakcie leczenia, n (%)
Akcja serca ≤ 50 /min.	1 (0,3%)	5 (1,7%)
Akcja serca ≥ 100 /min.	5 (1,6%)	61 (20,1%)
Odstęp PQ ≥ 200 ms	0	1 (0,3%)
Odstęp QRS ≥ 120 ms	0	0
Odstęp QT ≥ 480 ms	0	0
Zmiana o ≥ 30 ms do <60 ms w stosunku do wartości początkowej	-	19 (6,3%)
Zmiana o ≥ 60 ms w stosunku do wartości początkowej	-	3 (1,0%)
Odstęp QTcB ≥ 450 ms i <480 ms	1 (0,3%)	2 (0,7%)

Parametr EKG, kryteria PCI (potencjalnie klinicznie istotne)	Na początku badania, n (%)	Ogółem w trakcie leczenia, n (%)
≥480 ms i <500 ms	0	1 (0,3%)
≥500 ms	0	1 (0,3%)
Zmiana o ≥30 ms do <60 ms w stosunku do wartości początkowej	–	64 (21,1%)
Zmiana o ≥60 ms w stosunku do wartości początkowej	–	2 (0,7%)
Odstęp QTcF ≥450 ms i <480 ms	0	0
≥480 ms i <500 ms	0	1 (0,3%)
≥500 ms	0	0
Zmiana o ≥30 ms do <60 ms w stosunku do wartości początkowej	–	16 (5,3%)
Zmiana o ≥60 ms w stosunku do wartości początkowej	–	0

LOTA ostatnia ocena w trakcie leczenia.

6.6.5 Ocena zmian masy ciała, wzrostu, BMI i rozwoju płciowego

Długoterminowy wpływ terapii LDX na wzrost i BMI dzieci i nastolatków chorych na ADHD w badaniu *SPD489-404* przedstawiono w głównej publikacji *Coghill 2017*, a szczegółową ocenę wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe zaprezentowano w publikacji *Banaschewski 2018*. W trakcie wizyt kontrolnych wykonywano pomiary masy ciała i wzrostu, natomiast ocenę stopnia dojrzałości płciowej w skali Tan-nera pacjenci wykonywali samodzielnie (narzędzie zwalidowane u dzieci i młodzieży płci męskiej i żeńskiej w wieku 12-16 lat). Uczestnikom pokazano dwie serie rysunków przedstawiających pięć etapów rozwoju zewnętrznych cech płciowych, narządów płciowych i włosów łonowych u mężczyzn oraz piersi i włosów łonowych u kobiet. Uczestnicy musieli wybrać rysunek, który był najbardziej reprezentatywny dla ich etapu rozwoju, z etapem 1 wskazującym na okres przedpokwitaniowy i etapem 5 wskazującym dojrzałość płciową. TEAE w postaci zmniejszenia masy ciała było oparte o subiektywną ocenę uczestnika lub jego opiekuna, a nie na obiektywnym pomiarze rzeczywistej masy ciała przez badaczy.

Potencjalnie klinicznie istotną zmianę masy ciała definiowano jako zmianę (zwiększenie lub zmniejszenie) o ≥ 7% w stosunku do wartości początkowej. Wartości percentyli wyników testu Z dla masy ciała, wzrostu i BMI z kart wzrostu CDC (Centrów ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób) i były sumowane w predefiniowanych kategoriach (< 5, ≥ 5 do < 95 i ≥ 95 percentyla), a wyniki testu Z w kategoriach < -2, ≥ -2 do < -1, ≥ -1 do < 1, ≥ 1 do < 2, i > 2).

➤ Masa ciała, wzrost, BMI

W publikacji *Coghill 2017* podano, że TEAEs stwierdzono ogółem u 282 pacjentów (89,8%), a zmniejszenie masy ciała jako TEAEs zgłaszano u 63 uczestników (20,1%: 33 dzieci, 16,3%, i 30 nastolatków, 26,8%), a dwóch uczestników (0,6%, obydwójce dzieci) zakończyło przedwcześnie badanie z powodu zmniejszenia masy ciała. Opóźnienie wzrostu o umiarkowanej intensywności zgłoszono jako TEAE dla dwóch uczestników (0,6%, jednego dziecka i jednego nastolatka).

W trakcie terapii LDX zaobserwowano średnie zwiększenie masy ciała o 2,1 kg (SD: 5,83; 95% CI: 1,5; 2,8; zakres: -20 do 34) i wzrostu o 6,1 cm (SD: 4,90; 95% CI: 5,6; 6,7; zakres: -1 do 20) i średnie zmniejszenie wartości BMI o 0,5 kg/m² (SD: 1,72; 95% CI: -0,7; -0,3; zakres: -7 do 10) w momencie LOTA w stosunku do wartości początkowych. W czasie pierwszych 24 tygodni średnia masa ciała zmniejszyła się o 1,9 kg, a następnie zwiększyła w dalszym okresie obserwacji. Średni wzrost zwiększył się w trakcie badania. Natomiast w przypadku BMI, początkowo zaobserwowano niewielką redukcję (nadir -1,2 kg/m² w 24 i 36 tygodniu), która następnie zwiększyła się.

Potencjalnie klinicznie istotne (PCI) zmniejszenie masy ciała (zmiana o $\geq 7\%$) w jakimkolwiek punkcie badania stwierdzono u 112 (35,8%) pacjentów. Największą liczbę chorych z PCI redukcją masy ciała odnotowano w 24 tygodniu (72/272, 26,5%), a w punkcie LOTA odsetek chorych z taką redukcją wyniósł 10,5% (33-313). Z kolei klinicznie istotne zwiększenie masy ciała w jakimkolwiek punkcie czasowym stwierdzono u 129 (41,2%) pacjentów. Największy odsetek chorych z PCI zwiększeniem masy ciała – 52,4% (99/189) – odnotowano w tygodniu 104; w punkcie LOTA istotne klinicznie zwiększenie masy ciała raportowano u 38,0% (119/313) pacjentów.

W czasie pierwszych 36 tygodni badania średnie wyniki testu Z dla masy ciała, wzrostu i BMI zmniejszyły się odpowiednio o 0,52, 0,15 i 0,63 i potem pozostawały stabilne aż do punktu LOTA. Zmiany średniego wyniku testu Z w punkcie LOTA w stosunku do wartości początkowej były istotnie statystycznie mniejsze od zera (odpowiednio -0,51, -0,24 i -0,59, dla każdego $p < 0,0001$). Przez cały okres badania i w punkcie LOTA większość pacjentów znajdowała się w zakresie jednego odchylenia standardowego (SD) od średniej w populacji podanej w CDC (w kategorii ≥ -1 i < 1). Wyniki testu Z na początku badania w zakresie 1 SD od średniej z populacji dla masy ciała, wzrostu i BMI były odpowiednio u 197 (62,7%), 169 (53,8%) i 193 (61,5%) pacjentów, a w momencie LOTA odpowiednio u 210 (67,1%), 180 (59,8%) i 189 (60,4%). Zaobserwowano ogólny trend do zmiany na niższą kategorię testu Z – szczegółowe wyniki odsetków chorych w poszczególnych kategoriach testu Z zawiera Tabela 45, a średnie

wartości testu Z i zmiany w trakcie badania Tabela 46, zmiany kategorii dla masy ciała, wzrostu i BMI, od początku badania do punktu LOTA zawiera Tabela 47.

➤ **Rozwój płciowy**

Na początku badania około 30% pacjentów znajdowało się w 1 stadium dojrzałości płciowej wg skali Tannera (na podstawie samodzielnej oceny owłosienia łonowego i rozwoju narządów płciowych u chłopców, oraz owłosienia łonowego i rozwoju piersi u dziewcząt). Prawie wszyscy pacjenci będący w 1 stadium w skali Tannera na początku badania byli w wieku 6-12 lat (100% płci żeńskiej i > 97% płci męskiej). Z kolei pacjenci znajdujący się w 4 lub 5 stadium dojrzałości płciowej wg skali Tannera na początku badania byli nastolatkami w wieku 13-17 lat. Większość nastolatków (> 66% płci męskiej, > 78% płci żeńskiej) była w tym stadium na początku badania.

W trakcie badania prawie połowa uczestników zgłosiła, że jest w trakcie dojrzewania płciowego (przesunięcie do wyższej kategorii skali Tannera) – na podstawie oceny owłosienia łonowego: 49,0% pacjentów płci męskiej, 44,4% płci żeńskiej; na podstawie rozwoju narządów płciowych/piersi: 46,7% pacjentów płci męskiej, 39,7% płci żeńskiej. W podgrupie osób w wieku 6-12 lat odsetek chorych przechodzących do wyższej kategorii skali Tannera (w punkcie LOTA w stosunku do początku badania) w ocenie owłosienia łonowego wyniósł 50,3% dla osób płci męskiej i 57,1% dla osób płci żeńskiej, a w ocenie rozwoju narządów płciowych/piersi – odpowiednio 48,4% i 54,3%. Natomiast w podgrupie nastolatków (13-17 lat) odsetek pacjentów przechodzących do wyższej kategorii skali Tannera w ocenie owłosienia łonowego wyniósł 46,4% dla osób płci męskiej i 28,6% dla osób płci żeńskiej, a w ocenie rozwoju narządów płciowych/piersi – odpowiednio 43,4% i 21,4%.

Okolo połowa pacjentów przez cały okres badania pozostała w tym samym stadium rozwoju płciowego wg skali Tannera (rozwój owłosienia łonowego: 46,5% osób płci męskiej i 47,6% osób płci żeńskiej; rozwój narządów płciowych/piersi: odpowiednio 48,0% i 58,7%). W podgrupie osób w wieku 6-12 lat odsetek pacjentów pozostających w tym samym stadium rozwoju wyniósł 46,6% i 37,1% odpowiednio dla osób płci męskiej i żeńskiej w ocenie owłosienia płciowego, a dla oceny rozwoju narządów płciowych/piersi: odpowiednio 47,2% i 45,7%. W podgrupie nastolatków odsetki te wyniosły odpowiednio 46,4% i 60,7% w ocenie owłosienia płciowego i 49,4% i 75,0% w ocenie rozwoju narządów płciowych/piersi.

Zmianę kategorii rozwoju płciowego w skali Tannera na niższą stwierdzono u 8% pacjentów (rozwój owłosienia łonowego: 4,5% osób płci męskiej i 7,9% osób płci żeńskiej; rozwój narządów płcio-

wych/piersi: odpowiednio 5,3% i 1,6%). W podgrupie dzieci w wieku 6-12 lat odsetki te wyniosły odpowiednio 3,1% i 5,7% w ocenie owłosienia płciowego, a dla oceny rozwoju narządów płciowych/piersi: 4,3% i 0,0%. Natomiast wśród nastolatków, odpowiednio 7,1% i 10,7% w ocenie owłosienia płciowego i 7,2% i 3,6% w ocenie rozwoju narządów płciowych/piersi.

Wnioski

Większość uczestników pozostała na etapie wyjściowym w stadium Tannera lub przechodziła do wyższej kategorii (następował rozwój płciowy). Uzyskane wyniki nie dowodzą, że leczenie LDX ma klinicznie istotny wpływ na rozwój dojrzewania płciowego. Nie można również wykluczyć możliwości, że pozostanie na tym samym etapie rozwoju wg skali Tannera może stanowić opóźnienie w rozwoju dojrzewania płciowego u niektórych osób. Autorzy badania zwracają uwagę na fakt, że interpretacja uzyskanych wyników jest utrudniona ze względu na brak dostępnych dobrej jakości danych normatywnych, które mogłyby stanowić punkt odniesienia.

Szczegółowo dane dotyczące zmian w rozwoju płciowym pacjentów wg skali Tannera, w trakcie całego okresu badania do punktu LOTA przedstawia Tabela 48, a informacje o średnim wieku pacjentów w każdym ze stadiów oceny w skali Tannera w punkcie LOTA zaprezentowano w Tabeli 49.

Tabela 45. Odsetek chorych w poszczególnych kategoriach testu Z wartości masy ciała, wzrostu i BMI; badanie SPD489-404 (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja Coghill 2017.

Test Z, zakres	Masa ciała		Wzrost		BMI	
	Początek badania, n (%)	LOTA, n (%)	Początek badania, n (%)	LOTA, n (%)	Początek badania, n (%)	LOTA, n (%)
< -2	2 (0,6%)	7 (2,2%)	2 (0,6%)	3 (1,0%)	4 (1,3%)	14 (4,5%)
≥ -2 do < -1	14 (4,5%)	45 (14,4%)	24 (7,6%)	30 (10,0%)	22 (7,0%)	70 (22,4%)
≥ -1 do < 1	197 (62,7%)	210 (67,1%)	169 (53,8%)	180 (59,8%)	193 (61,5%)	189 (60,4%)
≥ 1 do ≤ 2	85 (27,1%)	43 (13,7%)	83 (26,4%)	66 (21,9%)	94 (29,9%)	39 (12,5%)
> 2	16 (5,1%)	8 (2,6%)	36 (11,5%)	22 (7,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)

LOTA ostatnia ocena w trakcie leczenia (z ang. *last on-treatment assessment*).

Tabela 46. Średnia wieku, wynik testu Z i zmiana od wartości wyjściowej w wynikach testu Z dla masy ciała, wzrostu i BMI, na każdej wizycie kontrolnej i w punkcie LOTA (populacja oceny bezpieczeństwa, N = 314).

Moment oceny	Średnia (SD) wieku [lata]	Średni wynik testu Z dla masy ciała		Średni wynik testu Z dla wzrostu		Średni wynik testu Z dla BMI	
		Obserwowana wartość (95% CI)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	Obserwowana wartość (95% CI)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	Obserwowana wartość (95% CI)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)
Początek badania	12,2 (2,92)	0,53 (0,42; 0,64)	–	0,61 (0,48; 0,73)	–	0,32 (0,21; 0,42)	–
Wizyta 1 (Tydzień 1)	12,3 (2,92)	0,45* (0,34; 0,56)	-0,08* (0,131)	–	–	0,21 (0,10; 0,32)	-0,11* (0,156)
Wizyta 2 (Tydzień 2)	12,3 (2,91)	0,40* (0,29; 0,51)	-0,12* (0,174)	–	–	0,16 (0,05; 0,28)	-0,15* (0,186)
Wizyta 3 (Tydzień 3)	12,3 (2,91)	0,37* (0,26; 0,48)	-0,15* (0,189)	–	–	0,12 (0,01; 0,24)	-0,19* (0,206)
Wizyta 4 (Tydzień 4)	12,4 (2,90)	0,33* (0,22; 0,45)	-0,18* (0,219)	–	–	0,08 (-0,03; 0,20)	-0,23* (0,251)
Wizyta 5 (Tydzień 12)	12,5 (2,90)	0,18 (0,06; 0,29)	-0,33* (0,348)	0,51* (0,38; 0,64)	-0,06 (0,365)	-0,13 (-0,25; -0,01)	-0,44* (0,451)
Wizyta 6 (Tydzień 24)	12,8 (2,91)	0,06 (-0,06; 0,19)	-0,44* (0,429)	0,44* (0,31; 0,58)	-0,10 (0,450)	-0,23 (-0,36; -0,11)	-0,56* (0,557)
Wizyta 7 (Tydzień 36)	13,0 (2,88)	0,01 (-0,11; 0,13)	-0,52* (0,439)	0,40* (0,26; 0,54)	-0,15* (0,448)	-0,29* (-0,41; -0,17)	-0,63* (0,531)
Wizyta 8 (Tydzień 48)	13,3 (2,88)	0,01 (-0,11; 0,13)	-0,53* (0,427)	0,38* (0,24; 0,51)	-0,18* (0,333)	-0,29* (-0,41; -0,17)	-0,64* (0,546)
Wizyta 9 (Tydzień 60)	13,5 (2,89)	-0,02 (-0,15; 0,11)	-0,56* (0,501)	0,35* (0,21; 0,49)	-0,22* (0,415)	-0,31* (-0,44; -0,17)	-0,65* (0,618)
Wizyta 10 (Tydzień 72)	13,7 (2,87)	-0,06 (-0,19; 0,08)	-0,58* (0,541)	0,33* (0,18; 0,47)	-0,24* (0,531)	-0,33* (-0,46; -0,19)	-0,66* (0,604)
Wizyta 11 (Tydzień 84)	13,9 (2,89)	-0,09 (-0,23; 0,05)	-0,60* (0,561)	0,29 (0,13; 0,44)	-0,26* (0,559)	-0,35* (-0,49; -0,20)	-0,67* (0,607)
Wizyta 12 (Tydzień 96)	14,2 (2,91)	-0,08 (-0,22; 0,07)	-0,60* (0,561)	0,24 (0,09; 0,38)	-0,30* (0,515)	-0,30* (-0,45; -0,15)	-0,65* (0,622)
Wizyta 13 (Tydzień 104)	14,3 (2,93)	-0,05 (-0,19; 0,10)	-0,58* (0,561)	0,29 (0,14; 0,43)	-0,30* (0,504)	-0,30* (-0,45; -0,15)	-0,63* (0,635)
LOTA	13,8 (3,02)	0,02 (-0,10; 0,13)	-0,51* (0,529)	0,37* (0,24; 0,50)	-0,24* (0,475)	-0,27* (-0,39; -0,16)	-0,59* (0,640)

* wynik istotny statystycznie vs wynik testu Z na początku badania, $p < 0,0001$ (nominalna wartość p nie skorygowana dla wielokrotnych pomiarów);
 LOTA – ostatnia ocena w trakcie leczenia (z ang. *last on-treatment assessment*).

Tabela poniżej prezentuje informacje o liczbie i odsetkach chorych, u których oceniano zmiany masy ciała, wzrostu i BMI w trakcie leczenia LDX. W tabeli dane przedstawione *kursywą* oznaczają pacjentów, którzy pozostali w tej samej kategorii percentyli, dane przedstawione **pogrubioną czcionką** oznaczają pacjentów, którzy znaleźli się w niższej kategorii, a dane przedstawione *pogrubioną kursywą* oznaczają pacjentów, którzy znaleźli się w wyższej kategorii. Jeśli przy obliczaniu BMI brakowało pomiaru wzrostu, brano ostatni dostępny wynik pomiaru wzrostu.

Tabela 47. Zmiany kategorii dla masy ciała, wzrostu i BMI, od początku badania do punktu LOTA (populacja oceny bezpieczeństwa, N = 314).

		LOTA				Ogółem, n (%)
		<5 percentyla, n (%)	≥5 do <95 percentyla, n (%)	≥95 percentyla, n (%)	brakujące dane, n (%)	
Masa ciała						
Początek badania	<5 percentyla	3 (1,0%)	1 (0,3%)	0	0	4 (1,3%)
	≥5 do <95 percentyla	13 (4,1%)	255 (81,2%)	4 (1,3%)	1 (0,3%)	273 (86,9%)
	≥95 percentyla	0	19 (6,1%)	18 (5,7%)	0	37 (11,8%)
	brakujące dane	0	0	0	0	0
	Ogółem (LOTA)	16 (5,1%)	275 (87,6%)	22 (7,0%)	1 (0,3%)	314 (100%)
Wzrost						
Początek badania	<5 percentyla	4 (1,3%)	2 (0,6%)	0	0	6 (1,9%)
	≥5 do <95 percentyla	3 (1,0%)	230 (73,2%)	8 (2,5%)	11 (3,5%)	252 (80,3%)
	≥95 percentyla	0	25 (8,0%)	29 (9,2%)	2 (0,6%)	56 (17,8%)
	brakujące dane	0	0	0	0	0
	Ogółem (LOTA)	7 (2,2%)	257 (81,8%)	37 (11,8%)	13 (4,1%)	314 (100%)
BMI						
Początek badania	<5 percentyla	5 (1,6%)	1 (0,3%)	0	0	6 (1,9%)
	≥5 do <95 percentyla	26 (8,3%)	267 (85,0%)	4 (1,3%)	1 (0,3%)	298 (94,9%)
	≥95 percentyla	0	7 (2,2%)	3 (1,0%)	0	10 (3,2%)
	brakujące dane	0	0	0	0	0
	Ogółem (LOTA)	31 (9,9%)	275 (87,6%)	7 (2,2%)	1 (0,3%)	314 (100%)

LOTA – ostatnia ocena w trakcie leczenia (z ang. *last on-treatment assessment*).

Tabela poniżej prezentuje informacje o liczbie i odsetkach chorych, u których oceniano zmiany w rozwoju płciowym (na podstawie oceny skali Tannera) w trakcie leczenia LDX. W tabeli dane przedstawione *kursywą* oznaczają pacjentów, którzy pozostali w tej samej kategorii skali Tannera na początku badania i w LOTA, dane przedstawione **pogrubioną czcionką** oznaczają pacjentów, którzy znaleźli się w wyższej kategorii, a dane przedstawione **pogrubioną kursywą** oznaczają pacjentów, którzy znaleźli się w niższej kategorii.

Tabela 48. Zmiany w rozwoju płciowym pacjentów wg skali Tannera, w trakcie całego okresu badania do punktu LOTA (populacja oceny bezpieczeństwa, N = 314).

Stadium rozwoju wg skali Tannera	LOTA					Ogółem	
	stadium 1	stadium 2	stadium 3	stadium 4	stadium 5		
Osoby płci męskiej, n=250							
Owłosienie łonowe							
Początek badania	stadium 1	35 (14,3%)	31 (12,7%)	15 (6,1%)	2 (0,8%)	0	83 (33,9%)
	stadium 2	2 (0,8%)	19 (7,8%)	14 (5,7%)	8 (3,3%)	2 (0,8%)	45 (18,4%)
	stadium 3	1 (0,4%)	4 (1,6%)	14 (5,7%)	22 (9,0%)	3 (1,2%)	44 (18,0%)
	stadium 4	0	0	1 (0,4%)	35 (14,3%)	23 (9,4%)	59 (24,1%)
	stadium 5	0	0	0	3 (1,2%)	11 (4,5%)	14 (5,7%)
	Ogółem (LOTA)	38 (15,5%)	54 (22,0%)	44 (18,0%)	70 (28,6%)	39 (15,9%)	245 (100%)
Rozwój narządów płciowych							
Początek badania	stadium 1	25 (10,2%)	30 (12,3%)	13 (5,3%)	2 (0,8%)	0	70 (28,7%)
	stadium 2	4 (1,6%)	29 (11,9%)	11 (4,5%)	10 (4,1%)	1 (0,4%)	55 (22,5%)
	stadium 3	2 (0,8%)	1 (0,4%)	19 (7,8%)	23 (9,4%)	2 (0,8%)	47 (19,3%)
	stadium 4	0	1 (0,4%)	1 (0,4%)	29 (11,9%)	22 (9,0%)	53 (21,7%)
	stadium 5	0	0	0	4 (1,6%)	15 (6,1%)	19 (7,8%)
	Ogółem (LOTA)	31 (12,7%)	61 (25,0%)	44 (18,0%)	68 (27,9%)	40 (16,4%)	244 (100%)
Osoby płci żeńskiej, n=64							
Owłosienie łonowe							
Początek badania	stadium 1	9 (14,3%)	4 (6,3%)	4 (6,3%)	2 (3,2%)	0	19 (30,2%)
	stadium 2	0	2 (3,2%)	3 (4,8%)	4 (6,3%)	1 (1,6%)	10 (15,9%)
	stadium 3	0	0	3 (4,8%)	6 (9,5%)	0	9 (14,3%)
	stadium 4	0	0	2 (3,2%)	9 (14,3%)	4 (6,3%)	15 (23,8%)
	stadium 5	0	0	0	3 (4,8%)	7 (11,1%)	10 (15,9%)
	Ogółem (LOTA)	9 (14,3%)	6 (9,5%)	12 (19,0%)	24 (38,1%)	12 (19,0%)	63 (100%)
Rozwój piersi							
Początek	stadium 1	10 (15,9%)	4 (6,3%)	3 (4,8%)	1 (1,6%)	0	18 (28,6%)

Stadium rozwoju wg skali Tannera	LOTA					Ogółem	
	stadium 1	stadium 2	stadium 3	stadium 4	stadium 5		
badania	stadium 2	0	2 (3,2%)	5 (7,9%)	4 (6,3%)	0	11 (17,5%)
	stadium 3	0	0	6 (9,5%)	3 (4,8%)	0	9 (14,3%)
	stadium 4	0	0	0	12 (19,0%)	5 (7,9%)	17 (27,0%)
	stadium 5	0	0	0	1 (1,6%)	7 (11,1%)	8 (12,7%)
	Ogółem (LOTA)	10 (15,9%)	6 (9,5%)	14 (22,2%)	21 (33,3%)	12 (19,0%)	63 (100%)

LOTA – ostatnia ocena w trakcie leczenia (z ang. *last on-treatment assessment*).

Tabela 49. Średni wiek pacjentów w każdym ze stadiów oceny w skali Tannera w punkcie LOTA (populacja oceny bezpieczeństwa, N = 314)†.

Ocena	Klasyfikacja Tannera	Mężczyźni (n = 250)		Kobiety (n = 64)			
		n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)		
Rozwój owłosienia łonowego	1	Okres przedpokwitaniowy		39	9,97 (1,614)	9	9,65 (0,947)
	2	Początkowe owłosienie płciowe		56	11,78 (1,672)	6	12,40 (3,110)
	3	Owłosienie płciowe		46	13,46 (1,918)	12	13,51 (1,961)
	4	Owłosienie przypominające kobiecy typ owłosienia płciowego		70	15,37 (1,775)	24	15,21 (2,152)
	5	Kształt dojrzałego owłosienia łonowego u kobiety		39	17,06 (1,872)	12	17,84 (2,795)
Rozwój genitaliów i piersi [^]	Rozwój piersi		Stadia rozwoju męskich narządów płciowych				
	1	Okres przedpokwitaniowy	Okres przedpokwitaniowy	32	10,17 (1,606)	10	9,65 (0,893)
	2	Podotoczkowy pączek piersi	Powiększenie jąder i moszny bez powiększenia prącia	63	11,46 (1,861)	6	11,64 (0,410)
	3	Uniesienie zarysu piersi i powiększenie się otoczki	Dalsze powiększenie jąder i moszny, powiększenie również prącia (najpierw na długość, potem w wymiarze poprzecznym)	45	13,40 (1,783)	14	13,95 (2,102)
	4	Otoczki tworzą dodatkowe uniesienie powyżej zarysu piersi	Powiększenie jąder, moszny i prącia wraz z żołądkiem	69	15,32 (1,771)	21	15,26 (2,018)
5	Piersi o wyglądzie dojrzałym, otoczki brodawek nie tworzą już uniesienia ponad konturem piersi	Dojrzałe owłosienie płciowe	40	17,16 (1,812)	12	18,37 (2,329)	

† jeden chłopiec i jedna dziewczynka nie ukończyli całej oceny w punkcie LOTA;

[^] rozwój genitaliów u osób płci męskiej i piersi u osób płci żeńskiej;

LOTA – ostatnia ocena w trakcie leczenia (z ang. *last on-treatment assessment*).

6.6.6 Ocena psychiatryczna

W badaniu SPD489-404 ocenę psychiatryczną pacjentów wykonywano na podstawie zmian wyników skal BPRS-C (*Brief Psychiatric Rating Scale for Children*) i C-SSRS (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*) oraz częstości ciężkich (*serious*) TEAEs taki jak myśli i próby samobójcze. Skala BPRS-C to 21-punktowa skala wypełniana przez badaczy, służąca do oceny zaburzeń zachowania (*behavior disorders*), depresji (*depression*), zaburzeń myślenia (*thinking disturbance*), pobudzenia psychomotorycznego (*psychomotor excitation*), spowolnienia psychoruchowego (*withdrawal retardation*), niepokoju (*anxiety*) i zaburzeń organicznych (*organicity*), za pomocą 7-punktowej skali Likerta (od 0 pkt – nieobecny, do 6 pkt – bardzo ciężki). Natomiast ocenę w skali C-SSRS stanowi częściowo ustrukturyzowany wywiad rejestrujący występowanie (*occurrence*), ciężkość (*severity*) i częstość (*frequency*) myśli i zachowań samobójczych.

W trakcie leczenia LDX zaobserwowano zmniejszenie średnich wyników BPRS-C (oznaczające poprawę) od wartości początkowej (19,1, SD: 11,14) do 4 tygodnia (8,4, SD: 7,52), a w dalszym czasie wynik pozostał stabilny do zakończenia badania (w 104 tygodniu: 7,1, SD: 7,12; w momencie LOTA: 10,3, SD: 9,64). Za punkty szczególnego znaczenia w skali BPRS-C uznano punkt 6 (myśli samobójcze – myśli, groźby lub próby samobójcze) i punkt 9 (halucynacje – wizualne, słuchowe lub inne tego typu doświadczenia i percepcje). U dwóch uczestników zgłoszono umiarkowanie ciężkie (*moderately severe*) odpowiedzi na punkt 6, przy czym żaden z tych chorych nie zgłosił TEAEs w postaci myśli samobójczych. Trzeci pacjent udzielił odpowiedzi w punkcie 6 jako skrajnie ciężkie (*extremely severe*), u pacjenta stwierdzono próbę samobójczą zgłoszoną jako ciężkie (*serious*), poważne (*severe*) TEAE. W punkcie 9 skali BPRS-C nie zgłoszono reakcji o umiarkowanie ciężkim, ciężkim lub skrajnie ciężkim charakterze.

Na podstawie wyników skali C-SSRS myśli samobójcze odnotowano u 7 pacjentów w jakimkolwiek punkcie czasowym (u dwóch pacjentów na 4 wizycie, u dwóch na 5 wizycie, u dwóch na 7 wizycie i u jednego w dniu 61 stanowiącym moment przedwczesnego zakończenia badania; u dwóch z nich raportowania zachowania samobójcze jako TEAEs). U jednego pacjenta stwierdzono zachowania samobójcze w czasie wizyty stanowiącej przedwczesne zakończenie badania – u tego pacjenta nie odnotowano pozytywnych odpowiedzi w skali C-SSRS, zgłoszono u niego faktyczną próbę samobójczą, która została przerwana, oraz obecność zachowań samobójczych; był to ten sam pacjent, który zgłosił próbę samobójczą jako ciężkie (*serious*), poważne (*severe*) TEAE. U drugiego pacjenta, który zgłosił myśli samobójcze jako TEAE, zgłoszona próba samobójcza uznana była za błędną (pacjent spowodował po-

wierzchowne zadrapanie, o którym wiedział, że nie jest niebezpieczne). Jeden pacjent zgłosił w skali C-SSRS zranienie niesamobójcze.

Ogółem w każdej z ocen (zgłaszane TEAEs, skale BPRS-C i C-SSRS) dziewięciu pacjentów zgłosiło myśli i/lub zachowania samobójcze w jednym lub więcej pomiarach. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 50. Wyniki skali C-SSRS – odsetek chorych z odpowiedziami „tak” na obecność myśli lub zachowań samobójczych po rozpoczęciu leczenia (populacja oceny bezpieczeństwa); badanie SPD489-404 (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja Coghill 2017.

Myśli i zachowania samobójcze - kategorie zachowań	n (%) ^a	Dzień wystąpienia i czas trwania myśli i zachowań samobójczych			
Myśli samobójcze	7 (2,2%)	Myśli samobójcze	Pacjent	Dzień	Czas trwania^f
Życzenie bycia martwym	7 (2,2%)		1	27	sekundy lub minuty
Niespecyficzne myśli samobójcze	3 (1,0%)		2	28	sekundy lub minuty
Aktywne myśli samobójcze dowolną metodą	1 (0,3%)		3 d	77 (ET)	nie podano
Aktywne myśli samobójcze z pewnym zamiarem działania	0 (0,0%)		4 e	90	4-8 godzin
Aktywne myśli samobójcze z określonym planem i intencją	1 (0,3%)		4 e	93 (ET)	4-8 godzin
			5	91	sekundy lub minuty
			6	247	sekundy lub minuty
			7 b	249	sekundy lub minuty
Zachowania samobójcze	2 (0,6%) ^b				
Faktyczna próba samobójcza	2 (0,6%) ^b	Zachowania samobójcze	Pacjent	Dzień	Faktyczna próba samobójcza
Przerwana próba	1 (0,3%)				
Nieudana próba	0 (0,0%)		3 d	77 (ET)	Tak (przerwana)
Akty przygotowawcze lub zachowanie	0 (0,0%)		3 d	77 (ET)	Tak
			7 b	249	Tak
Obecne zachowania samobójcze	1 (0,3%)	Nie-samobójcze zranienie się	Pacjent	Dzień	Faktyczna próba samobójcza
Pełnienie samobójstwa	1 (0,3%) ^c				
Nie-samobójcze zranienie się	1 (0,3%)		8	87 (ET)	Nie

a pacjenci odpowiadali na każdej z wizyt kontrolnych i udzielali odpowiedzi w stosunku do poprzedniej wizyty;

b próba samobójcza była u jednego pacjenta zgłoszona błędnie (pacjent zrobił sobie powierzchowne zadrapanie ołówkiem, o którym wiedział, że nie jest niebezpieczne); u pacjenta wystąpiły ciężkie (*serious*) TEAEs w postaci łagodnych myśli samobójczych trwających 31 dni (uznane za niezwiązane z LDX), a następnie w ocenie w skali C-SSRS zgłosił chęć bycia martwym;

c wypełnienie samobójstwa było błędnie zgłoszone u jednego pacjenta – w badaniu nie wystąpiły żadne zgony;

d u jednego pacjenta wystąpiło ciężkie (*serious*), poważne (*severe*) zdarzenie próby samobójczej; nie podano żadnych leków, a zdarzenie ustąpiło tego samego dnia;

e jeden pacjent zgłaszał chęć bycia martwym na dwóch oddzielnych wizytach;

f czas trwania myśli samobójczych oceniano w skali od 1 do 5: 1 – ulotne (kilka sekund lub minut), 2 – mniej niż 1 godzina, „przez jakiś czas”, 3 – 1 do 4 godzin, „dużo czasu”, 4 – 4 do 8 godzin, „większość czasu”, 5 – więcej niż 8 godzin, „trwale lub ciągle”;

ET przedwczesne zakończenie badania (z ang. *early termination*).

6.6.7 Ocena funkcji poznawczych

Ocenę funkcji poznawczych wykonywano za pomocą testu CANTAB (*the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) – jej wyniki zaprezentowano w publikacji Coghill 2018. Funkcje poznawcze oceniano za pomocą wcześniej określonych czterech zadań, uznanych za kluczowe domeny poznawcze zaangażowane w patofizjologię i leczenie ADHD: opóźnione dopasowanie do próbki (DMS, z ang. *Delayed Matching to Sample*), przestrzenna pamięć robocza (SWM, z ang. *Spatial Working Memory*), zatrzymanie sygnału zadania (SST, z ang. *Stop Signal Task*) i czas reakcji (RTI, z ang. *Reaction Time*), dla

którego wykazano że jest wrażliwy na potencjalne szkodliwe efekty. Kluczowe i dodatkowe zmienne zostały wcześniej określone dla każdego zadania CANTAB. Ocenę funkcji poznawczych wykonywano na początku badania (tydzień 0) i następnie po rozpoczęciu leczenia, w tygodniach 4, 24, 48, 72 i 104 i/lub w momencie przedwczesnego zakończenia badania (ET, z ang. *Early Termination*). Zadania komputerowe wykonywano za pomocą ekranu dotykowego. Analiza testów CANTAB wykonywana była w populacji oceny bezpieczeństwa (N = 314).

Kluczowymi ocenianymi zmiennymi były: procent poprawnych zadań, mediana czasu reakcji dla prawidłowych zadań dla DMS, całkowite błędy między wyszukiwaniami dla SWM, czas reakcji dla SST, prosta mediana czasu reakcji i mediana czasu reakcji dla RTI w 5-dołkowym teście. Dla każdej zmiany obliczano średnią procentową zmianę w stosunku do wartości początkowej. W ocenie CANTAB nie testowano żadnej hipotezy badawczej. Biorąc pod uwagę brak grupy kontrolnej, próg istotności statystycznej oszacowano na podstawie wcześniejszych wyników badań z użyciem testu CANTAB – przyjęto 5% próg istotności klinicznej w kluczowych zmiennych CANTAB.

Tabela 51. Zadania testu CANTAB (*the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) wykorzystane do oceny funkcji poznawczych w badaniu SPD489-404 (Coghill 2018).

Zadanie CANTAB	Domena poznania	Opis	Kluczowe zmienne	Zmienne dodatkowe
Opóźnione dopasowanie do próbki (DMS, z ang. <i>Delayed Matching to Sample</i>)	Pamięć rozpoznawcza i pamięć krótkotrwała	Uczestnik dostaje złożony wzór wizualny i musi następnie wybrać pasujący wzór z czterech podobnych wzorów pokazanych jednocześnie lub z opóźnieniem 0, 4 lub 12 sekund po tym jak próbka zostanie odkryta, a wybory zostaną ujawnione	procent poprawnych zadań (<i>percent correct</i>) ^a , mediana czasu reakcji w przypadku prawidłowych zadań (<i>median reaction time on correct trials</i>) ^b	procent poprawnych zadań w próbach równoczesnych, próbach z opóźnieniem 0s, 4s, 12s wszystkich próbach, z wykluczeniem prób równoczesnych, oraz mediana czasu reakcji w przypadku prawidłowych zadań dla wszystkich wyżej wymienionych
Przestrzenna pamięć robocza (SWM, z ang. <i>Spatial Working Memory</i>)	Zdolność zapamiętywania i manipulacja wzrokowo-przestrzenna informacji, a także niektóre aspekty funkcji wykonawczych	Uczestnikowi pokazywane jest kilka kwadratowych „pól” i w każdym z nich musi znaleźć niebieski znak; liczba pól wzrasta od czterech do ośmiu; kolor i położenie pól zmienia się z próby na próbę	całkowity błąd między wyszukiwaniami (<i>total between search errors</i>) ^c	błędy pomiędzy wyszukiwaniami w próbach z czterema, sześcioma i ośmioma znakami
Zatrzymanie sygnału zadania (SST, z ang. <i>Stop Signal Task</i>)	Hamowanie reakcji i szybkość przetwarzania danych	Uczestnik musi odpowiedzieć na strzałkę wskazującą w jednym z dwóch kierunków, naciskając odpowiedni przycisk, ale musi powstrzymać reakcję, jeśli usłyszy dźwięk	czas reakcji zatrzymania zadania po sygnale ^d	SD czasu reakcji w zadaniach wyboru („go” trials)

Zadanie CANTAB	Domena poznania	Opis	Kluczowe zmienne	Zmienne dodatkowe
Czas reakcji (RTI, z ang. <i>Reaction Time</i>)	Szybkość reakcji motorycznej i umysłowej oraz niektóre aspekty impulsywności	Uczestnik musi odpowiedzieć na jeden z wielu sposobów na pojawienie się żółtej kropki, w jednym miejscu lub w jednym z pięciu możliwych miejsc; uczestnik jest zachęcany do szybszego przebiegu każdej serii prób	prosta mediana czasu reakcji ^e , mediana czasu reakcji w 5-dołkowym teście ^e	SD prostej mediany czasu reakcji, SD mediany czasu reakcji w 5-dołkowym teście, błędy przedwczesnych odpowiedzi w teście 5-dołkowym

- a proporcja ocenianych zadań (%) na które oceniani pacjenci udzielili poprawnej odpowiedzi w 1 podejściu, dla wszystkich zadań (kluczowa ocena) lub dla każdego z 4 typów zadań (dodatkowa ocena). Wyższe wartości oznaczają lepsze funkcjonowanie poznawcze;
- b mediana czasu reakcji w danym zadaniu, w których badana osoba udzieliła poprawnej odpowiedzi, dla wszystkich zadań (kluczowa ocena) lub dla każdego z 4 typów zadań (dodatkowa ocena). Niższe wartości wskazywały na lepsze funkcjonowanie poznawcze;
- c liczba pomyłek (badana osoba wraca do już wypełnionego pola), dla wszystkich zadań (kluczowa ocena) lub dla każdego z 4 typów zadań (dodatkowa ocena). Niższe wartości wskazywały na lepsze funkcjonowanie poznawcze;
- d czas reakcji pomiędzy sygnałami „start” oraz „stop”, w jakim badane osoby powstrzymały swoje reakcje w 50% testów, wraz z jego odchyleniem standardowym (zmienna oceniana dodatkowo). Niższe wartości oznaczały lepsze funkcjonowanie poznawcze;
- e czas reakcji pomiędzy sygnałem do rozpoczęcia zadania, a jego poprawnym ukończeniem (główna ocena) wraz z jego odchyleniem standardowym (dodatkowa zmienna), oraz liczba zadań w których badane osoby pospieszyły się z udzieleniem odpowiedzi (dodatkowa zmienna). Niższe wartości oznaczały lepsze funkcjonowanie poznawcze;

- **Opóźnione dopasowanie do próbki (DMS, z ang. *Delayed Matching to Sample*)**

Nie zaobserwowano potencjalnie klinicznie istotnego pogorszenia w kluczowych zmiennych dla zadań DMS: procencie poprawnych zadań i medianie czasu reakcji w przypadku prawidłowych zadań (np. zmniejszenie procentu poprawnych zadań lub zwiększenie czasu reakcji). Średnia wartość procentowa była zbliżona do wartości początkowej przez cały okres badania i w podczas ostatniej oceny w trakcie leczenia (LOTA). Średni procent poprawnych zadań we wszystkich badaniach z opóźnieniem, a także w równoczesnych próbach i próbach z opóźnieniem 0 i 12 sekund pozostawały w trakcie całego okresu obserwacji i w LOTA na zbliżonym poziomie do wartości wyjściowych. W próbach z 4-sekundowym opóźnieniem średni procent prawidłowych zadań w LOTA był poniżej wartości podstawowej.

W ocenie mediany czasu reakcji w przypadku prawidłowych zadań poprawę, definiowaną jako potencjalnie klinicznie istotną, obserwowano po 6 miesiącach leczenia. Poprawa utrzymywała się przez cały okres badania. Poprawa w medianie czasu reakcji była bardziej widoczna w próbach równoczesnych i próbach z opóźnieniem 4 lub 12 sekund.

Szczegółowe wyniki oceny zadań DMS zawiera Tabela 52.

- **Przestrzenna pamięć robocza (SWM, z ang. *Spatial Working Memory*)**

Nie zaobserwowano potencjalnie klinicznie istotnego pogorszenia (wzrost wyniku) w kluczowej zmiennej całkowitego błędu między wyszukiwaniami. Po 6 miesiącach leczenia zaobserwowano, że poprawa

całkowitego błędu między wyszukiwaniami przekroczyła próg istotności klinicznej – średnia redukcja wyniku w stosunku do wartości początkowej wyniosła -22,8%. Poprawa utrzymywała się przez cały okres badania, uzyskując wartość -32,36% w punkcie LOTA. W przypadku dodatkowych zmiennych, błędy pomiędzy wyszukiwaniami dla prób z sześcioma lub ośmioma znakami, średnie zmiany od wartości wyjściowej wskazywały na poprawę w tygodniach 4 do 104 i punkcie LOTA.

Szczegółowe wyniki oceny zadań SWM zawiera Tabela 53.

- **Zatrzymanie sygnału zadania (SST, z ang. *Stop Signal Task*)**

Nie zaobserwowano potencjalnie klinicznie znaczącego pogorszenia (wzrost czasu reakcji) w kluczowej zmiennej – czas reakcji zatrzymania zadania po sygnale. Zaobserwowano potencjalnie klinicznie istotną poprawę czasu reakcji zatrzymania zadania po sygnale – redukcja o 18,9% po 6 miesiącach i o 25,7% w punkcie LOTA (w stosunku do wartości początkowej). Ocena zmiennej dodatkowej, SD czasu reakcji w zadaniach wyboru („go” trials), wskazywała na poprawę w całym okresie badania.

Szczegółowe wyniki oceny zadań SWM zawiera Tabela 54.

- **Czas reakcji (RTI, z ang. *Reaction Time*)**

Nie zaobserwowano potencjalnie klinicznie znaczącego pogorszenia (wzrost czasu reakcji) w kluczowej zmiennej – prostej medianie czasu reakcji i medianie czasu reakcji w 5-dółkowym teście. Wyniki w obydwu kluczowych zmiennych były zbliżone do wartości początkowych przez cały okres badania oraz w punkcie LOTA. Dla dodatkowej zmiennej, błędy przedwczesnych odpowiedzi, obserwowano niewielkie zmniejszenie wyników w tygodniach 4-104, co wskazuje na poprawę. Wszystkie inne wyniki zmiennych dodatkowych były zbliżone do wartości początkowych w całym okresie badania.

Szczegółowe wyniki oceny zadań SWM zawiera Tabela 55.

Wnioski

Dwuletnie badanie SPD489-404 (Coghill 2018) dostarcza dowodów na to, że leczenie LDX nie jest związane z zaburzeniami poznawczymi u dzieci i młodzieży chorych na ADHD. W każdym z czterech predefiniowanych zadań testu CANTAB dla kluczowych zmiennych oraz zmiennych dodatkowych testów nie zaobserwowano potencjalnie klinicznie znaczącego pogorszenia, a obserwowano poprawę w poszczególnych zadaniach, często potencjalnie klinicznie istotną. Autorzy badania sugerują, że potencjalna

długoterminowa poprawa funkcji poznawczych warta jest dalszych badań klinicznych w dobrze kontrolowanych warunkach.

Tabela 52. Opóźnione dopasowanie do próbki (DMS); średnia i średnia zmiana od wartości wyjściowej – procent poprawnych zadań i mediana czasu reakcji w przypadku prawidłowych zadań[^].

Moment oceny	Wszystkie próby		Równoczesne próby		Próby z opóźnieniem 0 s		Próby z opóźnieniem 4 s		Próby z opóźnieniem 12 s		Wszystkie próby, z wykluczeniem prób równoczesnych	
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)
DMS procent poprawnych zadań (per cent correct) – obserwowane wartości [%]												
Początek badania	302	81,50 (12,897)	307	96,01 (10,520)	309	75,80 (22,420)	307	81,24 (19,448)	305	73,34 (23,695)	303	76,65 (15,645)
Tydzień 4	288	84,67 (12,051)	295	95,17 (11,110)	293	85,38 (16,964)	293	78,35 (21,867)	292	79,93 (21,347)	289	81,12 (14,728)
Tydzień 24	246	82,39 (11,983)	250	94,20 (13,083)	249	84,80 (18,812)	250	77,91 (21,946)	247	72,71 (21,620)	246	78,43 (14,792)
Tydzień 48	239	83,76 (11,001)	239	96,57 (9,346)	239	81,06 (18,526)	239	82,65 (19,715)	239	74,76 (21,848)	239	79,49 (14,017)
Tydzień 72	201	83,76 (11,670)	201	95,72 (9,980)	201	84,28 (18,210)	201	76,12 (21,607)	201	78,91 (21,090)	201	79,76 (14,473)
Tydzień 104	183	79,64 (12,326)	183	95,30 (10,782)	183	78,25 (21,205)	183	70,38 (22,565)	183	74,64 (22,672)	183	74,42 (15,508)
LOTA	305	80,63 (12,446)	305	94,34 (12,149)	305	79,61 (20,205)	305	73,53 (22,099)	305	75,03 (22,173)	305	76,05 (15,224)
DMS procent poprawnych zadań (per cent correct) – zmiana od wartości wyjściowej [p.p.]												
Tydzień 4	278	3,25 (13,397)	288	-1,13 (12,987)	288	9,51 (23,400)	286	-2,88 (26,068)	283	6,61 (28,473)	280	4,68 (16,863)
Tydzień 24	235	1,35 (12,944)	244	-2,04 (16,653)	244	9,93 (23,956)	243	-3,09 (24,841)	239	0,52 (29,457)	236	2,57 (15,838)
Tydzień 48	229	2,23 (13,430)	234	0,56 (13,464)	235	5,13 (25,693)	233	0,79 (25,976)	232	1,69 (29,165)	230	2,92 (17,017)
Tydzień 72	190	2,66 (13,910)	195	-0,04 (13,643)	196	8,72 (24,827)	194	-5,88 (25,770)	193	7,54 (30,758)	191	3,65 (17,309)
Tydzień 104	174	-1,34 (16,067)	179	-0,68 (15,088)	180	2,91 (27,726)	178	-10,84 (28,823)	177	3,21 (31,994)	175	-1,47 (20,102)
LOTA	293	-1,08 (15,006)	298	-1,92 (15,602)	300	3,41 (26,346)	298	-7,36 (28,175)	296	1,56 (30,231)	294	-0,74 (18,518)
DMS mediana czasu reakcji w przypadku prawidłowych zadań (median reaction time on correct trials) – obserwowane wartości [ms]												
Początek badania	302	3398,82 (981,004)	307	3447,40 (1189,546)	307	3157,17 (1584,033)	306	3610,79 (1379,685)	300	3949,99 (1435,100)	–	–
Tydzień 4	288	3254,46 (1182,433)	295	3238,99 (1327,954)	293	2877,28 (1214,407)	292	3612,25 (1572,131)	292	3935,27 (2959,580)	–	–
Tydzień 24	246	3151,60 (1142,622)	250	3130,01 (1220,038)	249	2857,61 (1996,685)	250	3637,82 (1765,418)	247	3952,22 (1842,445)	–	–
Tydzień 48	239	3119,16 (973,995)	239	2915,44 (1035,714)	239	2852,93 (1302,150)	239	3572,32 (1467,737)	238	3873,45 (1677,918)	–	–

Moment oceny	Wszystkie próby		Równoczesne próby		Próby z opóźnieniem 0 s		Próby z opóźnieniem 4 s		Próby z opóźnieniem 12 s		Wszystkie próby, z wykluczeniem prób równoczesnych	
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)
Tydzień 72	201	2963,90 (1000,361)	201	2967,85 (1209,423)	201	2645,88 (1197,387)	200	3209,63 (1498,358)	201	3629,38 (1683,292)	–	–
Tydzień 104	183	3177,86 (983,170)	183	3108,83 (1064,205)	182	2770,36 (1434,258)	180	3720,35 (1412,381)	182	3851,88 (1587,343)	–	–
LOTA	305	3165,95 (1161,052)	305	3085,84 (1215,480)	305	2752,47 (1364,686)	304	3699,53 (1531,701)	305	3978,78 (2883,449)	–	–
DMS mediana czasu reakcji w przypadku prawidłowych zadań (median reaction time on correct trials) – zmiana od wartości wyjściowej [ms]												
Tydzień 4	278	-143,55 (1158,613)	288	-205,51 (1384,521)	287	-275,44 (1665,219)	284	0,10 (1808,098)	278	-57,45 (2979,560)	–	–
Tydzień 24	235	-225,12 (1136,021)	244	-331,03 (1376,298)	243	-199,94 (2290,243)	242	-8,35 (1964,415)	235	14,07 (1945,962)	–	–
Tydzień 48	229	-237,00 (1000,997)	234	-512,06 (1262,434)	234	-225,97 (1517,998)	232	6,60 (1719,996)	227	-28,04 (1829,664)	–	–
Tydzień 72	190	-428,07 (1034,422)	195	-532,32 (1400,401)	195	-552,47 (1498,642)	192	-409,23 (1754,899)	189	-314,89 (1893,203)	–	–
Tydzień 104	174	-277,64 (1092,835)	179	-466,49 (1335,775)	178	-494,93 (1843,917)	174	64,43 (1679,346)	172	-163,69 (1864,187)	–	–
LOTA	293	-222,32 (1204,306)	298	-367,17 (1349,497)	299	-409,49 (1861,723)	296	101,02 (1771,792)	291	-5,37 (2958,896)	–	–

[^] Kluczowe zmienne zostały oparte na wszystkich próbach, a indywidualne opóźnienia były dodatkowymi zmiennymi; DMS – opóźnione dopasowanie do próbki (z ang. *Delayed Matching to Sample*); LOTA – ostatnia obserwacja w trakcie leczenia (z ang. *Last On-Treatment Assessment*).

Tabela 53. Przestrzenna pamięć robocza (SWM); średnia i średnia zmiana od wartości wyjściowej – całkowity błąd między wyszukiwaniami (total between search errors) [kluczowa zmienna] i błędy pomiędzy wyszukiwaniami (between search errors) [zmienna dodatkowa].

Moment oceny	Wszystkie próby		Próby z czterema znakami		Próby z sześcioma znakami		Próby z ośmioma znakami	
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)
SWM; błędy pomiędzy wyszukiwaniami (between search errors)[^] – obserwowane wartości								
Początek badania	305	40,8 (20,06)	305	1,8 (2,67)	305	11,8 (7,94)	305	27,2 (12,42)
Tydzień 4	293	34,2 (19,59)	293	1,0 (1,75)	293	9,2 (7,57)	293	24,0 (12,59)
Tydzień 24	251	32,2 (19,13)	251	0,9 (1,72)	251	9,0 (7,23)	251	22,3 (12,29)
Tydzień 48	239	28,1 (17,58)	239	0,6 (1,24)	239	7,1 (6,88)	239	20,3 (11,78)
Tydzień 72	202	26,7 (17,25)	202	0,6 (1,16)	202	6,8 (6,40)	202	19,4 (11,99)
Tydzień 104	183	26,0 (17,78)	183	0,7 (1,52)	183	6,5 (6,37)	183	18,8 (12,08)
LOTA	304	27,4 (17,95)	304	0,7 (1,55)	304	6,9 (6,57)	304	19,7 (11,98)
SWM; błędy pomiędzy wyszukiwaniami (between search errors)[^] – zmiana od wartości wyjściowej								
Tydzień 4	285	-6,4 (14,50)	285	-0,8 (2,16)	285	-2,5 (6,71)	285	-3,1 (11,01)

Moment oceny	Wszystkie próby		Próby z czterema znakami		Próby z sześcioma znakami		Próby z ośmioma znakami	
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)
Tydzień 24	243	-9,3 (15,26)	243	-1,0 (2,58)	243	-3,0 (6,77)	243	-5,3 (11,15)
Tydzień 48	232	-12,6 (15,32)	232	-1,2 (2,54)	232	-4,7 (7,11)	232	-6,7 (11,46)
Tydzień 72	195	-14,3 (16,37)	195	-1,3 (2,64)	195	-5,2 (7,06)	195	-7,8 (12,09)
Tydzień 104	178	-16,4 (15,25)	178	-1,2 (2,68)	178	-5,9 (6,84)	178	-9,3 (11,10)
LOTA	296	-13,3 (15,64)	296	-1,1 (2,59)	296	-4,7 (7,18)	296	-7,5 (11,17)

[^] całkowity błąd między wyszukiwaniami (*total between search errors*) dla kolumny "wszystkie próby";

SWM – przestrzenna pamięć robocza (z ang. *Spatial Working Memory*);

LOTA – ostatnia obserwacja w trakcie leczenia (z ang. *Last On-Treatment Assessment*).

Tabela 54. Zatrzymanie sygnału zadania (SST); średnia i średnia zmiana od wartości wyjściowej – czas reakcji zatrzymania zadania po sygnale [kluczowa zmienna] i SD czasu reakcji w zadaniach wyboru [zmienna dodatkowa].

Moment oceny	SST; czas reakcji zatrzymania zadania po sygnale [ms]		SST; SD czasu reakcji w zadaniach wyboru („go” trials)	
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)
Obserwowane wartości				
Początek badania	283	259,28 (99,195)	294	426,152 (637,1510)
Tydzień 4	274	217,03 (95,978)	286	265,590 (342,0955)
Tydzień 24	241	206,81 (94,426)	245	242,563 (242,8292)
Tydzień 48	235	191,99 (83,942)	235	199,394 (168,6003)
Tydzień 72	199	184,94 (97,829)	199	230,417 (345,6595)
Tydzień 104	182	178,09 (80,539)	182	214,912 (220,4061)
LOTA	302	192,54 (92,912)	303	274,605 (420,4270)
Zmiana od wartości wyjściowej				
Tydzień 4	258	-38,68 (92,116)	274	-157,020 (575,9700)
Tydzień 24	222	-49,04 (103,419)	234	-190,806 (586,6337)
Tydzień 48	214	-61,76 (96,451)	223	-200,372 (596,6187)
Tydzień 72	180	-69,83 (104,167)	188	-160,123 (535,3352)
Tydzień 104	170	-77,17 (101,317)	175	-179,497 (480,4692)
LOTA	276	-66,51 (101,895)	286	-168,503 (590,0103)

SST – zatrzymanie sygnału zadania (z ang. *Stop Signal Task*);

LOTA – ostatnia obserwacja w trakcie leczenia (z ang. *Last On-Treatment Assessment*).

Tabela 55. Czas reakcji (RTI); średnia i średnia zmiana od wartości wyjściowej – prosta mediana czasu reakcji i mediana czasu reakcji w 5-dołkowym teście [kluczowe zmienne] i SD czasu reakcji i błędy przedwczesnych odpowiedzi [zmienne dodatkowe].

Moment oceny	RTI; mediana czasu reakcji [ms]		RTI; SD czasu reakcji		RTI; błędy przedwczesnych odpowiedzi	
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)

Moment oceny	RTI; mediana czasu reakcji [ms]		RTI; SD czasu reakcji		RTI; błędy przedwczesnych odpowiedzi	
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)
Prosta mediana czasu reakcji – obserwowane wartości						
Początek badania	297	333,49 (96,911)	297	125,171 (173,9256)	297	0,8 (1,13)
Tydzień 4	281	326,39 (77,211)	281	91,893 (109,2111)	281	0,4 (0,70)
Tydzień 24	249	326,16 (64,868)	248	90,132 (107,8897)	249	0,4 (0,73)
Tydzień 48	238	316,94 (63,934)	238	91,686 (120,7604)	238	0,3 (0,58)
Tydzień 72	200	321,06 (81,116)	200	76,978 (77,0623)	200	0,3 (0,57)
Tydzień 104	182	314,76 (59,052)	182	75,084 (106,3733)	182	0,2 (0,53)
LOTA	305	321,88 (75,284)	305	84,454 (109,3374)	305	0,3 (0,63)
Prosta mediana czasu reakcji – zmiana od wartości wyjściowej						
Tydzień 4	268	-5,30 (67,603)	268	-31,533 (187,6170)	268	-0,4 (1,11)
Tydzień 24	239	-5,09 (75,727)	239	-37,329 (201,1885)	239	-0,4 (1,17)
Tydzień 48	226	-12,28 (75,315)	226	-34,117 (207,6829)	226	-0,4 (1,11)
Tydzień 72	190	-6,93 (78,552)	190	-45,379 (158,0227)	190	-0,4 (1,04)
Tydzień 104	176	-14,32 (78,638)	176	-46,522 (196,7984)	176	-0,5 (1,11)
LOTA	288	-8,83 (82,171)	288	-39,559 (190,6286)	288	-0,5 (1,14)
Mediana czasu reakcji w 5-dołkowym teście – obserwowane wartości						
Początek badania	299	358,98 (82,171)	299	119,206 (161,4633)	299	0,3 (0,77)
Tydzień 4	282	349,02 (70,364)	282	91,767 (119,0216)	282	0,1 (0,42)
Tydzień 24	250	356,31 (76,141)	250	86,619 (91,7752)	250	0,1 (0,38)
Tydzień 48	238	342,87 (65,501)	238	85,524 (116,0380)	238	0,2 (0,49)
Tydzień 72	200	346,50 (70,412)	200	77,706 (86,1139)	200	0,1 (0,36)
Tydzień 104	182	338,34 (58,362)	182	78,215 (103,0559)	182	0,1 (0,31)
LOTA	304	346,10 (73,275)	304	88,629 (115,1087)	304	0,1 (0,62)
Mediana czasu reakcji w 5-dołkowym teście – zmiana od wartości wyjściowej						
Tydzień 4	271	-7,48 (67,522)	271	-27,338 (172,5778)	271	-0,2 (0,83)
Tydzień 24	240	-1,49 (69,214)	240	-36,225 (174,8410)	240	-0,2 (0,74)
Tydzień 48	227	-9,41 (63,779)	227	-31,112 (189,7443)	227	-0,1 (0,74)
Tydzień 72	192	-7,86 (62,211)	192	-36,603 (147,3872)	192	-0,2 (0,74)
Tydzień 104	177	-17,86 (65,785)	177	-37,875 (180,0062)	177	-0,2 (0,66)
LOTA	289	-11,15 (73,583)	289	-34,474 (182,2738)	289	-0,2 (0,95)

RTI – czas reakcji (z ang. *Reaction Time*);

LOTA – ostatnia obserwacja w trakcie leczenia (z ang. *Last On-Treatment Assessment*).

7 Analizy *post-hoc* – ocena w podgrupach chorych po niepowodzeniu MPH

7.1 Opis metodyki włączonych badań

W poszerzonej ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa LDX uwzględniono trzy analizy *post-hoc* – *Jain 2011*, *Jain 2013* oraz *Coghill 2014*, które prezentowały wyniki w podgrupie chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia MPH w badaniach RCT (*Biederman 2007*, *Wigal 2009*, *SPD489-325*) oraz prospektywnym badaniu jednoramiennym (*Findling 2009*). Populacja ogólna tych badań nie spełniała przyjętych kryteriów w niniejszej analizie – obejmowała zarówno chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie, jak również pacjentów wcześniej nieleczonych. Ponadto, w próbie *SPD489-325* wykluczono chorych nie odpowiadających na leczenie jedną z postaci MPH (OROS-MPH), a więc chorych stanowiących docelową populację niniejszej analizie. Dodatkowo, w badaniach tych nie porównano LDX z ATX, komparatorem uwzględnianym w niniejszej analizie. Z uwagi na powyższe postanowiono opisać jedynie dostępne wyniki dla podgrup chorych wcześniej leczonych, celem poszerzenia wniosków wynikających z badania *SPD489-317*, gdzie oceniano porównanie LDX z ATX w populacji chorych po niepowodzeniu MPH. Należy mieć na uwadze eksploracyjny charakter analiz *post-hoc* oraz stosunkowo małą liczebność analizowanych grup względem całej populacji analizowanych badań przy interpretacji uzyskanych wyników. Ogółem, populacja opisana w publikacji *Jain 2011* stanowiła 9,0% populacji ogólnej badania *Biederman 2007* (6/290 chorych: 19/218 [8,7%] w grupie LDX oraz 7/72 [9,7%] w grupie PBO); w publikacji *Jain 2013* przedstawiono z kolei wyniki dla 70,9% (83/117) chorych z badania *Wigal 2009* oraz 21,1% (67/318) z badania *Findling 2009*; natomiast w publikacji *Coghill 2014* opisana grupa stanowiła 43,4% (49/113) oraz 41,4% (46/111) chorych otrzymujących odpowiednio LDX oraz PBO w badaniu *SPD489-325*. Ponieważ w analizach *post-hoc* uwzględniano kilka różnych komparatorów, nie rozpatrywanych w niniejszej analizie, w opisie przedstawiono jedynie porównanie LDX z placebo.

W pierwszej z tych publikacji (*Jain 2011*) przedstawiono populację z badania *Biederman 2007* – wielośrodkowej próby RCT z podwójnym zaślepieniem oraz kontrolą placebo, która uwzględniała dzieci w wieku 6-12 lat. Z kolei w publikacji *Jain 2013* przedstawiono analizy w populacji dwóch badań: prospektywnego, jednoramiennego badania *Findling 2009* oraz z randomizowanej, podwójnie zaślepionej próby typu *cross-over* kontrolowanej placebo *Wigal 2009*. W analizie przedstawionej w publikacji *Coghill 2014* oceniano wpływ wcześniejszego leczenia (w tym leczenia MPH rozpatrywanego jako osobna grupa) na skuteczność LDX na podstawie danych dla populacji z badania *SPD489-325* – dużej,

randomizowanej próby klinicznej kontrolowanej placebo. Opisywane publikacje, wraz z charakterystyką badania źródłowego dla analizy *post-hoc* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Badania źródłowe dla uwzględnionych publikacji przedstawiających wyniki w podgrupie chorych po niepowodzeniu MPH.

Publikacja	Badanie źródłowe	Charakterystyka źródłowego badania
Jain 2011	Biederman 2007	<p>Metodyka: wieloośrodkowe (40 ośrodków w USA), randomizowane badanie III fazy, z podwójnym zaślepieniem w układzie równoległym</p> <p>Interwencja/komparator: LDX w początkowej dawce 30 mg, pozostającej bez zmian przez 4 tyg. leczenia (grupa LDX 30 mg), lub zwiększanej w tygodniach 2-4 w zależności od przypisanej grupy (<i>forced-dose escalation</i>) do 50 mg (grupa LDX 50 mg) lub do 70 mg (grupa LDX 70 mg, zwiększenie do 50 mg w 2 tygodniu i do 70 mg w tygodniach 3-4) lub placebo (grupa PBO) podawane przez 4 tygodnie</p> <p>Liczba uczestników: 290 (LDX 30 mg: 71; LDX 50 mg: 74, LDX 70 mg: 73, PBO: 72)</p> <p>Oceniana populacja: dzieci z ADHD w wieku 6-12 lat, obojga płci, nie otrzymujące wcześniejszego leczenia lub nie uzyskujące odpowiedzi na aktualnie prowadzone leczenie, z wynikiem skali ADHD-RS-IV ≥ 28 (co najmniej umiarkowana ciężkość objawów choroby)</p>
Jain 2013	Wigal 2009	<p>Metodyka: wieloośrodkowe badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo w układzie <i>cross-over</i>, z oceną w ramach warunków symulujących klasę szkolną</p> <p>Interwencja/komparator: LDX w dawce ustalonej w 4-tygodniowym okresie dostosowywania dawki (30, 50 lub 70 mg), następnie etap <i>cross-over</i> LDX/PBO, po 1 tygodniu każde</p> <p>Liczba uczestników: 129 (populacja bezpieczeństwa): LDX 30 mg: 58; LDX 50 mg: 50; LDX 70 mg: 21; randomizacji w etapie <i>cross-over</i> poddano 117 chorych</p> <p>Oceniana populacja: dzieci z ADHD w wieku 6-12 lat, obojga płci, z wynikiem skali ADHD-RS-IV ≥ 28 (co najmniej umiarkowana ciężkość objawów choroby), wykluczono dzieci nie tolerujące lub nieodpowiadające na wcześniejszą terapię amfetaminą, oraz dzieci które odpowiadały na obecnie prowadzone leczenie ADHD</p>
	Findling 2009	<p>Metodyka: prospektywne, wieloośrodkowe (42 ośrodki w USA) badanie jednoramienne bez zaślepienia</p> <p>Interwencja: faza leczenia trwała 7 tygodni i w tym okresie chorzy otrzymywali LDX w dawce optymalizowanej na każdej wizycie (od 20 mg do 70 mg, co 10 mg)</p> <p>Liczba uczestników: 318</p> <p>Oceniana populacja: dzieci z ADHD w wieku 6-12 lat, obojga płci, z wynikiem skali ADHD-RS-IV ≥ 28 (co najmniej umiarkowana ciężkość objawów choroby), wykluczono pacjentów nie tolerujących amfetaminy lub nie odpowiadających na terapię amfetaminą, a także chorych odpowiadających na obecnie prowadzoną terapię ADHD</p>
Coghill 2014	SPD489-325 (Coghill 2013)	<p>Metodyka: wieloośrodkowe (48 ośrodków w Europie, w tym w Polsce) badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, w układzie równoległym</p> <p>Interwencja/komparator: LDX, OROS-MPH i PBO – 4 tygodnie optymalizacji dawki (LDX: 30, 50 lub 70 mg, OROS-MPH 18, 36 oraz 54 mg), następnie 3-tygodniowa faza z utrzymaniem ustalonej dawki</p> <p>Liczba uczestników: 336 (LDX: 113, OROS-MPH: 112, PBO: 111)</p> <p>Oceniana populacja: dzieci (6-12 lat) i młodzież (13-17 lat) obojga płci, z wynikiem skali ADHD-RS-IV ≥ 28 (co najmniej umiarkowana ciężkość objawów choroby), wykluczono pacjentów nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie OROS-MPH oraz chorych dobrze odpowiadających na obecnie stosowaną terapię ADHD</p>

Tylko w publikacji *Jain 2011* sprecyzowano, że ocenę wykonywano wśród chorych z niepowodzeniem MPH, natomiast w pozostałych zaznaczono jedynie, że analizę wykonano u chorych wcześniej leczonych MPH. Ponieważ jednak w każdym z badań wykluczano pacjentów dobrze odpowiadających na prowadzone leczenie, można przyjąć, że ocena w populacji chorych wcześniej leczonych MPH obejmowała także kryterium nieskutecznego leczenia – tzn. brak odpowiedniej odpowiedzi lub brak tolerancji. Okres obserwacji w publikacji *Jain 2011* wynosił 4 tygodnie, natomiast w przypadku analizy opisanej w *Jain 2013*, okresy obserwacji były dłuższe 6 tygodni (4 tygodnie optymalizacji dawki + 1 tydzień *cross-over* dla obu interwencji) w badaniu *Wigal 2009* oraz 7 tygodni (4 tygodnie optymalizacji dawki + 3 tygodnie z wybranym dawkowaniem) w próbie *Findling 2009*. W ostatniej analizie *post-hoc*, *Coghill 2014* okres obserwacji również wyniósł 7 tygodni (4 tygodnie optymalizacji leczenia + 3 tygodnie leczenie ustaloną dawką).

Ogółem, kryteria włączenia pacjentów do poszczególnych badań były zbliżone – w większości uwzględniano dzieci w wieku 6-12 lat (jedynie w próbie SD489-325 uwzględniono również grupę młodzieży w wieku 13-17 lat, która stanowiła 28,9% ocenianej populacji), z rozpoznaniem pierwotnym ADHD oraz wynikiem wyjściowym skali ADHD-RS-IV wynoszącym co najmniej 28 punktów, co świadczyło o co najmniej umiarkowanej ciężkości choroby. W większości badań dawkowanie leku było podobne – najczęściej stosowano wstępny okres, w którym ustalano dopasowaną indywidualnie dawkę, którą kontynuowano w dalszym etapie badania. Wyjątek stanowiła populacja przedstawiona w publikacji *Jain 2011*, gdzie w badaniu źródłowym (*Biederman 2007*) zastosowano schemat „*forced-dose escalation*”, gdzie u chorych zwiększając dawkę leku do tej przydzielonej w ramach randomizacji.

7.2 Charakterystyka ocenianej populacji

W tabeli poniżej przedstawiono krótkie podsumowanie populacji rozpatrywanej opisywanych publikacjach – jedynie w publikacji *Coghill 2014* nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki ocenianej podgrupy chorych otrzymujących wcześniejszą terapię MPH.

Tabela 57. Charakterystyka pacjentów opisywanych w publikacjach *Jain 2011* oraz *Jain 2013*.

Oceniany charakterystyka	<i>Jain 2011</i>	<i>Jain 2013</i> , populacja badania <i>Findling 2009</i>	<i>Jain 2013</i> , populacja badania <i>Wigal 2009</i>
N	26	83	67
Wiek, średnia (SD) [lata]	Mediana: 9 lat	9,2 (1,88)	10 (1,60)
Płeć męska, n (%)	15 (57,7%)	65 (78,3%)	54 (80,6%)
Masa ciała, średnia (SD)	33,68 (7,41)*	33,6 (8,58)	31,6 (6,98)

Oceniany charakterystyka	<i>Jain 2011</i>	<i>Jain 2013,</i> populacja badania <i>Findling 2009</i>	<i>Jain 2013,</i> populacja badania <i>Wigal 2009</i>
Wyjściowy wynik ADHD-RS-IV, średnia (SD)	37,12 (9,66)*	42,6 (6,81)	43,1 (7,22)
Czas wcześniejszego leczenia MPH	bd	Średnia: 357,9 (SD: 505,36) dni Mediana: 202,0 (zakres: 1-3060)	Średnia: 458,1 (SD: 455,57) dni Mediana: 323,0 (zakres: 4-2335)
Średnia dawka MPH (SD) [mg/dzień]	bd	24,6 (20,35) Mediana: 20,0 (zakres: 0-144)	27,1 (15,10) Mediana: 24,0 (zakres: 0-90)
Chorzy dawką MPH ≥ 1 mg/kg	16 (61,5%)	18 (21,7%)	17 (25,4%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podgrupa chorych rozpatrywana w publikacji *Jain 2011* była najmniejsza z rozpatrywanych i obejmowała łącznie 26 osób (19 w grupie LDX oraz 7 w grupie PBO), natomiast najbardziej liczną grupę ($n = 95$; LDX: 49, PBO: 46) oceniono w publikacji *Coghill 2014*. Z kolei w ramach publikacji *Jain 2013* opisano grupę 83 chorych z badania *Findling 2009* oraz grupę 67 chorych z badania *Wigal 2009*. W ocenianych podgrupach chorych średni wiek (lub jego mediana) był zbliżony i wynosił około 9-10 lat, podobnie średnia masa ciała ocenianych chorych, która wynosiła około 32-33 kg. W populacji ocenionej w publikacji *Jain 2011* odsetek osób płci męskiej był wyraźnie niższy niż w podgrupach ocenianych w publikacji *Jain 2013*: 57,7% vs 78,3% (populacja z *Findling 2009*) oraz 80,6% (populacja z *Wigal 2009*), jednak wciąż pacjenci płci męskiej stanowili większość ocenianej populacji. Populacja oceniana w publikacji *Jain 2011* miała również niższy niż pozostałe wyjściowy wynik skali ADHD-RS-IV: 37,12 (SD: 9,66) vs 42,6 (SD: 6,81) vs 43,1 (SD: 7,22), jednak w każdym przypadku wartości wskazywały na co najmniej umiarkowane nasilenie objawów choroby (wynik ≥ 28). Z kolei odsetek pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej dawkę MPH ≥ 1 mg/kg był znacznie wyższy w populacji opisanej w publikacji *Jain 2011* (61,5%), w porównaniu do populacji opisanych w *Jain 2013*: 21,7% oraz 25,4% odpowiednio w populacjach z badań *Findling 2009* oraz *Wigal 2009*. W publikacji *Jain 2013* przedstawiono informacje o czasie trwania wcześniejszego leczenia: w ocenianej podgrupie badania *Findling 2009* średni czas leczenia wyniósł 357,9 dni (mediana 202 dni, zakres 1-3060 dni), natomiast w podgrupie badania *Wigal 2009* czas ten wynosił średnio 458,1 dni (mediana 323, zakres 4-2335 dni). Średnia dawka MPH w tych podgrupach wyniosła odpowiednio 24,6 (SD: 20,35) mg/dzień oraz 27,1 (SD: 15,10) mg/dzień.

7.3 Skuteczność kliniczna

7.3.1 Wynik oceny ADHD-RS-IV

Informacje o zmianie wyniku skali ADHD-RS-IV w odniesieniu do wartości wyjściowej podczas terapii LDX przedstawiono w każdej z opisywanych publikacji. Średnie zmiany ogólnego wyniku skali, procentową poprawę wyniku oraz różnice wobec grupy PBO opisywanych w badaniach źródłowych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 58. Ocena zmian wyniku skali ADHD-RS-IV; publikacje *Jain 2011*, *Jain 2013* oraz *Coghill 2014*.

<i>Jain 2011</i>		<i>Jain 2013</i>			<i>Coghill 2014</i>	
LDX N=19	PBO N=7	<i>Findling 2009</i> N=83	<i>Wigal 2009, LDX</i> N=67	<i>Wigal 2009, PBO</i> N=67	LDX N=49	PBO N=46
Średnia zmiana ogólnego wyniku ADHD-RS-IV w stosunku do wartości wyjściowej (SD)						
-24,0 (12,56)	bd	-28,0 (10,2 [^])	-25,2 (12,54 [^])	-7,8 (12,53 [^])	bd	bd
Różnica średnich zmian ogólnego wyniku ADHD-RS-IV w stosunku do PBO (95% CI)						
-17,6 (-29,65; -5,49); p = 0,0063		-	-17,1 (-21,38; -12,85)		-21,8 (-26,0; -17,5)	
Średnia procentowa poprawa wyniku ADHD-RS-IV w stosunku do wartości wyjściowej (SD)						
57% (29,9)	bd	64,9% (23,88)	57,1% (26,11)	18,1% (28,85%)	bd	bd

[^] dane odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji

W podgrupach chorych po wcześniejszym leczeniu MPH obserwowano zmniejszenie (poprawę) wyniku oceny ADHD-RS-IV po zastosowaniu LDX, w zakresie od -24 do -28 punktów. Ogółem, w grupach otrzymujących LDX poprawa wyniku skali ADHD-RS-IV wyniosła od 57% do 65%. Zmniejszenie to było istotnie większe w grupach leczonych LDX, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo – różnice średnich między tymi grupami wyniosły -17,6 (95% CI: -29,65; -5,49), p = 0,0063 w publikacji *Jain 2011*, -17,1 (95% CI: -21,38; -12,85) w publikacji *Jain 2013* oraz -21,8 (95% CI: -26,0; -17,5) w publikacji *Coghill 2014*.

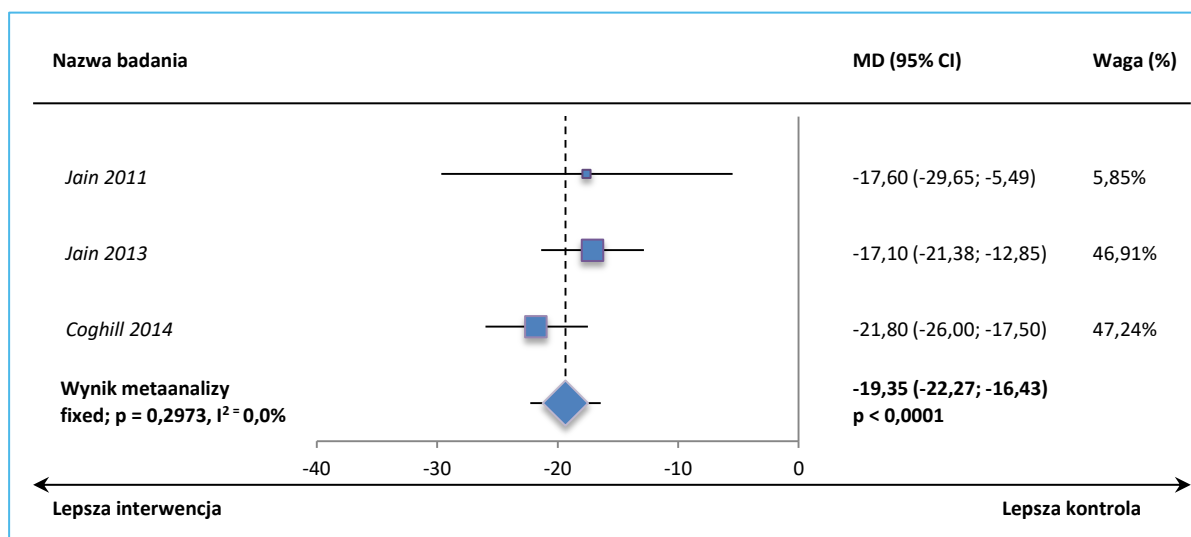
Dodatkowo, w publikacji *Jain 2013* zaznaczono, że w populacji chorych z badania *Findling 2009* procentowa poprawa wyniku dla podskali oceniającej brak uwagi oraz nadmierną aktywność/impulsywność wyniosła odpowiednio 62,7% (SD: 26,97) oraz 67,2% (SD: 24,39) punktów. W publikacji podano również, że zmiana wyniku ADHD-RS-IV była liczbowo wyższa wśród pacjentów płci męskiej – procentowa poprawa wyniku w tej grupie wyniosła 66,3% (SD: 23,02) z końcowym wynikiem

14,1 (SD: 9,08) punktów, w porównaniu do poprawy 59,7% (SD: 26,80) z końcowym wynikiem 16,6 (11,69) punktów wśród pacjentek płci żeńskiej.

W populacji chorych uczestniczących w próbie *Wigal 2009*, procentowa poprawa wyniku oceny skali ADHD-RS-IV wyniosła 55,3% (SD: 27,07) w grupie LDX oraz 17,6% (SD: 29,38) w grupie PBO wśród pacjentów płci męskiej, oraz odpowiednio 64,8% (SD: 20,79) oraz 19,9% (SD: 27,59). Wyjściowy wynik oceny wśród pacjentów obojga płci wyniósł odpowiednio 42,6 (SD: 7,27) oraz 45,2 (6,87). Autorzy przedstawili również wyniki dla podskali oceniającej brak uwagi – procentowa poprawa wyniku tej podskali wyniosła 56,3% (SD: 27,54) w grupie LDX oraz 17,0% (SD: 28,61) w grupie PBO (od wyjściowego wyniku 21,4 [SD: 4,14]). W podskali oceniającej nadmierną aktywność/impulsywność, procentowa poprawa wyniku wyniosła 57,9% (SD: 28,22) w grupie LDX oraz 18,2% (SD: 33,14) w grupie PBO, od wyjściowego wyniku 21,7 (SD: 4,32). Wśród chorych wcześniej leczonych w ramach badania *Wigal 2009*, którzy otrzymywali MPH w dawce $\geq 1\text{mg/kg}$ ($n = 17$), odnotowano poprawę wyniku ADHD-RS-IV o 58,0% (SD: 21,16) w grupie LDX oraz o 16,4% (SD: 25,58) w grupie PBO, od wyjściowej wartości 43,6 (SD: 7,71).

Wykorzystując dane z przedstawionych analiz, przeprowadzono metaanalizę metodą odwrotnych wariacji, w której wykorzystano przedstawione w publikacjach różnice średniego wyniku skali ADHD-RS-IV w grupie LDX vs PBO. Wyniki obliczeń przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 3. Wyniki metaanalizy zmiany wyniku ADHD-RS-IV, LDX vs PBO, publikacje *Jain 2011*, *Jain 2013* oraz *Coghill 2014*.



Wyniki metaanalizy wskazywał na istotnie większą poprawę (zmniejszenie wartości punktowej) objawów choroby w ocenie skali ADHD-RS-IV wśród chorych otrzymujących LDX w porównaniu do PBO: MD = -19,35 (95% CI: -22,27; -16,43), co było znamienym statystycznie wynikiem ($p < 0,0001$). W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi nieistotną heterogeniczność analizowanych danych ($p < 0,2973$).

7.3.2 Kliniczna odpowiedź na leczenie

Dane odnośnie chorych uzyskujących klinicznie istotną odpowiedź na leczenie przedstawiono w publikacjach *Jain 2011* oraz *Jain 2013*, a uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej. Kliniczną odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie przynajmniej 30% zmniejszenia wyniku ADHD-RS-IV w stosunku do wartości wyjściowej oraz uzyskanie wyniku CGI-I 1 lub 2 w momencie ostatniej oceny. Dodatkowo, w publikacjach wyróżniono remisję objawów (*symptomatic remission*), ale została ona różnie zdefiniowana: w próbie *Jain 2011* definiowano ją jako uzyskanie ogólnego wyniku skali ADHD-RS-IV ≤ 18 punktów, natomiast w publikacji *Jain 2013* – jako uzyskanie wyniku ≤ 1 dla wszystkich elementów skali ADHD-RS-IV.

Tabela 59. Ocena odsetka chorych uzyskujących kliniczną odpowiedź na leczenie, publikacje *Jain 2011* oraz *Jain 2013*.

Badanie	LDX		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Kliniczna odpowiedź na leczenie						
<i>Jain 2011</i>	19	15 (78,9%)	7	3 (42,9%)	1,84 (0,76; 4,47) $p = 0,1767$	0,36 (-0,05; 0,77) $p = 0,0844$
<i>Jain 2013</i> (<i>Wigal 2009</i>)	67	54 (80,6%)	67	10 (14,9%)	5,40 (3,01; 9,68) $p < 0,0001$	0,66 (0,53; 0,78) NNT = 2 (2; 2) $p < 0,0001$
<i>Jain 2013</i> (<i>Findling 2009</i>)	83			Wynik na końcu obserwacji: 72 (86,7%)		
Remisja objawów (<i>symptomatic remission</i>)						
<i>Jain 2011</i>	19	12 (63,2%)	7	1 (14,3%)	4,42 (0,70; 28,03) $p = 0,1147$	0,49 (0,15; 0,83) $p = 0,0046$
<i>Jain 2013</i> (<i>Wigal 2009</i>)	67	19 (28,4%)	67	7 (10,4%)	2,71 (1,22; 6,03) $p = 0,0141$	0,18 (0,05; 0,31) NNT = 6 (4; 21) $p = 0,0071$
<i>Jain 2013</i> (<i>Findling 2009</i>)	83			Wynik na końcu obserwacji: 35 (42,2%)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

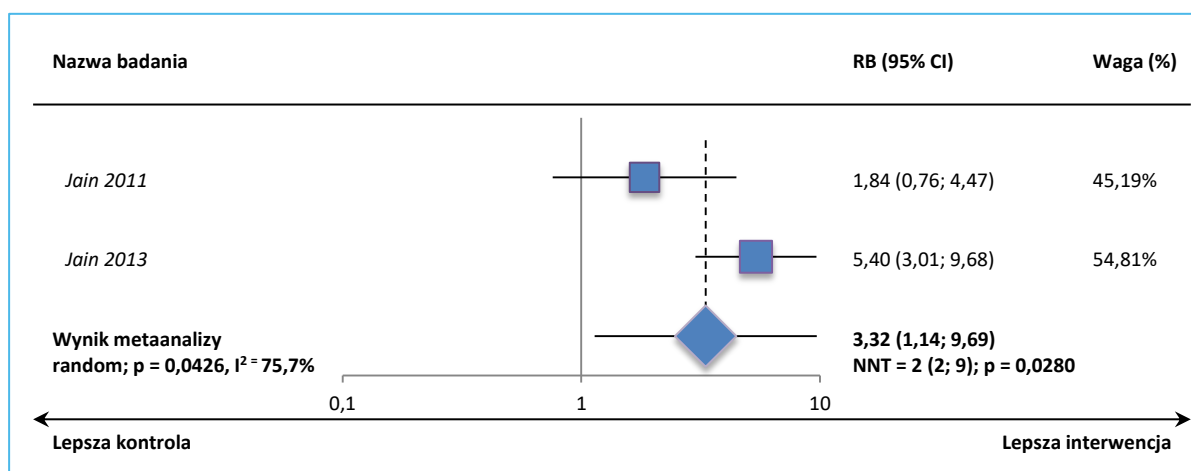
Kliniczną odpowiedź na leczenie uzyskiwała większość chorych otrzymujących LDX – 78,9% w publikacji *Jain 2011* oraz 80,6% w publikacji *Jain 2013* i chorzy otrzymujący LDX częściej uzyskiwali taką odpowiedź niż pacjenci otrzymujący placebo (42,9% i 14,9%, odpowiednio w obu publikacjach). Autorzy publikacji *Jain 2011* podali, że wskaźnik NNT dla uzyskania klinicznej odpowiedzi wyniósł 2,0 (95% CI: 1,21; 6,63). W przypadku analizy *Jain 2011* próba chorych była stosunkowo mała i w obliczeniach autorów niniejszego opracowania nie wykazano, by obserwowane różnice wobec grupy placebo były istotne, natomiast w próbie *Jain 2013* wyniki obliczeń wskazywały na znamieny statystycznie efekt leczenia LDX: RB = 5,40 (95% CI: 3,01; 9,68), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$.

W publikacji *Jain 2011* wykazano również, że większość chorych otrzymujących LDX (63,2%) uzyskiwała remisję objawów ADHD, i liczba ta była większa niż w grupie placebo (14,3%), choć nie wykazano istotnych różnic między analizowanymi grupami. W próbie *Jain 2013* remisja objawów również była częstsza u chorych otrzymujących LDX w porównaniu do PBO: 28,4% vs 10,4%, a wynik był znamieny statystycznie, RB = 2,71 (95% CI: 1,22; 6,03), $p = 0,0141$, NNT = 6 (95% CI: 4; 21). Wyniki w podgrupie chorych otrzymujących wcześniej MPH w dawce ≥ 1 mg/kg były zbliżone: remisję objawów odnotowano u 4/17 (23,5%) chorych otrzymujących LDX oraz 1/17 (5,9%) chorych z grupy placebo, różnice nie były jednak znamienne: RB = 4,00 (95% CI: 0,50; 32,20), $p = 0,1927$.

W publikacji *Jain 2013* w odniesieniu do populacji chorych wcześniej leczonych MPH z badania bez grupy kontrolnej *Findling 2009* podano, że kliniczną odpowiedź na leczenie na końcu obserwacji uzyskało 72/83 (86,7%) chorych leczonych LDX, natomiast objawową remisję uzyskało 35/83 (42,2%) chorych. Wśród chorych wcześniej leczonych MPH w średniej dawce ≥ 1 mg/kg, 5/18 (27,8%) uzyskało objawową odpowiedź na leczenie.

Dane z publikacji *Jain 2011* oraz *Jain 2013* pozwoliły na przeprowadzenie metaanalizy danych dla korzyści względnej uzyskania klinicznie istotnej odpowiedzi na leczenie. Wyniki obliczeń przedstawiono na wykresie poniżej.

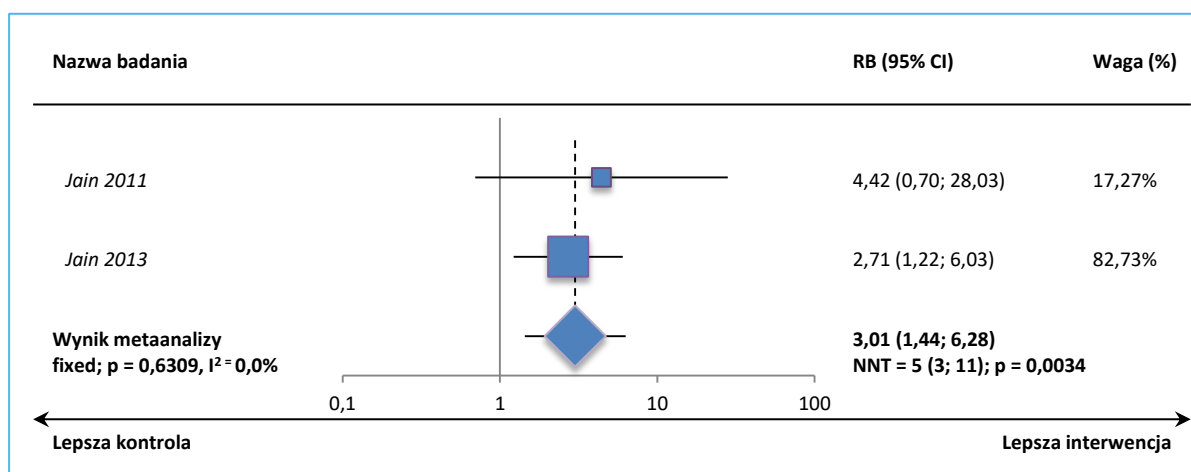
Wykres 4. Wyniki metaanalizy prawdopodobieństwa uzyskania klinicznej odpowiedzi na leczenie, LDX vs PBO, publikacje Jain 2011 oraz Jain 2013.



Wynik obliczeń wskazywał na ponad 3-krotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania klinicznej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu LDX, w porównaniu do PBO: RB = 3,32 (95% CI: 1,14; 9,69), a wynik był znamieny statystycznie (p = 0,0280). Wskaźnik NNT obliczony w wyniku metaanalizy wyniósł 2 (95% CI: 2; 9), więc lecząc 2 chorych LDX zamiast PBO w danym okresie, zyskamy jeden dodatkowy przypadek klinicznej odpowiedzi na leczenie. W obliczeniach przyjęto model efektów losowych (*random*), z uwagi na stwierdzenie istotnej heterogeniczności analizowanych badań (p = 0,0426).

Wykonano także metaanalizę dla prawdopodobieństwa uzyskania remisji objawów, jej wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 5. Wyniki metaanalizy prawdopodobieństwa uzyskania remisji objawów, LDX vs PBO, publikacje Jain 2011 oraz Jain 2013.



Zastosowanie LDX zamiast PBO zwiększało 3-krotnie prawdopodobieństwo uzyskania remisji objawów: $RB = 3,01$ (95% CI: 1,44; 6,28) i wynik ten był znamieny statystycznie ($p = 0,0034$). Aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek remisji objawów, należy leczyć 5 chorych LDX zamiast PBO w danym czasie: $NNT = 5$ (95% CI: 3; 11). Z uwagi na brak istotnej heterogeniczności w analizowanych badaniach ($p = 0,6309$), w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (ang. *fixed*).

7.3.3 Pozostałe punkty końcowe oceniane w ramach analiz *post-hoc*

W publikacji *Jain 2011* autorzy przedstawili dodatkowo wyniki zmian oceny w skali CPRS-R AHD index (ankieta wypełniana przez rodziców dzieci z ADHD), w której rodzice oceniali zmiany objawów choroby u dzieci, natomiast w publikacji *Jain 2013*, z uwagi na uwzględnienie wyników próby *Wigal 2009* oceniającej dzieci w warunkach klasy szkolnej, przedstawiono również wyniki oceny skal specyficznych dla takiego badania: SKAMP-A (ocena uwagi dziecka w ramach zajęć klasowych) oraz SKAMP-D (ocena zachowania dziecka w ramach zajęć klasowych). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej. Oceniano również zdolność dzieci do wykonania testów matematycznych w określonym przedziale czasowym (10 min), które mierzyły zdolność skupienia się na danym zadaniu i zdolność do zakończenia rozpoczętego zadania – ocenę tę przeprowadzono za pomocą instrumentu PERMP (ang. *Permanent Product Measure of Performance*); rozpatrywano dwa wskaźniki, PERMP-A (podjęte próby wykonania testów) oraz PERMP-C (ukończone próby wykonania testów). Z kolei w populacji chorych z badania *Findling 2009* przedstawiono wynik skali CGI-I na końcu leczenia, a także wyjściowe i końcowe wyniki oceny skal EESC (ang. *Expression and Emotion Scale for Children*) oraz BRIEF (ang. *Behavior Rating Inventory of Executive Function*). W obrębie tej ostatniej skali, wyróżniono dwa wskaźniki

Wyniki oceny w opisywanych skalach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 60. Podsumowanie pozostałych punktów końcowych analizowanych w ramach badań *post-hoc*, publikacje *Jain 2011* oraz *Jain 2013*.

Oceniany parametr	LDX		PBO		MD (95% CI)
	N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	
Jain 2011					
CPRS-R ADHD index rano	19	-14,70 (10,90)	7	-1,30 (14,92)	-13,40 (-25,49; -1,31)* p = 0,0298*
CPRS-R ADHD index po południu	19	-12,20 (12,89)	7	-0,10 (9,01)	-12,10 (-20,94; -3,26)* p = 0,0073*
CPRS-R ADHD index wieczorem	19	-13,40 (11,69)	7	0,40 (11,25)	-13,80 (-23,65; -3,95)* p = 0,0060*

Oceniany parametr	LDX		PBO		MD (95% CI)
	N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	
Jain 2013					
SKAMP-D (Wigal 2009)	67	bd	67	bd	-0,83 (-1,03; -0,64); p < 0,0001
SKAMP-A (Wigal 2009)	67	bd	67	bd	-0,60 (-0,76; -0,44); p < 0,0001
CGI-I (Wigal 2009)	67	1,70 (0,96)	67	3,60 (1,14)	-1,90 (-2,26; -1,54) p < 0,0001
CGI-I (Findling 2009)	83	Wynik na końcu obserwacji: 1,6 (SD: 0,8)			
EESC (Findling 2009)	83	Wynik wyjściowy: 63,3 (SD: 17,1) Wynik na końcu obserwacji: 55,4 (SD: 17,3)			
Ogólny wynik BIREF:					
Wynik wyjściowy: 73,4 (SD: 9,6)^					
Wynik na końcu obserwacji: 57,9 (SD: 12,2)^					
Ocena regulacji zachowania (ang. behavioral regulation index):					
BRIEF (Findling 2009)	83	Wynik wyjściowy: 71,6 (SD: 11,4)			
		Wynik na końcu obserwacji: 57,9 (SD: 12,3)			
		Wskaźnik poznawczy (ang. metacognition index):			
Wynik wyjściowy: 71,6 (SD: 9,7)					
Wynik na końcu obserwacji: 57,7 (SD: 11,6)					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji.

W publikacji *Jain 2011* odnotowano znaczną poprawę wyniku oceny CPRS-R ADHD index w każdym z ocenianych punktów czasowych (rano, po południu, wieczorem), i zmiana ta w grupie leczonej LDX była istotnie większa niż w grupie placebo: MD = -13,40 (95% CI: -25,49; -1,31), p = 0,0298 dla CPRS-R ADHD index rano, MD = -12,10 (95% CI: -20,94; -3,26), p = 0,0073 dla oceny po południu, oraz -13,80 (95% CI: -23,65; -3,95), p = 0,0060 dla oceny wieczorem.

W publikacji *Jain 2013* (populacja z badania *Wigal 2009*) podano informacje o różnicy średnich zmian w wyniku oceny SKAMP-D oraz SKAMP-A między grupami LDX oraz placebo – w obu przypadkach odnotowano większą poprawę wyniku u chorych leczonych LDX, a różnice wobec placebo były znamienne statystycznie: MD = -0,83 (95% CI: -1,03; -0,64), p < 0,0001 oraz MD = -0,60 (95% CI: -0,76; -0,44), odpowiednio. Zaznaczono, że różnice między grupami były widoczne w każdym z rozpatrywanych punktów czasowych (od 1,5 godziny do 13 godzin po podaniu leku) i były znamienne statystycznie (p ≤ 0,0114). Odnośnie zmian PERMP-A oraz PERMP-C podano, że różnice między grupą LDX oraz PBO były istotne statystycznie, wskazując na poprawę w grupie LDX w każdym z rozpatrywanych punktów czasowych po podaniu leku (p < 0,0001 w każdym punkcie czasowym). W badaniu *Jain 2013* przedstawi-

no także wynik oceny skali CGI-I na końcu okresu *cross-over*, który był niższy (poprawa) u chorych otrzymujących LDX w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, 1,7 (SD: 0,96) vs 3,6 (SD: 1,14), a obserwowane różnice były znamienne statystycznie, MD = -1,90 (95% CI: -2,26; -1,54); $p < 0,0001$. Wśród chorych otrzymujących wcześniej MPH w dawce ≥ 1 mg/kg wyniki CGI-I na końcu okresu obserwacji wyniosły 1,7 (SD: 0,85) oraz 3,7 (SD: 0,99) odpowiednio w grupie LDX oraz PBO.

W publikacji *Jain 2013* podano również wynik końcowy oceny CGI-I w populacji z badania *Findling 2009*, który wyniósł 1,6 (SD: 0,8). Wynik oceny skali EESC uległ zmniejszeniu od 63,3 (SD: 17,1) do 55,4 (SD: 17,3) punktów. Podano również, że wskaźnik oceniający regulację zachowania oraz wskaźnik poznawczy (*metacognition*) (elementy skali BRIEF) uległy zmniejszeniu od odpowiednio 71,6 (SD: 11,4) do 57,9 (SD: 12,3) oraz od 71,6 (SD: 9,7) do 57,7 (SD: 11,6) i zmiany te określono jako normalizację wyniku. Ogólny wynik skali BRIEF uległ zmniejszeniu od 73,4 (SD: 9,6) punktów do 57,9 (SD: 12,2) punktów.

8 Rzeczywista praktyka kliniczna – analiza retrospektywna na podstawie bazy danych MarketScan

8.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego pierwotnych badań klinicznych, zidentyfikowano trzy publikacje (*Setyawan 2013*, *Setyawan 2013a* oraz *Setyawan 2013b*), w których przeprowadzono retrospektywne analizy porównawcze LDX z innymi stosowanymi w ADHD lekami (w tym ATX) w oparciu o dane z bazy MarketScan, zbierającej dane odnośnie leków przepisywanych w ramach realizacji prywatnych ubezpieczeń zdrowotnych w USA. W każdej z analiz wyróżniono osobno wyniki w podgrupie dzieci, otrzymujących wcześniej leczenie. Podsumowanie metodyki odnalezionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Opis metodyki badań opartych na analizie bazy MarketScan: *Setyawan 2013*, *Setyawan 2013a* oraz *Setyawan 2013b*.

Badanie	Rodzaj badania	Ocena jakości (NICE)	Klasyfikacja AOTMIT	Okres obserwacji	Oszacowanie wielkości próby	N	Sponsor
<i>Setyawan 2013</i>	Retrospektywne badanie na podstawie bazy danych realizowanych recept	5/8	IVC	12 miesięcy	nie	12541 (LDX)	Shire
<i>Setyawan 2013a</i>						3758 (ATX)	
<i>Setyawan 2013b</i>						9154	

Baza danych MarketScan (Truven Health Analytics MarketScan®) jest dużą, prywatną bazą danych, w ramach której zbierane są dane odnośnie realizacji przepisanych świadczeń zdrowotnych dla ubezpieczonych osób (pracowników dużych podmiotów korzystających z prywatnych ubezpieczeń zdrowotnych – baza uwzględnia dane ponad 100 dużych firm zajmujących się świadczeniem usług związanych z ubezpieczeniem medycznym), jak również emerytowanych osób korzystających z programu Medicare. W bazie danych zbierane są informacje ze wszystkich regionów USA, jednak prawie 2/3 uwzględnianych pacjentów pochodziło z południowych oraz środkowo-zachodnich (ang. *Midwest*) regionów USA. W analizach przeprowadzonych w opisywanych publikacjach wykorzystano dane z lat 2006-2009.

Analizowanych pacjentów wyróżniono względem wieku, tworząc kohortę dzieci i młodzieży (6-17 lat) oraz dorosłych (18 lat lub więcej) oraz względem wcześniejszego leczenia, tworząc kohorty nie otrzymujące wcześniejszego leczenia oraz uprzednio leczone. W niniejszej analizie uwzględniono tylko kohortę najbardziej zbliżoną do przyjętej populacji – podgrupę dzieci i młodzieży, którzy otrzymywali

wcześniejsze leczenie. Liczebność tej kohorty wyniosła 12541 osób wśród chorych leczonych LDX oraz 3758 wśród chorych leczonych ATX w publikacjach *Setyawan 2013* oraz *Setyawan 2013b*, natomiast nieco mniejszą populację ($n = 9154$ w grupie LDX) przedstawiono w publikacji *Setyawan 2013a*.

W publikacji *Setyawan 2013* przedstawiono wyniki oceny kontynuacji leczenia (ang. *treatment persistent*), rozumianego jako czas do przerwania leczenia, gdzie przerwanie leczenia definiowano jako przerwę w leczeniu rozpoczętym w dacie początkowej wynoszącą przynajmniej 30 kolejnych dni (tzn. przynajmniej 30 kalendarzowych dni przerwy pomiędzy kolejnymi receptami wystawionymi dla tego samego ocenianego leku, lub końcem okresu obserwacji w ramach badania). Data przerwania leczenia została zdefiniowana jako ostatni dzień, w którym chory posiadał przepisane leki przed wystąpieniem przerwania leczenia. Obserwację prowadzono od momentu daty początkowej do zdarzenia przerwania leczenia, lub zakończenia 12-miesięcznego okresu obserwacji, którekolwiek nastąpiło wcześniej.

W publikacji *Setyawan 2013a* oceniano konieczność dostosowywania/modyfikowania prowadzonej terapii ADHD, wynikającą z braku odpowiedniej kontroli objawów. W analizie uwzględniano informacje o zmianach w dziennej ilości przyjmowanych leków (oznaczane skrótem DACON, z ang. *daily average consumption*), w stosunku do zalecanego schematu dawkowania oraz informacje o konieczności uzupełniania prowadzonego leczenia (ang. *treatment augmentation*) przy pomocy dodatkowych leków. DACON był obliczany jako stosunek liczby jednostek leku dostarczonych w 12-miesięcznym okresie obserwacji, przez liczbę dni w których lek powinien zostać podany. Za odstępstwo od przepisane go leczenia uznawano wynik DACON > 1 (wskazującą na wyższe zużycie leku przez pacjenta niż w przepisanych zaleceniach). Uzupełnianie leczenia oceniano w czasie od daty rozpoczęcia leczenia do przerwania terapii, lub zakończenia okresu obserwacji (którekolwiek nastąpiło pierwsze). Uzupełnianie leczenia została zdefiniowana jako użycie dodatkowego leku zatwierdzonego w terapii ADHD (długo lub krótko działającego), wraz z ocenianym lekiem w czasie przynajmniej 28 kolejnych dni.

Ostatnia z ocenianych publikacji w tej grupie, *Setyawan 2013b*, przedstawiała ocenę *adherence* pacjentów (stosowania się do zaleceń odnośnie prowadzonej terapii). W ocenie *adherence* wykorzystano parametr PDC (ang. *proportion of days covered*), zdefiniowany jako liczba dni w których przyjmowano lek do wszystkich dni w rocznym okresie obserwacji. PDC było analizowane jako zmienna ciągła oraz zmienna dychotomiczna – w tym drugim przypadku chorych kategoryzowano jako stosujących się do zaleceń ($PDC \geq 0,8$) oraz nie stosujących się do zaleceń ($PDC < 0,8$).

8.2 Charakterystyka ocenianej populacji

Kryteria włączenia stosowane w analizowanych badaniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 62. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach opartych na analizie bazy MarketScan: *Setyawan 2013*, *Setyawan 2013a* oraz *Setyawan 2013b*.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z ADHD rozpoczynający leczenie jednym z leków (LDX, ATX) pomiędzy 2007 a 2009 rokiem Przynajmniej raz postawione rozpoznanie ADHD według kryteriów ICD-9 Ciągłość ubezpieczenia zdrowotnego przynajmniej 6 miesięcy przed datą rozpoczęcia zbierania danych (<i>index date</i>) oraz 12 miesięcy po niej 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci rozpoczynający jednoczesne leczenie 2 lekami stosowanymi w ADHD

Ogółem, w analizie uwzględniano rekordy dla pacjentów rozpoczynających leczenie jednym z leków (LDX, ATX) pomiędzy 2007 a 2009 rokiem. Wymagano, by pacjenci mieli przynajmniej raz postawione rozpoznanie ADHD jako jednostki chorobowej według klasyfikacji ICD-9 oraz wymagano ciągłości ubezpieczenia zdrowotnego – na przynajmniej 5 miesięcy przed datą rozpoczęcia zbierania danych oraz do 12 miesięcy po niej. Uwzględniano zarówno chorych wcześniej nieleczonych, jak i otrzymujących uprzednio (tzn. przed datą rozpoczęcia zbierania danych w ramach badania) leczenie. W przypadku chorych wcześniej nieleczonych, pierwszy lek zastosowany w 2007 roku lub późniejszym stanowił ocenianą interwencję, a data wystawienia recepty na ten lek była datą rozpoczęcia zbierania danych. Wśród chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie, z uwagi na możliwość otrzymywania 2 różnych leków w okresie obserwacji, oceniany lek oraz data rozpoczęcia były wybierane losowo ze wszystkich nowych leków ADHD, jakie pacjent otrzymał w 2007 roku lub później. Gdy nowy lek był dodawany do już istniejącej terapii (modyfikacja leczenia), nowy lek uznawano za ocenianą interwencję. Pacjenci rozpoczynający nowe leczenie jednocześnie dwoma różnymi lekami stosowanymi w ADHD nie byli uwzględniani w analizie.

Wyjściową charakterystykę populacji (grupy uwzględniane w niniejszej analizie – LDX oraz ATX) zestawiono w tabeli poniżej. W badaniach *Setyawan 2013* oraz *Setyawan 2013b* analizę wykonano w tej samej populacji chorych, natomiast w próbie *Setyawan 2013a*, gdzie nie uwzględniano grupy ATX, oceniana populacja dla LDX była nieco mniejsza (9154 chorych w porównaniu do 12541 chorych w pozostałych dwóch badaniach).

Tabela 63. Charakterystyka pacjentów opisywanych w publikacjach *Setyawan 2013*, *Setyawan 2013a* oraz *Setyawan 2013b*.

Charakterystyka wyjściowa	<i>Setyawan 2013, Setyawan 2013b</i>		<i>Setyawan 2013a</i>
	LDX	ATX	LDX
Liczba chorych	12541	3758	9154
Wiek, średnia (SD)	11,9 (3,0)	11,2 (3,1)	11,8 (3,0)
Odsetek pacjentów płci męskiej, n (%)	9211 (73,4%)	2735 (72,8%)	6758 (73,8%)
Wcześniejsza terapia:	-	-	-
LDX	-	285 (7,6%)	-
ATX	1090 (8,7%)	-	804 (8,8%)
OROS MPH	3255 (26,0%)	1349 (35,9%)	2366 (25,8%)
MPH LA	3728 (29,7%)	1172 (31,2%)	2735 (29,9%)
MPH SA	1324 (10,6%)	520 (13,8%)	955 (10,4%)
AMPH LA	4927 (39,3%)	1166 (31,0%)	3710 (40,5%)
AMPH SA	1106 (8,8%)	301 (8,0%)	812 (8,9%)

Ogółem, w analizach uwzględniono chorych w wieku średnio 11 lat i większość pacjentów stanowiły osoby płci męskiej (73%). Wszyscy chorzy otrzymywali wcześniejsze leczenie i większości przypadków były to różne postacie MPH: OROS-MPH (26-36% chorych), MPH-LA (30-31% chorych) oraz MPH-SA (10-14% pacjentów). Z uwagi na fakt możliwości zastosowania więcej niż jednego leku w grupie osób wcześniej leczonych, nie można było ustalić dokładnej liczby osób leczonych wcześniej MPH, jednak odsetek chorych stosujących wcześniej MPH wynosił przynajmniej 91% (wynika to z odsetka chorych zakwalifikowanych jako leczone ATX) w grupie leczonej następnie LDX. W grupie otrzymującej ATX, około 8% chorych otrzymywało wcześniej LDX, natomiast MPH otrzymywało przynajmniej 92% chorych. Podobnie w publikacji *Setyawan 2013a*, większość chorych wcześniej leczonych otrzymywała MPH (przynajmniej 91%).

8.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniach na podstawie bazy MarketScan rozpatrywano ogółem 7 różnych interwencji, które pacjenci mogli otrzymywać: LDX, ATX, OROS MPH, MPH LA, MPH SA, AMPH LA oraz AMPH-SA. W publikacji *Setyawan 2013a* przedstawiono wyniki jedynie dla części tych kohort (LDX, OROS MPH, MPH LA, AMPH LA). W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla grup otrzymujących LDX oraz ATX. Szczegółowych informacji o dawkowaniu stosowanych leków nie przedstawiono.

8.4 Ocena czasu trwania leczenia

W grupie chorych otrzymujących wcześniej leczenie, ryzyko przerwania leczenia w danym czasie było istotnie mniejsze w porównaniu z pozostałymi ocenianymi w badaniu grupami leków ($p < 0,05$ vs ATX, OROS MPH, MPH LA, MPH SA, AMPH LA oraz AMPH-SA). W porównaniu z ATX, odsetek chorych przerywających leczenie wyniósł 74% vs 82%, a hazard względny przerwania leczenia (uwzględniający dopasowanie względem potencjalnych czynników zakłócających) w porównaniu z ATX wyniósł 0,83 (95% CI: 0,79; 0,86) i był znamiennej statystycznie ($p < 0,0001$), co oznacza że ryzyko przerwania leczenia podczas terapii ATX było o około 17% niższe niż w przypadku leczenia LDX. W przeprowadzonej analizie wrażliwości, gdzie okres przerwy pomiędzy jednym a drugim przepisaniem leku, wymagany do stwierdzenia przerwania leczenia wydłużono z 30 do 90 dni, wciąż obserwowano znamienne różnice między LDX a pozostałymi grupami, wskazujące na mniejsze ryzyko przerwania leczenia u chorych poddanych terapii LDX, a porównanie z ATX wskazywało na zmniejszenie ryzyka przerwania leczenia po zastosowaniu LDX o około 34%: HR = 0,66 (95% CI: 0,63; 0,69), $p < 0,0001$. Podobnie, wyniki drugiej analizy wrażliwości również wskazywały na znamienne efekt LDX w przypadku, gdy z analizy wykluczono przypadki przerwania leczenia w trakcie wakacji letnich (okres pomiędzy 15 maja i 15 września): w tym układzie, szansa przerwania leczenia w danym czasie była o 33% niższa u chorych leczonych LDX, niż u chorych otrzymujących ATX: OR = 0,57 (95% CI: 0,53; 0,63), $p < 0,0001$. Również względem pozostałych grup, ryzyko przerwania leczenia wśród chorych otrzymujących LDX było istotnie mniejsze ($p < 0,01$). Dodatkowe analizy, których wyników w publikacji nie przedstawiono (wykorzystanie w modelu dopasowania dla wszystkich zidentyfikowanych zmiennych zakłócających, oraz analiza z dopasowaniem względem testowania wielokrotnego) przyniosły takie same rezultaty i nie zmieniały wniosku płynącego z głównej analizy.

Tabela 64. Ryzyko przerwania leczenia w populacji dzieci i młodzieży wcześniej leczonych, badanie *Setyawan 2013*.

Wariant analizy	LDX N=12541 n (%)	ATX N=3758 n (%)	LDX vs ATX, HR (95% CI) [^]
Analiza główna	9219 (74%)	3063 (82%)	0,83 (0,79; 0,86); p<0,0001
1 analiza wrażliwości (90 dni przerwy między kolejnym przepisaniem leku)	6294 (50%)	2495 (66%)	0,66 (0,63; 0,69); p<0,0001
2 analiza wrażliwości (usunięcie z analizy przerwania leczenia w trakcie wakacji letnich)	7797 (62,2%)	2809 (74,7%)	OR=0,57 (0,53; 0,63); p<0,0001

[^] w publikacji przedstawiono relację ATX vs LDX – w celu pokazania porównania LDX vs ATX, wyniki przedstawione w publikacji odwrócono.

8.5 Ocena uzupełniania terapii

Konieczność uzupełniania prowadzonego leczenia była niska w grupie LDX (14,1%) i istotnie niższa w porównaniu z pozostałymi ocenianymi grupami (OROS MPH, MPH-LA, AMPH-LA), podobnie jak odsetek chorych z odstępstwem od przepisane go leczenia (5%). W badaniu nie przeprowadzono porównania z ATX.

8.6 Ocena *adherence*

Wśród chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie, odsetek chorych z *adherence* w stosunku do LDX wyniósł 28,4% i był istotnie wyższy niż ten obserwowany wśród chorych otrzymujących ATX (20,1%, $p < 0,0001$). Po dopasowaniu wyniku względem czynników zakłócających, chorzy w grupie LDX wykazywali większą szansę przestrzegania ustalonych zasad leczenia w porównaniu do chorych leczonych ATX: OR = 1,56 (95% CI: 1,43; 1,72), $p < 0,0001$. Ogółem, średni wynik PDC (odsetek dni z przestrzeganiem zaleceń) wyniósł 0,53 (SD: 0,31) w grupie LDX i był istotnie wyższy niż średni wynik w grupie ATX, który wyniósł 0,42 (SD: 0,31) – różnica średnich (dopasowana względem czynników zakłócających) dla porównania LDX z ATX wyniosła 0,0994, $p < 0,0001$.

Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 65. Ocena *adherence* wśród dzieci i młodzieży wcześniej leczonych, badanie *Setyawan 2013b*.

Element oceny	LDX N=12541	ATX N=3758	LDX vs ATX (95% CI) [^]
Średnia zmiana PDC (SD)	0,53 (0,31)	0,42 (0,31)	MD=0,0994 (bd), $p < 0,0001$
Odsetek chorych z <i>adherence</i> , n (%)	3556 (28,4%)	756 (20,1%)	OR=1,56 (1,43; 1,72), $p < 0,0001$

[^] w publikacji przedstawiono relację ATX vs LDX – w celu pokazania porównania LDX vs ATX, wyniki przedstawione w publikacji odwrócono.

9 Rzeczywista praktyka kliniczna – badanie ankietowe wśród rodziców dzieci z ADHD – Antonucci 2010

9.1 Opis metodyki włączonych badań

Publikacja *Antonucci 2010* prezentowała prospektywne badanie ankietowe (ang. *survey*), przeprowadzone w ramach programu „*Vyvanse New Start Program*”, realizowanego przez sponsora, firmę Shire, który miał na celu ocenę wpływu prowadzonego leczenia na objawy choroby u dzieci, oraz ogólną satysfakcję z leczenia. Badanie nie zostało zaprojektowane w sposób pozwalający porównać wzajemną efektywność różnych rodzajów leczenia. Podsumowanie metodyki badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Opis metodyki badania ankietowego *Antonucci 2010*.

Badanie	Rodzaj badania	Ocena jakości (NICE)	Klasyfikacja AOTMIT	Okres obserwacji	Oszacowanie wielkości próby	N	Sponsor
<i>Antonucci 2010</i>	Prospektywne badanie ankietowe	5/8	IVC	6 tyg.	nie	11576	Shire

Dane przedstawione w publikacji *Antonucci 2010* pochodziły z ankiet uzyskanych między lipcem 2007 roku a wrześniem 2008 roku, wypełnianych przez rodziców/opiekunów przy pomocy strony internetowej, lub telefonicznego automatycznego systemu głosowego. Ogółem, osoby ankietowane wypełniały 3 rodzaje ankiet: wyjściową, wypełnianą przed rozpoczęciem terapii LDX, kolejną ankietę wypełnianą po około 3 tygodniach od rozpoczęcia terapii LDX (pierwsza ankietą *follow-up*), oraz ostatnią po około 6 tygodniach od rozpoczęcia terapii LDX (druga ankietą *follow-up*). Program „*Vyvanse New Start Program*” pozostawał aktywny, a dane dalej były gromadzone po dacie odcięcia (wrzesień 2008) danych dla analizy przedstawionej w publikacji *Antonucci 2010*. Pierwsza ankietą w ramach *follow-up* była prowadzona 16-27 dni po rozpoczęciu leczenia LDX – jeśli próba wypełnienia ankiety następowała < 16 dni od rozpoczęcia leczenia, ankietowani byli instruowani o zbyt wczesnej próbie wypełnienia ankiety i konieczności podjęcia kolejnej próby po upływie 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Gdy próba wypełnienia ankiety była podejmowana ≥ 28 od rozpoczęcia leczenia, traktowano ją jako drugą ankietą *follow-up*, niezależnie czy pierwsza została wypełniona prawidłowo. Druga ankietą mogła zostać wypełniona w dowolnym czasie, pod warunkiem że od momentu rozpoczęcia leczenia minęło przynajmniej 28 dni. Za kompletny udział w badaniu uznawano wypełnienie ankiety wyjściowej oraz drugiej ankiety *follow-up*. Wyniki przedstawione w publikacji *Antonucci 2010* dotyczą ankiety wyjściowej oraz

drugiej ankiety *follow-up*, z uwagi na fakt że nie wszyscy rodzice/opiekunowie wypełnili pierwszą ankietę *follow-up*. Rodzice biorący udział w ankiecie otrzymywali nagrodę pieniężną w postaci 25 dolarowego bonu na zakup kolejnej dawki LDX.

W momencie odcięcia danych dla analizy przedstawionej w publikacji *Antonucci 2010*, wyjściową ankietę wypełniło 39309 respondentów, przy czym 11576 wypełniło również drugą ankietę w ramach *follow-up* (po przynajmniej 6 tygodniach leczenia) i zostało uwzględnionych w analizie. Dla uwzględnionych respondentów, średni czas od wypełnienia ankiety wyjściowej do wypełnienia drugiej ankiety *follow-up* wynosił 46 dni.

Pytania ankietowe zaprojektowano i opracowano przy udziale trzech niezależnych klinicystów, będącymi ekspertami w leczeniu ADHD. Pytania w ankiecie wyjściowej obejmowały czas trwania ADHD od momentu diagnozy, wcześniejsze leczenie W ADHD, satysfakcję z wcześniejszego leczenia, ocenę najbardziej niepokojących objawów, ocenę pory dnia, w której objawy choroby były najbardziej niepokojące, oraz stopnia w którym objawy ograniczały codzienne aktywności. Z kolei pytania w ankietach stosowanych w okresie *follow-up* obejmowały zmiany w ocenie pory dnia z najbardziej niepokojącymi objawami, poziom zakłócenia codziennych czynności przez objawy choroby, zmiany nasilenia najbardziej niepokojących objawów, ocenę ogólną stanu zdrowia, satysfakcję z leczenia LDX, wygodę w stosowaniu LDX, a także tolerancję leku oraz gotowość do kontynuacji terapii LDX przez dziecko.

9.2 Charakterystyka ocenianej populacji

Próba *Antonucci 2010* objęła rodziców oraz opiekunów dzieci w wieku 6-12 lat, dla których leczenie LDX było wskazane i którzy rozpoczęli taką terapię. W badaniu uwzględniono dzieci bez względu na wcześniejsze leczenie, lub powód rozpoczęcia terapii LDX.

Wyjściowe charakterystyki grupy ocenianej w ramach badania (wyniki ankiety wyjściowej) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 67. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu *Antonucci 2010*.

Charakterystyka wyjściowa	N = 11576
Wcześniejsze leczenie, w tym:	8956 (78,0%)
MAS-XR (<i>mixed amphetamine salts extended release</i>)	3589 (31,0%)
MPH (<i>extended release oral methylphenidate</i>)	1852 (16,0%)
MPH (<i>extended release dexamethylphenidate hydrochloride</i>)	1273 (11,0%)

Charakterystyka wyjściowa	N = 11576
MPH (<i>transdermal methylphenidate hydrochloride</i>)	579 (5,0%)
ATX	579 (5,0%)
Inne leki	1158 (10,0%)
Diagnoza ADHD < 1 roku	4052 (35,0%)
Diagnoza ADHD 1-5 lat	6483 (56,0%)
Diagnoza ADHD > 5 lat	1042 (9,0%)
Brak danych	116 (1,0%)
Najbardziej niepokojące objawy:	
Problemy ze skupieniem uwagi	6946 (60,0%)
Impulsywność	2778 (24,0%)
Nadmierna aktywność (ang. <i>hyperactivity</i>)	1852 (16,0%)
Pora dnia z najbardziej niepokojącymi objawami:	
Czas zajęć szkolnych	5209 (45,0%)
Czas na wykonanie zadania domowego	2662 (23,0%)
Podczas aktywności pozaszkolnych	1736 (15,0%)
Rano przed zajęciami szkolnymi	1505 (13,0%)
W czasie przygotowania do snu	347 (3,0%)

Większość chorych uwzględniona w ocenie otrzymywała wcześniejsze leczenie (78%), a najczęściej stosowanym lekiem były MAS-XR (31% chorych) oraz różne postaci MPH (łącznie 32%). ATX otrzymywało 5% chorych, natomiast w przypadku 10% nie sprecyzowano wcześniejszego leczenia, choć wiadomo że było stosowane.

Najbardziej niepokojącym objawem, zgłaszanym wyjściowo przed rodziców wypełniających ankiety był problem ze skupieniem uwagi (60%), a w dalszej kolejności impulsywność (24%) oraz nadmierna aktywność (16%). Niepokojące objawy najczęściej obserwowano w czasie zajęć szkolnych (45% przypadków), a w dalszej kolejności w czasie przeznaczonym na wykonanie pracy domowej zadanej w szkole (23%).

9.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Chorzy biorący udział w badaniu otrzymywali leczenie LDX według schematu dobieranego indywidualnie przez lekarza, ogółem mogli otrzymać schemat z podaniem leku codziennie (85%, n = 9890), lub

tylko w dniach szkolnych (5 dni w tygodniu, 15%, n = 1686). Stwierdzono wysoki *compliance* odnośnie przepisanej lecie – 87% rodziców zgłosiło, że ich dziecko przyjmowało leczenie zgodnie z przepisany schematem.

9.4 Wyniki ankietowe po 6 tygodniach

Leczenie LDX powodowało istotną poprawę wpływu objawów choroby na codzienne aktywności: aktywność w szkole, interakcje rodzinne, interakcje społeczne oraz odrabianie domowych zadań. W 8-stopniowej skali oceniającej wpływ objawów na codzienną aktywność, objawy zaburzające aktywność w szkole uzyskały wyjściowo 6,4 punktów, natomiast po leczeniu LDX wynik ten uległ zmniejszeniu do 3,2 punktów ($p < 0,01$). W ocenie wpływu objawów na rodzinne interakcje wyniki uległy zmniejszeniu od 5,9 do 3,5 punktów po leczeniu LDX, w ocenie wpływu na pracę domową dziecka – od 7,0 do 3,3 punktów, oraz w ocenie wpływu na interakcje społeczne – od 5,7 do 3,2. W każdym przypadku obserwowana poprawa była znamienna statystycznie ($p < 0,01$). Większość respondentów (84%) stwierdziła, że w wyniku leczenia LDX objawy choroby w najbardziej niepokojącej porze dnia (zajęcia szkolne) uległy poprawie – 14% badanych uznało, że objawy te nie uległy zmianie, natomiast jedynie 3% badanych raportowało pogorszenie objawów. Podobne wyniki odnotowano również w ocenie poprawy nasilenia najbardziej niepokojących objawów – 84% ankietowanych stwierdziło poprawę ich nasilenia, 12% – brak zmian, natomiast 4% ankietowanych stwierdziło pogorszenie tych objawów po leczeniu LDX. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 68. Ocena wpływu objawów na poszczególne aktywności oraz ocena poprawy objawów po leczeniu LDX, badanie *Antonucci 2010*.

Wpływ objawów na:	Ocena przed leczeniem LDX	Ocena po leczeniu LDX
aktywność w szkole	6,4	3,2, $p < 0,01$
rodzinne interakcje	5,9	3,5, $p < 0,01$
pracę domową dziecka	7,0	3,3, $p < 0,01$
interakcje społeczne	5,7	3,2, $p < 0,01$
Poprawa objawów po leczeniu LDX		
Objawy w najbardziej niepokojącej porze dnia		Poprawa: 84% Brak zmian: 14% Pogorszenie: 3%
Nasilenie najbardziej niepokojących objawów		Poprawa: 84% Brak zmian: 12% Pogorszenie: 4%

Ogółem, ankietowani wskazywali na poprawę stanu zdrowia dzieci po leczeniu LDX. W 9-cio stopniowej skali (1 najgorsza możliwa ocena, 9 – najlepsza) rodzice oceniali ogólną poprawę stanu zdrowia dzieci na średnio 6,1 punktu, wskazywano również na dobrą tolerancję prowadzonego leczenia (średni wynik 7,2 punktów), dużą wygodę w stosowaniu (ang. *high convenient*, średnia ocena 8,0 punktów) oraz duże zadowolenie z leczenia (średni wynik 7,0 punktów). Wyniki tej oceny podsumowano poniżej.

Tabela 69. Subiektywna ocena efektów terapii LDX, badanie *Antonucci 2010*.

Oceniany element	Średnik wynik oceny w 9-cio punktowej skali (1 – najgorsza ocena, 9 – najlepsza)
Poprawa stanu zdrowia	6,1
Tolerancja prowadzonego leczenia	7,2
Wygodę w stosowaniu	8,0
Zadowolenie z leczenia	7,0

Autorzy publikacji podali również, że w grupie chorych otrzymujących wcześniej jakiegokolwiek leczenie (n = 8956), respondenci zgłaszali istotnie wyższą satysfakcję z leczenia LDX niż wcześniejszego schematu (6,9 punktów vs 5,1 punktów, $p < 0,01$). Ogółem, 70% rodziców oceniało satysfakcję z leczenia LDX na 7-9 punktów, podczas gdy satysfakcję z poprzedniego leczenia na tym poziomie zgłaszało tylko 29% rodziców. Chęć kontynuacji leczenia LDX deklarowało 84% respondentów, 13% zastanawiało się nad kontynuowaniem takiego leczenia, natomiast 3% respondentów nie kontynuowało leczenia LDX.

10 Ocena bezpieczeństwa kardiologicznego podczas terapii LDX – populacja chorych wcześniej leczonych

10.1 Opis metodyki włączonych badań

Do poszerzonej oceny bezpieczeństwa włączono w niniejszym raporcie również publikację *Wigal 2010*, która przedstawiała analizę *post-hoc* do małej próby klinicznej, oceniającej wpływ LDX na zdolność czytania (*Wigal 2012*). Badanie to nie zostało opisane w niniejszym raporcie, gdyż ogólnie wykluczano w nim chorych bez odpowiedzi na leczenie amfetaminą lub nietolerujących takiego leczenia. A zatem mogło ono obejmować zarówno pacjentów wcześniej nieleczonych i leczonych, a w dodatku w głównej publikacji do niego nie odnaleziono wyników dla podgrupy chorych nieodpowiadających na leczenie MPH lub chorych wcześniej leczonych (ogółem, wcześniejsze leczenie otrzymywało 54% chorych). Natomiast w publikacji *Wigal 2010* autorzy przedstawili ocenę bezpieczeństwa, zwłaszcza kardiologicznego, w zależności od wcześniejszej ekspozycji na terapię lekami psychostymulującymi – w niniejszym rozdziale przedstawiono tylko rezultaty dla podgrupy pacjentów, która była poddana wcześniej terapii ADHD.

Szczegółowe informacje o przeprowadzonej analizie *post-hoc*, wraz z charakterystyką badania źródłowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Badanie źródłowe dla publikacji *Wigal 2010*, przedstawiającej ocenę bezpieczeństwa kardiologicznego LDX.

Publikacja	Badanie źródłowe	Charakterystyka źródłowego badania
<i>Wigal 2010</i>	<i>Wigal 2012</i>	<p>Metodyka: badanie prospektywne z oceną w ramach warunków symulujących klasę szkolną (<i>modified laboratory school study</i>)</p> <p>Interwencja: LDX – w dawce 30 mg/dzień początkowo, która mogła być zwiększana do dawki 50 lub 70 mg/dzień w celu osiągnięcia dawki optymalnej, przy której pacjenci osiągnęli co najmniej 30% redukcję całkowitej punktacji skali ADHD-RS-IV i punktacją 1 lub 2 w skali CGI-I, przy występowaniu akceptowalnych zdarzeń niepożądanych (raz osiągnięta dawka optymalna była utrzymywana do końca fazy z optymalizacją; dawka podawana w momencie 3. wizyty kontrolnej była uznawana za dawkę optymalną i była podawana także na ostatniej, 4. wizycie kontrolnej); faza dostosowywania dawki (otwarta) trwała 4-5 tygodni, a po niej następowała pojedynczo zaślepią faza z tygodniową oceną w schemacie <i>laboratory school setting</i> oraz oceną bezpieczeństwa wykonywaną telefonicznie w 30 dniu</p> <p>Liczba uczestników: 27, w tym 14 chorych poddanych wcześniejszej terapii psychostymulantami</p> <p>Oceniana populacja: wiek 6-12 lat (w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu), pierwotna diagnoza ADHD (uwzględniająca trzy podtypy) potwierdzona w momencie skryningu wywiadem DSM-IV TR^A, sprawność intelektualna odpowiednia dla wieku (IQ ≥80 według KBIT-2^{^^}), punktacja ADHD-RS-IV przekraczająca o 1,5 SD wartości prawidłowe; wykluczano pacjentów ze współistniejącą istotną chorobą psychiatryczną (z wyjątkiem zaburzeń opozycyjno-buntowniczych) zgodnie oceną <i>Kiddie-Schedule for Affective</i></p>

Publikacja	Badanie źródłowe	Charakterystyka źródłowego badania
		<p><i>Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version</i> i/lub klinicznie istotnym przewlekłym schorzeniem (w tym nieprawidłowości dotyczące serca i/lub klinicznie istotne zmiany w ocenie EKG czy też parametrów laboratoryjnych) oraz z masą ciała < 27 kg, BMI > 98 percentyl dla wieku, napadem padaczki w ciągu 2 ostatnich lat, tikami, zespołem Tourette'a, stosujących leki mające wpływ na OUN (z wyjątkiem leków rozszerzających oskrzela), a także tych, którzy nie odpowiadali albo wystąpili u nich nieakceptowalne zdarzenia niepożądana podczas terapii amfetaminą, a także osoby uzależnione i kobiety w ciąży</p> <p>Ocena jakości wg skali NICE: dobra (6/8 punktów)</p>

[^] *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision;*

^{^^} *Kaufman Brief Intelligence Test.*

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

10.2 Charakterystyka ocenianej populacji

Tabela poniżej prezentuje szczegółowe informacje o populacji, którą uwzględniono w publikacji *Wigal 2010*. Przedstawiono z niej jedynie dane dla pacjentów poddanych terapii ADHD przed wdrożeniem leczenia LDX.

Tabela 71. Charakterystyka pacjentów opisanych w publikacji *Wigal 2010*, przedstawiającej ocenę bezpieczeństwa kardiologicznego LDX.

Charakterystyka	<i>Wigal 2010</i> (n = 14 [^])
średni wiek (SD)	9,79 (1,94)
liczba mężczyzn (%)	13 (92,9%)
rasa (%)	<ul style="list-style-type: none"> • biała: 13 (92,9%) • azjatycka: 1 (7,1%)
typ ADHD	<ul style="list-style-type: none"> • z przewagą zaburzeń uwagi: 4 (28,6%) • typ mieszany: 10 (71,4%)
średnia punktacja skali ADHD-RS-IV (SD)	43,1 (4,82)
dawka optymalna	<ul style="list-style-type: none"> • 30 mg: 7 (50,0%) • 50 mg: 5 (35,7%) • 70 mg: 2 (14,3%) • średnia: 42,9 mg

[^] chorzy poddani wcześniejszemu leczeniu ADHA; druga podgrupa pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymali terapii psychostymulantami (n = 13), nie została opisana w niniejszym rozdziale.

Średni wiek pacjentów, którzy wcześniej otrzymali terapię ADHD i zostali uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa kardiologicznego, przedstawionej w publikacji *Wigal 2010*, wynosił prawie 10 lat. Większość chorych stanowili chłopcy (92,9%). Taki sam odsetek analizowanej populacji był również rasy białej. W podgrupie chorych wcześniej leczonych przeważał typ mieszany ADHD (71,4%) z umiarkowanym nasileniem objawów w skali ADHD-RS-IV (średnia punktacja wyniosła 43,1). U połowy chorych

stosowano dawkę optymalną 30 mg/dzień – największą możliwą dawkę (70 mg/dzień) otrzymało 14,3% pacjentów. Średnia optymalna dawka wyniosła 42,9 mg.

10.3 Skuteczność kliniczna

W publikacji *Wigal 2010* przedstawiono przede wszystkim ocenę kardiologicznego bezpieczeństwa stosowania LDX. Nie przewidziano w niej analizy skuteczności, jednak w tabelce z charakterystyką włączoną do próby populacji podano informacje na temat średniej punktacji skali ADHD-RS-IV na końcu badania. U pacjentów otrzymujących wcześniejszą terapię ADHD wyniosła ona 10,4 (SD: 6,15) punkty, co oznacza, że średnie nasilenie objawów z wyjściowego umiarkowanego stało się łagodne.

10.4 Bezpieczeństwo

W poniższej tabeli podsumowane dane na temat bezpieczeństwa terapii LDX przedstawione w publikacji *Wigal 2010*.

Tabela 72. Ocena bezpieczeństwa w publikacji *Wigal 2010*.

Parametr oceny bezpieczeństwa	LDX (N = 14)
AEs (liczba chorych [%])	
Ciężkie AEs	0 (0%)
Zgony	0 (0%)
Liczba chorych z poszczególnymi AEs (%)	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie apetytu: 13 (92,9%*) • problemy ze snem: 3 (21,4%) • ból brzucha: 3 (21,4%) • drażliwość: 4 (28,6%) • gadatliwość: 1 (7,1%) • humorzasty nastrój (<i>moody</i>): 3 (21,4%) • wymioty: 2 (14,3%) • ból głowy: 1 (7,1%) • zawroty głowy: 4 (28,6%) • nadmierna koncentracja (<i>hyperfocus</i>): 0 (0%) • suchość ust: 1 (7,1%) • ssanie warg: 0 (0%)
Parametry życiowe (średnia wartość początkowa, zmiana, średnia wartość końcowa [SD])	
Akcja serca [bpm]	74,07, -4,57, 69,50 (8,84)
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	102,5 (zakres: 88-120), -4,14, 98,36 (9,53)
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	bd., 0,57, 58,64 (5,28)
Odstęp PQ [ms]	bd., 1,00, 131,86 (13,25)
Odstęp QRS [ms]	bd., 0,57, 84,14 (8,39)

Parametr oceny bezpieczeństwa	LDX (N = 14)
Odstęp QT [ms]	bd., 10,00, 380,71 (23,09)
Odstęp QTc [ms]	bd., -0,57, 407,14 (11,00)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jak podano w publikacji *Wigal 2010*, w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali wcześniej terapię ADHD, nie stwierdzono przypadków zgonów, ani ciężkich AEs. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmniejszenie apetytu (93% chorych), drażliwość i zawroty głowy (po około 29%). Autorzy badania podkreślili, że nie stwierdzono w nim żadnych znaczących klinicznie zmian parametrów EKG, akcji serca oraz ciśnienia tętniczego krwi, ani nie były potrzebne żadne dodatkowe badania laboratoryjne po rozpoczęciu terapii LDX.

11 Poszerzona ocena bezpieczeństwa stosowania LDX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie *Hansen 2015*

11.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno retrospektywne badanie kohortowe dotyczące oceny bezpieczeństwa lisdeksamfetaminy (LDX) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji pacjentów z ADHD, którzy wcześniej otrzymywali inną farmakoterapię ADHD: *Hansen 2015*. Badanie zostało przeprowadzone w Wydziale Psychiatrii Dzieci i Młodzież Szpitala Glostrup w Kopenhadze (Dania). Autorzy zaznaczyli, że w Danii metylofenidat jest stosowany w 1 linii leczenia ADHD, a następnie włączana jest lisdeksamfetamina lub atomoksetyna, zatem LDX może być zlecony choremu, gdy zastosowano metylofenidat i nie uzyskano oczekiwanej odpowiedzi lub wystąpiła nietolerancja leczenia.

Autorzy próby podali, że nie była ona finansowana z żadnych źródeł zewnętrznych (także tych związanych z przemysłem). Zgodnie z oceną wg skali NICE badanie charakteryzowało się umiarkowaną jakością (5/8 punktów).

Szczegółowe informacje o metodyce analizowanej próby przedstawia poniższa tabela.

Tabela 73. Metodyka badania *Hansen 2015* włączonego do poszerzonej oceny bezpieczeństwa LDX.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT	Okres obserwacji	Oszacowanie wielkości próby	N	Analiza	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Hansen 2015</i>	retrospektywne badanie kohortowe	IVC	188 (3-433) [^]	nie	43	bezpieczeństwo	1 (Dania)	brak

[^] mediana czasu stosowania terapii w dniu 30 lipca 2014 (zakres).

W badaniu podano, że terapię przerwało 15 (34,9%) chorych – najczęstszą przyczyną jej zaprzestania były zdarzenia niepożądane (23,3% pacjentów).

11.2 Charakterystyka włączonej populacji

11.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania włączano w sposób konsekwentny pacjentów obu płci w wieku > 6 lat z pierwotną diagnozą ADHD (zgodnie z kryteriami ICD-10), którzy byli leczeni LDX w okresie od maja 2013 r. do lipca 2014

r. Chorzy musieli wcześniej otrzymywać leczenie farmakologiczne ADHD lekami innymi niż LDX. W próbie nie zastosowano żadnych kryteriów wykluczenia.

Szczegółowe informacje o kryteriach włączenia w badaniu *SPD489-317* zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 74. Kryteria selekcji chorych w badaniu *Hansen 2015* włączonym do poszerzonej oceny bezpieczeństwa LDX.

Parametry	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Płeć i wiek	<ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni (do badania włączani w sposób konsekutywny) wiek: > 6 lat 	
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> pierwotna diagnoza ADHD zgodnie z kryteriami ICD-10 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano
Leczenie	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza terapia innymi niż LDX lekami stosowanymi w terapii ADHD rozpoczęcie leczenia LDX w okresie od maja 2013 do lipca 2014 	

11.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania *Hansen 2015* włączono 43 pacjentów o medianie wieku 11 lat. Grupa pacjentów w wieku 6-12 lat stanowiła większość analizowanej populacji (69,8%), podobnie jak mężczyźni (90,7%). Mediana masy ciała pacjentów wynosiła 37,3 kg, a wzrostu 143,2 cm. Mediana czasu od momentu diagnozy wynosiła natomiast 5 lat. Do najczęstszych chorób współistniejących należały: zaburzenia rozwoju psychicznego (44%) oraz potencjalne zagrożenie dla zdrowia wynikające z okoliczności socjalno-ekonomicznych lub psychosocjalnych (około 30%). Jak leczenie współtowarzyszące chorzy otrzymywali przeważnie melatoninę (blisko 50%, samą lub w połączeniu z produktem Circadin® [melatonina o przedłużonym uwalnianiu]). Wszyscy pacjenci otrzymali jako wcześniejszą terapię MPH, a ponad połowa z nich ATX. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dla LDX w Danii wszyscy chorzy zatem otrzymywali wcześniej leczenie metylofenidatem i stwierdzono u nich brak oczekiwanej odpowiedzi lub działania niepożądane wymagające zmiany terapii. Populacja w badaniu jest zatem zgodna z populacją docelową.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe charakterystyki populacji włączonej do analizowanego badania.

Tabela 75. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu *Hansen 2015* włączonym do poszerzonej oceny bezpieczeństwa LDX.

Charakterystyka	LDX (N = 43); mediana (zakres) lub n (%)
Wiek [lata]	11 (8-15)
Liczba pacjentów w wieku 6-12 lat	30 (69,8%)
Liczba pacjentów w wieku 13-17 lat	13 (30,2%)
Liczba mężczyzn	39 (90,7%)
Masa ciała [kg]	37,3 (22,8-84,7)
Wzrost [cm]	143,2 (125,5-178,4)
Czas od momentu diagnozy [lata]	5 (1-9)
Diagnoza inna niż ADHD lub ADD (F90.0, F90.1 i F98.8)	<ul style="list-style-type: none"> • upośledzenie umysłowe (F70-79): 5 (11,6%*) • zaburzenia rozwoju psychicznego (F80-89): 19 (44%*) • zaburzenia behawioralne i emocjonalne pojawiające się w okresie dzieciństwa i dorastania (F90-98): 9 (20,9%*) • potencjalne zagrożenie dla zdrowia wynikające z okoliczności socjalno-ekonomicznych lub psychosocjalnych (Z55-65): 12 (27,9%*) • potencjalne zagrożenia dla zdrowia wynikające z przyczyn rodzinnych lub osobistych oraz okoliczności, które mogłyby wpłynąć na stan zdrowia Z80-99): 5 (11,6%*) • Zespół Downa (Q90.9): 1 (2,3%*) • Inne lub nieokreślone objawy obejmujące funkcje poznawcze i świadomość (R41.8): 11 (25,6%*) • otyłość z powodu nadmiernej ilości kalorii (E66.0): 1 (2,3%*)
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	113 (86-143)
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	73 (51-86)
Tętno serca (bpm)	78,5 (53-102)
Wcześniejsza terapia ADHD	<ul style="list-style-type: none"> • metylofenidat: 43 (100%) • atomoksetyna: 25 (58%) • deksamfetamina: 6 (14%)
Leczenie współtowarzyszące terapii LDX	<ul style="list-style-type: none"> • melatonina: 16 (37,2%*) • Circadin® (melatonina o przedłużonym uwalnianiu) i melatonina: 5 (11,6%*) • inne terapie ADHD (metylofenidat, deksamfetamina): 3 (7,0%*) • inne leki (rysperydon, kwetiapina, hormony wzrostu, terbutalina/budezonid): 4 (9,3%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

11.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W analizowanym badaniu podawanie LDX rozpoczynano od dawki 30 mg, która w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie była zwiększana do 50 lub 70 mg (większe dawki otrzymywało odpowiednio 55,8% i 14,0% chorych). Mediana czasu leczenia w dniu 30 lipca 2014 r. wyniosła 188 dni. Autorzy próby podali, że nie stwierdzono związku między wiekiem a stosowaną dawką LDX ($p = 0,21$).

Szczegółowe informacje na temat stosowanych interwencji przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 76. Opis interwencji ocenianej w badaniu *Hansen 2015* włączonym do poszerzonej oceny bezpieczeństwa LDX.

Interwencja	Opis
<ul style="list-style-type: none"> • lisdeksamfetamina (LDX) – w dawce początkowej 30 mg/dzień (w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie mogła być ona zwiększona do 50 lub 70 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> • liczba chorych stosujących większą dawkę LDX (%): <ul style="list-style-type: none"> – 50 mg/dzień: 24 (55,8%*) – 70 mg/dzień: 6 (14,0%*) • mediana czasu stosowania terapii w dniu 30 lipca 2014 (zakres; IQR) [dni]: 188 (3-433; 70,25; 295,75) • liczba chorych kontynuujących terapię 30 lipca 2014 (%): 28 (65,1%*) • przyczyny przerwania terapii (15 chorych ogółem, %): <ul style="list-style-type: none"> – brak skuteczności: 2 (4,7%) – zdarzenia niepożądane: 10 (23,3%) – przerwanie czasowe terapii (<i>drug holiday</i>): 2 (4,7%) – brakujące dane: 1 (2,3%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

11.4 Skuteczność kliniczna

Podstawowym celem analizowanego badania była ocena bezpieczeństwa. W ramach oceny skuteczności przedstawiono jedynie wyniki dotyczące oceny efektu działania LDX, które zamieszczono w tabeli poniżej. W próbie planowano również ocenę ciężkości objawów wg skali ADHD-RS, jednak z uwagi na dużą liczbę brakujących danych w kartach pacjentów odstąpiono od niej.

Tabela 77. Ocena efektu działania LDX w badaniu *Hansen 2015* włączonym do poszerzonej oceny bezpieczeństwa LDX.

Subiektywna ocena efektu działania leku	Liczba chorych (%)
Brak	7 (16,3%)
Mały	6 (14,0%)

Subiektywna ocena efektu działania leku	Liczba chorych (%)
Dobry	23 (53,5%)
Dobry, ale ograniczony czasowo	4 (9,3%)
Brakujące dane	3 (7,0%)

W badaniu *Hansen 2015* 63% pacjentów oceniło skuteczność przyjmowanego leku jako dobrą lub dobrą, ale ograniczoną czasowo. Brak skuteczności raportowało 16,3% chorych.

11.5 Bezpieczeństwo

11.5.1 Zdarzenia niepożądane

Szczegółową ocenę bezpieczeństwa z badania *Hansen 2015* zebrano w poniższej tabeli. W próbie odnotowano 88 zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs, z ang. *treatment emergent adverse events*), które stwierdzono u 38 (88,3%) chorych. U większości pacjentów (83,8%) pierwsze TEAEs obserwowano podczas pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia. Terapię z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych zakończyło 23,3% chorych.

Tabela 78. TEAEs w badaniu *Hansen 2015* włączonym do poszerzonej oceny bezpieczeństwa LDX.

Parametr oceny bezpieczeństwa	Liczba (% [na liczbę zdarzeń] albo zakres)
Łączna liczba zdarzeń niepożądanych [#]	88
Mediana liczby TEAEs na pacjenta	2 (0-6)
Liczba chorych z ≥ 1 TEAEs	38/43 (88,3%)
Liczba chorych przerywających terapię z powodu TEAEs	10*/43 (23,3%)
Liczba chorych z 0 TEAEs	5*/43 (11,6%)
Liczba chorych z 1 TEAEs	13*/43 (30,2%)
Liczba chorych z 2 TEAEs	13*/43 (30,2%)
Liczba chorych z 3 TEAEs	4*/43 (9,3%)
Liczba chorych z 4 TEAEs	4*/43 (9,3%)
Liczba chorych z 5 TEAEs	3*/43 (7,0%)
Liczba chorych z 6 TEAEs	1*/43 (2,3%)
Liczba zdarzeń niepożądanych dotyczących poszczególnych układów narządów	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 9 (10,2%*) • zaburzenia metaboliczne: 30 (34%*) • zaburzenia psychiatryczne: 43 (48,9%*) • zaburzenia kardiologiczne: 3 (3,4%*) • zaburzenia układu nerwowego: 2 (2,3%*) • zaburzenia układu oddechowego: 1 (1,1%*)

Parametr oceny bezpieczeństwa	Liczba (% [na liczbę zdarzeń] albo zakres)
Najczęstsze TEAEs (u ≥ 3 zdarzenia)	3 zdarzenia (3,4%*): nudności; 4 zdarzenia (4,5%*): agresywne zachowanie [^] , złość [^] , zaburzenia snu; 5 zdarzeń (5,7%*): utrata masy ciała [^] ; 6 zdarzeń (6,8%*): tiki [^] , ból brzucha [^] ; 12 zdarzeń (13,6%*): trudności w zasypianiu [^] ; 5 zdarzeń (28,4%*): spadek apetytu [^]
TEAEs obserwowane w liczbie 1 lub 2	zmiany osobowości, chwiejność emocjonalna [^] (<i>emotional lability</i>), spłylenie efektu [^] , zawroty głowy [^] , kołatanie serca, duszność, drażliwość [^] , zespół niespokojnych nóg, zwiększenia tętna serca, niestabilność efektu [^] , niepokój ruchowy (<i>restlessness</i>) [^] , ból w klatce piersiowej, niestabilność emocjonalna [^] , lęk [^] (<i>anxiety</i>), zaburzenia somatyzacji [^] , uczucie zaniepokojenia (<i>anxious mood</i>)
Nasilenie poszczególnych TEAEs	<ul style="list-style-type: none"> • poważne: 0 (0%) • umiarkowane: 24 (27,3%) • łagodne: 64 (72,7%)
Mediana czasu do pierwszego TEAE [miesiące]	0 (0-4)
Czas do pierwszego TEAE	<ul style="list-style-type: none"> • 0 miesięcy – 74,4% • 0,5 miesiąca – 4,7% • 1,0 miesiąca – 4,7% • 3,5 miesiąca – 2,3% • 4,0 miesiąca – 2,3%
Ocena związku TEAEs z leczeniem (za pomocą <i>Naranjo ADR probability scale</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • wątpliwie (<i>doubtful</i>) związane (0): 0 • możliwie (<i>possible</i>) związane (1-4): 39 (44%) • prawdopodobnie (<i>probable</i>) związane (5-8): 49 (56%) • definitywnie (<i>definite</i>) związane (≥ 9): 0

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia;

nie stwierdzono związku między liczbą TEAEs a płcią oraz maksymalną dawką LDX – odpowiednio $p = 0,433$ i $p = 0,99$.

Mediana liczby zdarzeń niepożądanych na pacjenta wyniosła 2. Najczęściej obserwowanymi poszczególnymi TEAEs były spadek apetytu (25 zdarzeń), trudności w zasypianiu (12 zdarzeń) oraz tiki i ból brzucha (po 6 zdarzeń). Z kolei w ramach podziału zdarzeń niepożądanych na poszczególne układy narządów najczęściej stwierdzano zaburzenia psychiatryczne i metaboliczne, odpowiednio 43 i 30 zdarzeń. Nie stwierdzono poważnych zdarzeń niepożądanych. Z powodu wystąpienia zwiększonego tętna serca oraz kołatania serca u dwóch pacjentów nastąpiła redukcja dawki, po której te TEAEs ustąpiły. Ponadto autorzy badania podali, że podobne TEAEs jak przy wcześniejszym terapii ADHD stwierdzono u 41,9% chorych, a nowe rodzaje zdarzeń niepożądanych u 27,3% pacjentów. Za możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem LDX uznano ponad odpowiednio 44% i 56% obserwowanych zdarzeń niepożądanych.

11.5.2 Ocena parametrów życiowych, masy ciała i EKG

W poniższej tabeli zebrano informacje na temat oceny parametrów życiowych, masy ciała pacjentów oraz ich wzrostu, którą przeprowadzono w analizowanym badaniu.

Tabela 79. Ocena parametrów życiowych, wzrostu i masy ciała; LDX; badanie *Hansen 2015*.

Oceniany parametr	Liczba chorych	Mediana	Zakres	IQR
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi podczas ostatniego pomiaru ≥ 120 mmHg	tak/nie: 5/21	–	–	–
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi podczas ostatniego pomiaru ≥ 120 mmHg	tak/nie: 3/23	–	–	–
Akcja serca podczas ostatniego pomiaru ≥ 100 bpm	tak/nie: 2/23	–	–	–
Utrata masy ciała podczas leczenia	tak/nie/brak informacji: 16/11/16	–	–	–
Początkowe skurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mmHg] (n = 39)	–	113	86-143	105; 121
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi; zmiana od wartości początkowej [mmHg] (n = 25)	–	-2	od -16 do 20	-10; 7,5
Początkowe rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mmHg] (n = 39)	–	73	od 51 do 86	65; 79
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi; zmiana od wartości początkowej [mmHg] (n = 25)	–	-4	od -19 do 14	-9; 3
Początkowa akcja serca [bpm] (n = 38)	–	78,50	od 53 do 102	68; 91
Akcja serca; zmiana od wartości początkowej [bpm] (n = 23)	–	5	od -12 do 25	-4; 18
Zmiana masy ciała od wartości początkowej [kg] (n = 27)	–	-0,5	od -10,4 do 12,9	-2,4; 1,1
Zmiana wzrostu od wartości początkowej [cm] (n = 26)	–	2,0	od -0,1 do 11,4	1,1; 3,7

Zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi uległo redukcji – mediana tej zmiany wyniosła odpowiednio -2 i -4 mmHg. Z kolei mediana zmiany akcji serca wyniosła 5 bpm od wartości wyjściowej. Mediana spadku masy ciała chorych wyniosła -0,5 kg, natomiast mediana zmiany wzrostu od wartości wyjściowej 2,0 cm. Utratę masy ciała stwierdzono u 37% pacjentów. Autorzy badania podali także, że żaden z pacjentów nie został skierowany na dalsze badania z powodu obserwowanych zmian ciśnienia tętniczego krwi.

12 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Ogólne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania

Działania niepożądane podczas stosowania Elvanse są typowe dla leczenia psychostymulantami. Bardzo częste działania niepożądane obejmują zmniejszenie łaknienia, bezsenność, suchość w jamie ustnej, bóle głowy i zmniejszenie masy ciała.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane opisywane w badaniach klinicznych i zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość występowania opisano za pomocą następującej konwencji: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 80. Działania niepożądane opisywane w badaniach klinicznych i zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu na podstawie *ChPL Elvanse 2018*.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Dzieci (6-12 lat)	Młodzież (13-17 lat)	Osoby dorosłe
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Reakcja anafilaktyczna	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
	Reakcje z nadwrażliwości	Niezbyt często	Częstość nieznana	Niezbyt często
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zmniejszenie łaknienia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
	Bezsenna	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
	Pobudzenie	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Zaburzenia lękowe	Niezbyt często	Często	Często
	Słotok	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Zmniejszenie popędu płciowego	Nie dotyczy	Nie opisywano	Często
	Depresja	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Tiki nerwowe	Często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Labilność afektu	Często	Niezbyt często	Często
	Dysforia	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Euforia	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Dzieci (6-12 lat)	Młodzież (13-17 lat)	Osoby dorosłe
	Zwiększona aktywność psychoruchowa	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Bruksizm	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Dermatillomania	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Epizody psychiatryczne	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
	Mania	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Omamy	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
	Agresja	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często	Często	Często
	Niepokój	Niezbyt często	Często	Często
	Drżenie	Niezbyt często	Często	Często
	Nadmierna senność	Często	Często	Niezbyt często
	Drgawki	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
	Dyskinezy	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
<i>Zaburzenia okulistyczne</i>	Niewyraźne widzenie	Niezbyt często	Częstość nieznana	Niezbyt często
	Poszerzenie źrenic	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia kardiologiczne</i>	Częstoskurcz	Często	Często	Często
	Kołatania serca	Niezbyt często	Często	Często
	Kardiomiopatia	Częstość nieznana	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Objaw Raynaud'a	Niezbyt często	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Duszność	Niezbyt często	Często	Często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Suchość w jamie ustnej	Często	Często	Bardzo często
	Biegunka	Często	Często	Często
	Zaparcia	Często	Niezbyt często	Często
	Ból w nadbrzuszu	Bardzo często	Często	Często
	Nudności	Często	Często	Często
	Wymioty	Często	Często	Niezbyt często
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Eozynofilowe zapalenie wątroby	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
	Nadmierne pocenie	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Pokrzywka	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Wysypka	Często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Obrzęk naczyniorucho-	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Dzieci (6-12 lat)	Młodzież (13-17 lat)	Osoby dorosłe
	wy			
	Zespół Stevensa-Johnsona	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia wzrodu prącia	Nie dotyczy	Niezbyt często	Często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Drażliwość	Często	Często	Często
	Znużenie	Często	Często	Często
	Uczucie „roztrzęsienia”	Niezbyt często	Często	Często
	Gorączka	Często	Często	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie ciśnienia tętniczego	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często	Bardzo często	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

- *Bezsenność*

Bezsenność ogółem, początkowa, śródsenna oraz późna.

- *Zmniejszenie masy ciała*

W 4-tygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem dzieci w wieku 6-12 lat, średnie zmniejszenie masy ciała od wartości początkowych do punktu końcowego badania wyniosło 0,4, 0,9 i 1,1 kg odpowiednio w grupach otrzymujących dawkę produktu leczniczego Elvanse 30 mg, 50 mg i 70 mg. W grupie placebo obserwowano przyrost masy ciała średnio o 0,5 kg. Podczas 4 tygodni leczenia większe dawki powodowały odpowiednio wyraźniejsze zmniejszenie masy ciała. Na podstawie dokładnych pomiarów masy ciała dzieci w wieku 6-12 lat stwierdzono, że długotrwałe leczenie produktem Elvanse 7 dni w tygodniu przez rok spowalnia rozwój fizyczny wyrażony za pomocą masy ciała; po uwzględnieniu różnic wynikających z wieku i płci wykazano zmianę średniej wartości wyrażonej w centylach o -13,4 w ciągu 1 roku. Średnie wyjściowe wartości centyli wynosiły 60,9 (n=271), a po 12 miesiącach 47,2 (n=146).

W 4-tygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym oceniano leczenie produktem Elvanse w dawkach 30 mg, 50 mg i 70 mg u młodzieży w wieku 13-17 lat. Stwierdzono, że średnie zmniejszenie masy ciała od początku do punktu końcowego badania wyniosło odpowiednio w podanych grupach dawko-

wania 1,2, 1,9 i 2,3 kg, natomiast w grupie otrzymującej placebo stwierdzono przyrost masy ciała o 0,9 kg. Na podstawie dokładnych pomiarów masy ciała młodzieży w wieku 13-17 lat stwierdzono, że długotrwałe leczenie produktem Elvanse, 7 dni w tygodniu, przez rok spowalnia rozwój fizyczny wyrażony za pomocą masy ciała; po uwzględnieniu różnic wynikających z wieku i płci wykazano zmianę średniej wartości wyrażonej w centylach o -6,5 w ciągu 1 roku. Średnie wyjściowe wartości centyli wynosiły 66,0 (n=265), a po 12 miesiącach 61,5 (n=156).

Na podstawie dokładnych pomiarów masy ciała u dzieci i młodzieży (w wieku 6-17 lat) przyjmujących produkt leczniczy Elvanse przez ponad dwa lata, stwierdzono, że nieprzerwane stosowanie (7 dni w tygodniu przez dwa lata) prowadziło do spowolnienia wzrostu, wyrażonego za pomocą masy ciała. U dzieci i młodzieży średnie wyjściowe wartości centyli masy ciała oraz odchylenia standardowe (SD) wynosiły 65,4 (SD 27,11) (n=314), a po 24 miesiącach 48,2 (SD 29,94) (tydzień 104., n=189). Po uwzględnieniu różnic wynikających z wieku i płci wykazano zmianę średniej wartości wyrażonej w centylach o -16,9 (SD 17,33) w ciągu 2 lat.

- *Eozynofilowe zapalenie wątroby*

W badaniach klinicznych nie opisano przypadków tego zaburzenia.

- *Obrzęk naczynioruchowy*

W badaniach klinicznych nie opisano przypadków tego zaburzenia.

- *Zespół Stevensa-Johnsona*

W badaniach klinicznych nie opisano przypadków tego zaburzenia.

13 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania LDX w terapii pacjentów chorych na ADHD, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs – *suspected adverse drug reactions*) – bazy *European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance)* prowadzonej przez EMA oraz bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center*.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Elvanse oraz substancji czynnych lisdeksamfetaminy dimezylanu.

Na stronach internetowych *European Medicines Agency (EMA)* oraz FDA nie odnaleziono informacji na temat zdarzeń niepożądanych dla leku Elvanse. W *European database of suspected adverse drug reaction reports*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat zdarzeń niepożądanych dla substancji lisdeksamfetamina raportowanych u 2640 pacjentów (dane do października 2018 r.), najczęściej następujących kategorii: zaburzenia psychiczne (n=1284, 48,6%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=820, 31,1%), zaburzenia układu nerwowego (n=728, 27,6%) i urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n=544, 20,6%) (*EudraVigilance 2018*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre* zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 10747 chorych leczonych produktem Elvanse, które dotyczyły najczęściej następujących kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=4943, 46,0%), zaburzenia psychiczne (n=4258, 39,6%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n=2776, 25,8%), zaburzenia układu nerwowego (n=2582, 24,0%) (*WHO-UMC 2018*).

Data ostatniego wyszukiwania: do 05 listopada 2018 roku.

14 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających LDX stosowaną w terapii chorych na ADHD (nie wprowadzono ograniczenia dotyczącego wcześniejszej terapii), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* w dniu 05.11.2018 r. W pole wyszukiwania wpisano kwerendę (LDX OR lisdexamfetamine OR Elvanse AND ADHD OR Attention Deficit Hyperactivity Disorder), uzyskano 32 trafienia w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 7 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*. Włączano badania w toku lub próby zakończone 1, 2, 3 lub 4 fazy, ale bez opublikowanych wyników. Wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*). W polu kryteriów włączenia dotyczącym wieku pacjentów (*clinicaltrials.gov*) zaznaczono opcję „birth-18”.

Ostatecznie uwzględniono 7 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 81. Badanie w toku oceniające produkt Elvanse.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT03337646	A Multi-Center, Open Label, Evaluation of the Effect and Safety of Lisdexamfetamine in Children Aged 6-12 With Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder	Metodyka: wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne (interwencyjne) IV fazy, bez zaślepienia Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa LDX (Vyvanse) u dzieci w wieku 6-12 lat chorych na ADHD i autyzm	Rozpoczęcie: 28.09.2018 Zakończenie: październik 2018 Liczba uczestników: 40 Sponsor: JPM van Stralen Medicine Professional. Trwa rekrutacja uczestników.
NCT02170298	Effects of Lisdexamfetamine on Cognitive Control and Reward Response in Adolescents and Young Adults With ADHD: Neural and Clinical Outcomes	Metodyka: badanie kliniczne (interwencyjne) IV fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem (uczestnicy, opiekunowie, badacze, osoby oceniające punkty końcowe) i kontrolą PBO, z grupami naprzemiennymi (<i>crossover</i>) Cel: ocena wpływu LDX (Vyvanse) na funkcje poznawcze u dzieci w wieku 12-18 lat chorych na ADHD	Rozpoczęcie: luty 2014 Zakończenie: maj 2017 Liczba uczestników: 13 Sponsor: University of California, Davis Badanie ukończone, nie opublikowano wyników.
NCT02259517	Imaging Stimulant vs. Non-Stimulant Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)	Metodyka: badanie kliniczne (interwencyjne) z randomizacją, bez zaślepienia Cel: ocena zmian w strukturze i funkcjo-	Rozpoczęcie: wrzesień 2014 Zakończenie: lipiec 2020

Elvanse®
(lisdexamfetamina dimezylanu)

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

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
		nowaniu mózgu dzieci w wieku 6-17 lat chorych na ADHD leczonych LDX (Vyvanse) vs guanfacyna, oraz w porównaniu do zdrowej kontroli	Liczba uczestników: 160 Sponsor: New York State Psychiatric Institute Trwa rekrutacja uczestników.
NCT00807222	Study of the Effect of Vyvanse (Lisdexamfetamine Dimesylate) on Sleep in Children Aged 6-12 Years With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)	Metodyka: jednośrodkowe badanie kliniczne (interwencyjne) z randomizacją, w układzie równoległym, z podwójnym zaślepieniem (uczestnicy, opiekunowie, badacze) Cel: ocena wpływu LDX (Vyvanse) na zaburzenia snu u dzieci chorych na ADHD w wieku 6-12 lat w porównaniu do placebo	Rozpoczęcie: kwiecień 2008 Zakończenie: sierpień 2008 Liczba uczestników: 24 Sponsor: Clinical Study Centers, LLC Badanie ukończone, nie opublikowano wyników.
NCT01415440	Examining the Effects of Stimulant Medication on Emotional Lability in Patients With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)	Metodyka: badanie kliniczne (interwencyjne) z randomizacją, w układzie równoległym, z podwójnym zaślepieniem (uczestnicy, opiekunowie, badacze, osoby oceniające punkty końcowe) Cel: ocena zmian w strukturze i funkcjonowaniu mózgu dzieci w wieku 6-25 lat chorych na ADHD leczonych LDX (Vyvanse) w porównaniu do placebo, oraz w porównaniu do zdrowej kontroli	Rozpoczęcie: sierpień 2011 Zakończenie: czerwiec 2018 Liczba uczestników: 117 Sponsor: New York State Psychiatric Institute Badanie ukończone, nie opublikowano wyników.
NCT03333668	Experimental fMRI Study on the Comparison of the Brain Function Effects of a Single Dose of Guanfacine and Lisdexamfetamine Relative to Placebo in Children and Adolescents With ADHD	Metodyka: badanie kliniczne (interwencyjne) z randomizacją, w układzie naprzemiennym (<i>crossover</i>), z podwójnym zaślepieniem (uczestnicy, badacze) Cel: ocena zmian aktywacji w mózgu po podaniu pojedynczej dawki LDX (Vyvanse) vs guanfacyna vs placebo u chorych na ADHD płci męskiej w wieku 10-18 lat	Rozpoczęcie: 01.03.2018 Zakończenie: 31.12.2020 Liczba uczestników: 20 Sponsor: King's College London Nie rozpoczęto rekrutacji uczestników.
NCT02136147	Naturalistic Study of ADHD Medication and Predictors of Treatment Outcome	Metodyka: prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe, o okresie obserwacji 12 miesięcy, w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej Cel: ocena różnych leków stosowanych w terapii ADHD (LDX [Elvanse], ATX, guanfacyna, metylofenidat) u dzieci chorych na ADHD w wieku 6-18 lat rozpoczynających leczenie ADHD w publicznych placówkach psychiatrii dziecięcej i młodzieżowej w Sztokholmie i na Gotlandii; ocena wpływu polimorfizmu genetycznego na występowanie AEs, skuteczność terapii, ocena czynników15 predykcyjnych wystąpienia odpowiedzi na leczenie	Rozpoczęcie: czerwiec 2015 Zakończenie: marzec 2019 Liczba uczestników: 2000 Sponsor: Karolinska Institutet Badanie w toku, uczestnictwo na indywidualne zaproszenie.

16 Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych zidentyfikowano 7 przeglądów systematycznych, w których odnaleziono informacje odnośnie porównania LDX z ATX u dzieci i młodzieży w wieku > 6 lat: *Frampton 2018, Padilha 2018, Joseph 2017, Li 2017, Luan 2017, Roskell 2014 oraz Coghill 2014a*. Odnalezione opracowania potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria przyjęte w niniejszej analizie, a nie zostałyby odnalezione w przeprowadzonym wyszukiwaniu. Wyniki porównań pośrednich w ramach przeprowadzonych w przeglądach metaanaliz sieciowych wskazywały na istotnie wyższą skuteczność LDX w odniesieniu do ATX (m.in. w ocenie nasilenie objawów schorzenia, jak i problemów behawioralnych dzieci), przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa obu leków, w tym podobną częstością wycofania z badania z powodu AEs.

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych zidentyfikowano łącznie 15 publikacji, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Poza wspomnianym badaniem *SDP489-317* (opisanym w 3 publikacjach (*Dittmann 2013, Dittmann 2014 oraz Nagy 2016*)) uwzględniono również próbę *SDP-489-404* (*Coghill 2017, Coghill 2018 oraz Banaschewski 2018*), przedstawiającą długookresową ocenę LDX, w tym wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *SDP489-317*. Włączono również 3 publikacje (*Jain 2011, Jain 2013, Coghill 2014*) prezentujące analizy *post-hoc* dla skuteczności LDX w podgrupie chorych leczonych wcześniej MPH, 1 publikację prezentującą analizę *post-hoc* z badania eksperymentalnego oceniającą związek między wcześniejszym leczeniem a bezpieczeństwem kardiologicznym (*Wigal 2010*), 3 publikacje opisujące wyniki retrospektywnej analizy na podstawie dużej bazy danych (*Setyawan 2013, Setyawan 2013a oraz Setyawan 2013b*), 1 publikację prezentującą wyniki badania ankietowego prowadzonego wśród rodziców dzieci rozpoczynających terapię LDX (*Antonucci 2010*) oraz 1 publikację opisującą badanie retrospektywne oceniające bezpieczeństwo LDX w populacji osób wcześniej leczonych (*Hansen 2015*).

LDX vs ATX w populacji dzieci po niepowodzeniu MPH – badanie z randomizacją SDP489-317

Odnaleziono jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym terapię lisdeksamfetaminą (LDX, psychostymulujący długodziałający prolek) porównano z leczeniem atomoksetyną (ATX, niepsychostymulujący inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny) w populacji dzieci i młodzieży z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD), którzy nie odpowiadali na wcze-

śniejszą terapię metylofenidatem (MPH). Badanie SPD489-317 opisano w trzech publikacjach: *Dittmann 2013*, *Dittmann 2014* i *Nagy 2016*. W próbie, w której wyróżniono 4-tygodniowy okres dopasowywania dawki oraz 5-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego, w wyniku randomizacji do terapii LDX przypisano 133 chorych, a do terapii ATX 134 pacjentów – ostatecznie interwencję otrzymało odpowiednio 128 i 134 pacjentów. Badanie było sponsorowane przez firmę Shire.

Skuteczność kliniczna

W analizowanej populacji docelowej lisdeksamfetamina w odniesieniu do atomoksetyny charakteryzowała się (wyniki dla 9-tygodniowej obserwacji, chyba, że zaznaczono inaczej):

- znamienne krótszą (o 9 dni, 45%) **medianą czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie** (bardzo duża lub duża poprawa w skali CGI-I), odpowiednio 12 vs 21 dni, $p = 0,001$;
- znamienne większym **odsetkiem pacjentów uzyskujących odpowiedź istotnie kliniczną w skali CGI-I**: 81,7% vs 93,6%, $RB = 1,28$ (95% CI: 1,10; 1,50), $NNT = 6$ (95% CI: 4; 14), $p = 0,0013$. Znamienne różnice między interwencjami odnotowano dla wszystkich wizyt kontrolnych;
- istotnie większym odsetkiem chorych z **odpowiedzią na leczenie**, definiowaną jako uzyskanie redukcji punktacji oceniającej **nasilenie objawów choroby w skali ADHD-RS-IV o co najmniej 25%**: $RB = 1,18$ (95% CI: 1,06; 1,31), $NNT = 8$ (95% CI: 5; 12), $p = 0,0033$; **30%**: $RB = 1,20$ (95% CI: 1,07; 1,36), $NNT = 7$ (95% CI: 5; 19), $p = 0,0026$ i **50%**: $RB = 1,45$ (95% CI: 1,19; 1,77), $NNT = 5$ (95% CI: 3; 9), $p = 0,0002$. Znamienne różnice między interwencjami odnotowano dla wszystkich wizyt kontrolnych;
- znamienne większym prawdopodobieństwem **utrzymywania się odpowiedzi na leczenie** (w okresie 4-9 tygodnia obserwacji) definiowanej **w skali CGI-I** (bardzo duża lub duża poprawa): $RB = 1,32$ (95% CI: 1,01; 1,73), $NNT=8$ (95% CI: 5; 136) $p=0,0405$; jak również **w skali ADHD-RS-IV** jako **$\geq 25\%$** redukcja punktacji: 1,28 (95% CI: 1,04; 1,57), $NNT=7$ (95% CI: 4; 40), $p=0,0198$; **$\geq 30\%$** redukcja punktacji: 1,30 (95% CI: 1,03; 1,62), $NNT=8$ (95% CI: 4; 49), $p=0,0240$; **$\geq 50\%$** redukcja punktacji: 1,76 (95% CI: 1,22; 2,54), $NNT=6$ (95% CI: 4; 15), $p=0,0024$;
- istotnie większą **redukcją natężenia objawów** zarówno w ocenie całkowitej punktacji **skali ADHD-RS-IV**: $MD = -6,5$ (95% CI: -9,3; -3,6), $p < 0,001$, jak podskali oceniającej **nieuwagę**: $MD = -3,4$ (95% CI: -4,9; -1,8), $p < 0,001$ oraz **nadpobudliwość-impulsywność**: $MD = -3,2$ (95% CI: -4,6; -1,7), $p < 0,001$ (istotne różnice między analizowanymi interwencjami obserwowano także podczas każdej wcześniejszej wizyty kontrolnej);

- znamienne większym prawdopodobieństwem **osiągnięcia remisji objawów** (uzyskanie punktacji 1 lub 2 w skali CGI-S): RB = 1,31 (95% CI: 1,03; 1,66), NNT = 7 (95% CI: 4; 54), p = 0,0274;
- istotnie większym prawdopodobieństwem **poprawy o >1 kategorię oceny ciężkości objawów w skali CGI-S**: RB = 1,17 (95% CI: 1,00; 1,36), NNT = 9 (95% CI: 5; 201), p = 0,0454 (obliczenia własne), jak i **o ≥ 1 kategorię** w 4 tygodniu (p < 0,05) i 9 tygodniu (p < 0,01) (obliczenia autorów badania, LOCF);
- znamienne mniejszym **ograniczeniem stanu funkcjonalnego pacjenta wg punktacji całkowitej skali WFIRS-P** (p = 0,046), jak i jej domen oceniających **funkcjonowanie w szkole** (p = 0,002) i **aktywność społeczną** (p = 0,014).

Bezpieczeństwo

- TEAEs, czyli AEs w trakcie leczenia (z ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*) stwierdzono u 71,9% chorych otrzymujących LDX i 70,9% pacjentów leczonych ATX, a do najczęstszych TEAEs podczas terapii LDX należały obniżenie apetytu, zmniejszenie masy ciała oraz ból głowy, a w przypadku leczenia ATX ból głowy, nudności i senność;
- nie stwierdzono istotnych różnic między tymi grupami pod względem częstości występowania poważnych TEAEs oraz prowadzących do przerwania leczenia;
- nie odnotowano żadnych przypadków ciężkich TEAEs oraz zgonów;
- ryzyko występowania większości zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii było podobne dla LDX i ATX;
- obniżenie apetytu i zmniejszenie masy ciała występowało istotnie statystycznie częściej podczas terapii LDX (działania charakterystyczne dla leków psychostymulujących), odpowiednio RR = 2,47 (95% CI: 1,39; 4,39), NNH = 7 (95% CI: 5; 17), p = 0,002 i RR = 3,26 (95% CI: 1,60; 6,63), NNH = 7 (95% CI: 5; 15), p = 0,0011, podczas gdy senność istotnie rzadziej w tej grupie, RR = 0,26 (95% CI: 0,09; 0,76), NNT = 12 (95% CI: 7; 40), p = 0,0139;
- autorzy podali, że żaden z pacjentów nie zakończył udziału w badaniu z powodu klinicznie istotnej zmiany w pomiarach ciśnienia tętniczego krwi czy akcji serca, a także klinicznie istotnych zmian parametrów EKG;
- obliczenia przeprowadzone przez autorów raportu wykazały natomiast, że zmniejszenie masy ciała o ≥ 7% od wartości wyjściowych oraz przejście do niższej kategorii BMI było istotnie częstsze podczas terapii LDX (odpowiednio RR = 5,89 [95% CI: 2,56; 13,55], NNH = 5 [95% CI: 4; 8], p < 0,0001 i RR = 2,82 [95% CI: 1,23; 6,48], NNH = 11 [95% CI: 6; 43], p = 0,0145), a redukcja masy ciała istotnie

statystycznie, o 1,15 kg większa u pacjentów otrzymujących ten lek w porównaniu do ATX, MD = -1,15 (95% CI: -1,55; -0,75) kg, $p < 0,0001$.

Długoterminowa ocena LDX – badanie SPD489-404

Badanie SPD489-404 (NCT01328756) było długookresową, wieloośrodkową, otwartą próbą kliniczną IV fazy, przeprowadzoną w ramach oceny porejestacyjnej. Jest to obecnie badanie kliniczne LDX o najdłuższym okresie obserwacji u dzieci i młodzieży z ADHD, wykonane i zaprojektowane w taki sposób, aby obejmowało kompleksową analizę bezpieczeństwa oraz utrzymywania się odpowiedzi klinicznej w okresie 2 lat obserwacji. W publikacji *Coghill 2017* przedstawiono główne wyniki oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa badania, w publikacji *Coghill 2018* przedstawiono ocenę funkcji poznawczych, natomiast publikacja *Banaschewski 2018* oceniała wpływ terapii LDX na rozwój i dojrzewanie płciowe.

Spośród chorych włączonych do długookresowego badania SPD489-404, uczestniczący wcześniej w badaniach klinicznych dla LDX stanowili 39,5% populacji ogólnej, w tym byli to pacjenci z badania SDP489-317 po nieskuteczności MPH. 60,5% populacji było włączone *de novo*, przy czym łącznie 86% pacjentów było wcześniej leczonych z powodu ADHD i miało niepowodzenie tego leczenia (wykluczano chorych, u których aktualnie stosowane leczenie ADHD umożliwiało skuteczną kontrolę objawów przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa).

Badanie prowadzono w 35 europejskich ośrodkach, w tym w Polsce. Finansowanie zapewniał *Shire Development LLC*. Pierwszorzędowym punktem końcowym była długoterminowa ocena tolerancji i bezpieczeństwa stosowania LDX, a ocena skuteczności stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.

Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności wykonywana była w populacji FAS (*full analysis set*), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy mieli wykonaną przynajmniej jedną ocenę skuteczności po rozpoczęciu leczenia (N=299).

Zmiana punktacji skali ADHD-RS-IV. Zaobserwowano zmniejszenie całkowitego wyniku, średnia zmiana w punkcie LOTA (ostatnia ocena w trakcie leczenia) wyniosła -25,8 (95% CI: -27,0; -24,5) w stosunku do wartości początkowej. Zmniejszeniu uległa również punktacja podskali oceniającej **hiperaktywność/impulsywność**: -12,6 (95% CI: -13,4; -11,9) oraz nieuwagę: -13,1 (95% CI: -13,8; -12,4). Wszystkie powyższe zmiany były istotne statystycznie: $p < 0,0001$.

Zmiana wyniku skali CGI-I. Odpowiedź klinicznie istotną, definiowaną jako bardzo duża lub duża poprawa, na końcu badania (104 tydzień) uzyskało 89,1% chorych, a w punkcie LOTA odsetek ten wyniósł 77,9%.

Istotna klinicznie odpowiedź na leczenie definiowana jako uzyskanie $\geq 30\%$ redukcji całkowitego wyniku ADHD-RS-IV i wynik 1 lub 2 w skali CGI-I (duża lub duża poprawa) wystąpiła u 77,3% pacjentów w punkcie LOTA uzyskanie wyniku CGI-I 1 lub 2, natomiast $\geq 50\%$ redukcja i uzyskanie wyniku CGI-I 1 lub 2 u 69,2% chorych.

Bezpieczeństwo

Populację analizy bezpieczeństwa stanowili wszyscy włączeni pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę LDX w czasie badania (N=314).

Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs) raportowano u 89,8% pacjentów, większość z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie (odpowiednio 35,7% i 42,4%). Najczęstszymi TEAEs ($>20\%$ pacjentów) były: zmniejszenie apetytu (54,1% chorych), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (23,2%), ból głowy (21,7%) i zmniejszenie masy ciała (20,1%). W trakcie badania nie odnotowano żadnych zgonów.

Częstość poszczególnych TEAEs była podobna u dzieci i nastolatków. ≥ 1 TEAE odnotowano u 89,6% dzieci w wieku 6-12 lat i 90,2% nastolatków (13-17 lat).

U pacjentów otrzymujących większe dawki LDX częstość TEAEs była większa: TEAEs odnotowano u 54,6% chorych otrzymujących LDX w dawce 30 mg, 66,0% chorych leczonych dawką 50 mg i 78,6% pacjentów otrzymujących lek w dawce 70 mg.

TEAEs związane z leczeniem wystąpiły u 73,9% pacjentów. Najczęstszymi TEAEs związanymi ze stosowanym leczeniem ($>10\%$ pacjentów) były zmniejszenie apetytu (49,4%), zmniejszenie masy ciała (18,2%), i bezsenność (13,1%).

Ciężkie (*serious*) TEAEs raportowano u 8,9% chorych (36 zdarzeń), 4 z nich było uznanych za związane z LDX (trzy przypadki omdlenia i jedna ciężka arytmia).

TEAEs prowadzące do zakończenia badania wystąpiły u 12,4% chorych (59 zdarzeń). Dwa spośród nich uznano za ciężkie (*serious*): arytmię (n = 1) i próbę samobójczą (n = 1). Najczęstszymi TEAEs prowadzą-

cyymi do zakończenia badania były: zmniejszenie apetytu (2,2%), brak skuteczności leku (1,9%), obniżenie nastroju (1,3%), drażliwość (1,3%), tiki (1,0%), bezsenność (1,0%), agresja (0,6%), apatia (0,6%), tachykardia (0,6%) i zmniejszenie masy ciała (0,6%).

Oznaki życiowe i parametry kardiologiczne. Leczenie LDX było związane ze zwiększeniem akcji serca o 7,0 uderzeń/minutę (95% CI: 5,7; 8,2; zakres: -32 do 4), skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) o 3,4 mmHg (95% CI: 2,2; 4,5; zakres: -26 do 40) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) o 3,2 mmHg (95% CI: 2,2; 4,2; zakres: -24 do 25) w punkcie LOTA. Potencjalnie klinicznie istotne wysokie wartości akcji serca (≥ 110 /min.) odnotowano u 22 (7,0%) pacjentów, czworo z nich spełniło to kryterium w trakcie więcej niż jednej wizyty kontrolnej. W trakcie terapii LDX średnia wartość odstępu QTcF zmniejszyła się o -0,6 ms (95% CI: -2,3; 1,2; zakres: -50 do 53), a potencjalnie klinicznie istotnie wysoką długość odstępu QTcF (≥ 450 ms) odnotowano u jednego pacjenta.

Zmiana masy ciała, wzrostu i BMI. W trakcie terapii LDX zaobserwowano średnie zwiększenie masy ciała o 2,1 kg (SD: 5,83; 95% CI: 1,5; 2,8; zakres: -20 do 34) i wzrostu o 6,1 cm (SD: 4,90; 95% CI: 5,6; 6,7; zakres: -1 do 20) i średnie zmniejszenie wartości BMI o 0,5 kg/m² (SD: 1,72; 95% CI: -0,7; -0,3; zakres: -7 do 10) w momencie LOTA w stosunku do wartości początkowych.

Potencjalnie klinicznie istotne (PCI) zmniejszenie masy ciała (o $\geq 7\%$) w jakimkolwiek punkcie badania stwierdzono u 112 (35,8%) pacjentów. Z kolei klinicznie istotne zwiększenie masy ciała w jakimkolwiek punkcie czasowym stwierdzono u 129 (41,2%) pacjentów.

Dojrzewanie płciowe. Większość uczestników pozostała na etapie wyjściowym w stadium Tannera lub przechodziła do wyższej kategorii (następował rozwój płciowy). Uzyskane wyniki nie dowodzą, że leczenie LDX ma klinicznie istotny wpływ na dojrzewanie płciowe. Nie można również wykluczyć możliwości, że pozostanie na tym samym etapie rozwoju wg skali Tannera może stanowić opóźnienie w rozwoju dojrzewania płciowego u niektórych osób. Autorzy badania zwracają uwagę na fakt, że interpretacja uzyskanych wyników jest utrudniona ze względu na brak dostępnych dobrej jakości danych normatywnych, które mogłyby stanowić punkt odniesienia.

Ocenę psychiatryczną pacjentów wykonywano na podstawie zmian wyników **skal BPRS-C** (*Brief Psychiatric Rating Scale for Children*) i **C-SSRS** (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*). W trakcie leczenia LDX zaobserwowano zmniejszenie średnich wyników BPRS-C (oznaczające poprawę). Za punkty szczególnego znaczenia w skali BPRS-C uznano punkt 6 (myśli samobójcze – myśli, groźby lub próby samobójcze) i punkt 9 (halucynacje – wizualne, słuchowe lub inne tego typu doświadczenia i percepcje).

U dwóch uczestników zgłoszono umiarkowanie ciężkie (*moderately severe*) odpowiedzi na punkt 6, przy czym żaden z tych chorych nie zgłosił TEAEs w postaci myśli samobójczych. Trzeci pacjent udzielił odpowiedzi w punkcie 6 jako skrajnie ciężkie (*extremely severe*), u pacjenta stwierdzono próbę samobójczą zgłoszoną jako ciężkie (*serious*), poważne (*severe*) TEAE. W punkcie 9 skali BPRS-C nie zgłoszono reakcji o umiarkowanie ciężkim, ciężkim lub skrajnie ciężkim charakterze.

Na podstawie wyników skali C-SSRS myśli samobójcze odnotowano u 7 pacjentów w jakimkolwiek punkcie czasowym (u dwóch pacjentów na 4 wizycie, u dwóch na 5 wizycie, u dwóch na 7 wizycie i u jednego w dniu 61 stanowiącym moment przedwczesnego zakończenia badania; u dwóch z nich raportowania zachowania samobójcze jako TEAEs).

Ogółem, w każdej z ocen (zgłaszane TEAEs, skale BPRS-C i C-SSRS) dziewięciu pacjentów zgłosiło myśli i/lub zachowania samobójcze w jednym lub więcej pomiarach.

Ocenę funkcji poznawczych wykonywano za pomocą **testu CANTAB** (*the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*). Funkcje poznawcze oceniano za pomocą wcześniej określonych czterech zadań, uznanych za kluczowe domeny poznawcze zaangażowane w patofizjologię i leczenie ADHD: opóźnione dopasowanie do próbki (DMS, z ang. *Delayed Matching to Sample*), przestrzenna pamięć robocza (SWM, z ang. *Spatial Working Memory*), zatrzymanie sygnału zadania (SST, z ang. *Stop Signal Task*) i czas reakcji (RTI, z ang. *Reaction Time*), dla którego wykazano, że jest wrażliwy na potencjalne szkodliwe efekty. Dla każdej z kluczowych domen nie zaobserwowano potencjalnie klinicznie znaczącego pogorszenia w kluczowej zmiennej.

- W przypadku domeny DMS wyniki kluczowe, czyli procent poprawnych zadań w trakcie całego badania były stabilne i zbliżone do wartości początkowych. W ocenie mediany czasu reakcji w przypadku prawidłowych zadań poprawę definiowaną jako potencjalnie klinicznie istotną obserwowano po 6 miesiącach leczenia, która utrzymywała się przez cały okres obserwacji.
- W przypadku domeny SWM po 6 miesiącach leczenia zaobserwowano klinicznie istotną poprawę całkowitego błędu między wyszukiwaniami (-22,8%), która utrzymywała się przez cały okres badania (-32,36% w LOTA).
- W przypadku domeny SST zaobserwowano potencjalnie klinicznie istotną poprawę czasu reakcji zatrzymania zadania po sygnale – redukcja o 18,9% po 6 miesiącach i o 25,7% w punkcie LOTA (w stosunku do wartości początkowej).

- W przypadku domeny RTI kluczowe wyniki (prostej mediany czasu reakcji i mediany czasu reakcji w 5-dokłowym teście) były zbliżone do wartości początkowych przez cały okres badania oraz w punkcie LOTA.

Analizy *post-hoc* – ocena w podgrupach chorych po niepowodzeniu MPH

W analizie uwzględniono 3 analizy *post-hoc* do badań z randomizacją oraz prób bez randomizacji: *Jain 2011*, *Jain 2013* oraz *Coghill 2014*. Publikacje te prezentowały wyniki w podgrupie chorych wcześniej leczonych, uwzględnionych w badaniach RCT *Biederman 2007* (publikacja *Jain 2011*), *Wigal 2009* (publikacja *Jain 2013*) oraz *SPD489-325 (Coghill 2014)*, jak również uwzględnionych w prospektywnym badaniu bez randomizacji *Findling 2009 (Jain 2013)*. Podgrupa chorych rozpatrywana w publikacji *Jain 2011* objęła 26 osób (19 LDX, 7 PBO), natomiast najbardziej liczną grupę (n = 95; LDX: 49, PBO: 46) oceniono w publikacji *Coghill 2014*. W ramach publikacji *Jain 2013* opisano grupę 83 chorych z badania *Findling 2009* oraz grupę 67 chorych (LDX i PBO – badanie typu *cross-over*) z badania *Wigal 2009*. Okresy obserwacji wynosiły od 4 tygodni w badaniu *Biederman 2007*, poprzez 6 tygodni w próbie *Wigal 2009* oraz 7 w próbach *Findling 2009* oraz *SPD489-325*.

W każdej z uwzględnionych analiz *post-hoc* odnotowano poprawę (zmniejszenie) wyniku skali ADHD-RS-IV podczas terapii LDX, a procentowa poprawa wносиła od 57% (*Jain 2011*, *Jain 2013*) do 65% (*Jain 2013*, dane z badania *Findling 2009*). W każdej z analiz, w której przedstawiono porównanie zmian wyniku tej skali w grupie LDX z grupą PBO, odnotowano znamienne różnice na korzyść LDX: -17,6 (95% CI: -29,65; -5,49), p = 0,0063 w publikacji *Jain 2011*; -17,1 (95% CI: -21,38; -12,85) w publikacji *Jain 2013* oraz -21,8 (95% CI: -26,0; -17,5) w publikacji *Coghill 2014*.

Kliniczną odpowiedź na leczenie (przynajmniej 30% zmniejszenia wyniku ADHD-RS-IV i wynik CGI-I 1 lub 2) uzyskiwała większość chorych otrzymujących LDX – 78,9% w publikacji *Jain 2011* oraz 80,6% w publikacji *Jain 2013* i odsetki te były większe w porównaniu z PBO (42,9% i 14,9%, odpowiednio w obu publikacjach) – w drugim przypadku obserwowane różnice były znamienne statystycznie: RB = 5,40 (95% CI: 3,01; 9,68), p < 0,0001, NNT = 2 (95% CI: 2; 2). Podobnie, uzyskanie remisji objawów stwierdzano częściej u chorych otrzymujących LDX w porównaniu z chorymi otrzymującymi PBO: 63,2% vs 14,3% w publikacji *Jain 2011* oraz 28,4% vs 10,4% w *Jain 2013* – istotność statystyczną wykazano w przypadku drugiego porównania: RB = 2,71 (95% CI: 1,22; 6,03), p = 0,0141, NNT = 6 (95% CI: 4; 21).

Rzeczywista praktyka kliniczna – analiza retrospektywna na podstawie bazy danych MarketScan

Odnaleziono 3 publikacje (*Setyawan 2013*, *Setyawan 2013a* oraz *Setyawan 2013b*) opisujące wyniki retrospektywnej analizy na podstawie danych z dużej bazy obejmującej informacje o realizacji recept w systemie ubezpieczeń zdrowotnych w USA (baza MarketScan). W analizach wyróżniono grupę chorych wcześniej leczonych (w tym ponad 90% MPH) w wieku 6-17 lat, która została uwzględniona w niniejszej analizie. Opisywane publikacje opisywały ryzyko przerwania leczenia, przypadki konieczności uzupełniania terapii dodatkowymi lekami oraz ocenę przestrzegania zaleceń odnośnie leczenia (ang. *adherence*). W publikacjach wyróżniono grupę LDX (n = 12541, n = 9154 w publikacji *Setyawan 2013a*), ATX (n = 3758) oraz kilka grup leczenia MPH (OROS MPH, MPH LA, MPH SA, AMPH LA oraz AMPH-SA). Analizowane dane w okresie 1 roku od wybranej daty rozpoczęcia leczenia danym lekiem (ang. *index date*).

W grupie chorych otrzymujących wcześniej leczenie **ryzyko przerwania leczenia** LDX w danym czasie było istotnie mniejsze w porównaniu z pozostałymi ocenianymi grupami leków ($p < 0,05$). W porównaniu LDX z ATX odsetek chorych przerywających leczenie wyniósł odpowiednio 74% vs 82%, a hazard względny przerwania leczenia (uwzględniający dopasowanie względem potencjalnych czynników zakłócających) 0,83 (95% CI: 0,79; 0,86) i był znamieny statystycznie ($p < 0,0001$). Korzystny, istotny statystycznie wynik dla LDX został potwierdzony w analizach wrażliwości.

Konieczność uzupełniania prowadzonego leczenia była niska w grupie LDX (14,1%) i istotnie niższa w porównaniu z pozostałymi ocenianymi grupami leków.

Wśród chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie odsetek chorych **stosujących się do zalecanej terapii** (*adherence*) w przypadku LDX wyniósł 28,4% i był istotnie wyższy w porównaniu do ATX (20,1%, $p < 0,0001$). Po dopasowaniu wyniku względem czynników zakłócających, chorzy w grupie LDX wykazywali większą szansę przestrzegania ustalonych zasad leczenia niż chorzy leczeni ATX: OR = 1,56 (95% CI: 1,43; 1,72), $p < 0,0001$. Ogółem, średni wynik PDC (odsetek dni z przestrzeganiem zaleceń) wyniósł 0,53 (SD: 0,31) w grupie LDX i był istotnie wyższy niż w grupie ATX – 0,42 (SD: 0,31) – różnica średnich (dopasowana względem czynników zakłócających) wyniosła 0,0994, $p < 0,0001$.

Rzeczywista praktyka kliniczna – badanie ankietowe wśród rodziców

Badanie opisane w publikacji *Antonucci 2010* było retrospektywnym badaniem ankietowym (ang. *survey*), prowadzonym wśród rodziców dzieci (6-12 lat) rozpoczynających terapię LDX, oceniającym

głównie objawy choroby oraz satysfakcję z prowadzonego leczenia. Próba objęła łącznie 11576 respondentów. W badaniu uwzględniono zarówno chorych wcześniej leczonych, jak i nieleczonych, około 78% chorych otrzymywało wcześniejsze leczenie, w tym 32% różnymi postaciami MPH. Analizę prowadzono na danych odnotowanych wyjściowo oraz po co najmniej 6 tygodniach leczenia.

W badaniu ankietowym respondenci wskazywali na znamienne ($p < 0,01$) zmniejszenie wpływu objawów choroby na aktywność w szkole, rodzinne interakcje, wykonywanie pracy domowej oraz interakcje społeczne. Około 84% respondentów stwierdziło poprawę najbardziej niepokojących objawów w trakcie zajęć szkolnych, oraz ogólnie poprawę nasilenia najbardziej niepokojących objawów. W 9-cio stopniowej skali (1 najgorszy wynik, 9 najlepszy) ankietowani rodzice ocenili ogólny stan zdrowia dzieci po terapii LDX na 6,1 punktów, wskazywali na dobrą tolerancję prowadzonego leczenia (7,2 punktów), dużą wygodę stosowania (8,0 punktów) oraz ogólną satysfakcję z prowadzonego leczenia (7,0 punktów).

Ocena bezpieczeństwa kardiologicznego LDX – populacja chorych wcześniej leczonych

Dane do poszerzonej oceny bezpieczeństwa odnaleziono również w publikacji *Wigal 2010*, która przedstawiała analizę *post-hoc* do małej próby klinicznej, oceniającej wpływ LDX na zdolność czytania (*Wigal 2012*). W raporcie nie opisano głównej publikacji przedstawiającej to badanie, gdyż ogólnie wykluczano w nim chorych bez odpowiedzi na leczenie amfetaminą lub nietolerujących takiego leczenia i nie przedstawiono w niej wyników dla podgrupy pacjentów nieodpowiadających na leczenie MPH lub chorych wcześniej leczonych. Z kolei we włączonej publikacji odnaleziono wyniki dla chorych otrzymujących wcześniejszą terapię ADHD (14 pacjentów).

Skuteczność kliniczna

W publikacji *Wigal 2010* nie przewidziano oceny skuteczności, ale w tabelce z charakterystyką populacji podano informacje, które wskazują, że u pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie ADHD punktacji skali ADHD-RS-IV na końcu badania wyniosła 10,4 (SD: 6,15), co oznacza, że średnie nasilenie objawów z wyjściowego umiarkowanego stało się łagodne.

Bezpieczeństwo

W publikacji *Wigal 2010* u pacjentów, którzy otrzymali wcześniejszą terapię ADHD:

- nie odnotowano przypadków zgonów, ani ciężkich AEs;
- najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmniejszenie apetytu (93% chorych), drażliwość i zawroty głowy (po około 29%);
- nie stwierdzono żadnych znaczących klinicznie zmian parametrów EKG, akcji serca oraz ciśnienia tętniczego krwi; nie były również potrzebne żadne dodatkowe badania laboratoryjne po rozpoczęciu terapii LDX.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa LDX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Włączono jedno retrospektywne badanie kohortowe dotyczące oceny bezpieczeństwa LDX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji pacjentów z ADHD, którzy wcześniej otrzymywali inną farmakoterapię ADHD: *Hansen 2015*. Badanie, które nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych, przeprowadzono na 43 pacjentach z 1 duńskiego ośrodka, wśród których wszyscy pacjenci otrzymali jako wcześniejszą terapię MPH, a ponad połowa z nich ATX.

Skuteczność kliniczna

W próbie 63% pacjentów oceniło skuteczność przyjmowanego leku jako dobrą lub dobrą, ale ograniczoną czasowo. Brak skuteczności odnotowano u 16,3% chorych.

Bezpieczeństwo

- 88 zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs) stwierdzono u 38 (88,3%) chorych; mediana liczby zdarzeń niepożądanych na pacjenta wyniosła 2;
- u większości pacjentów (83,8%) pierwsze TEAEs wystąpiły podczas pierwszego miesiąca leczenia; nie stwierdzono poważnych TEAEs;
- z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych terapię zakończyło 23,3% chorych;
- za możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem LDX uznano odpowiednio ponad: 44% i 56% obserwowanych zdarzeń niepożądanych;
- najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: spadek apetytu (25 zdarzeń), trudności w zasypianiu (12 zdarzeń) oraz tiki i ból brzucha (po 6 zdarzeń);
- zgodnie z podziałem wg układów narządów najczęściej stwierdzano zaburzenia psychiatryczne i metaboliczne, odpowiednio 43 i 30 zdarzeń;

-
- z powodu wystąpienia przyspieszonej akcji serca oraz kołatania serca u dwóch pacjentów nastąpiła redukcja dawki, po której przedmiotowe TEAEs ustąpiły;
 - zarejestrowano redukcję zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego – mediana tej zmiany wyniosła odpowiedni -2 i -4 mmHg, a mediana zmiany akcji serca wyniosła 5 bpm od wartości wyjściowej; utratę masy ciała odnotowano u 37% pacjentów.

17 Dyskusja

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD, z ang. *attention deficit hyperactivity disorder*) jest jednym z najpowszechniej występujących przewlekłych zaburzeń rozwojowych wśród dzieci w wieku szkolnym (Tarver 2014, Lipowska 2011). Pomimo dostępnych opcji terapeutycznych u pacjentów wciąż występują niezaspokojone potrzeby w postaci utrzymujących się objawów choroby czy problemów w szkole i w życiu towarzyskim. U znacznej części chorych zastosowanie czy to leków stymulujących czy niestymulujących prowadzi do redukcji objawów schorzenia, jednak nie skutkuje całkowitym wyleczeniem. Dużym ograniczeniem terapii ADHD jest ich działanie jedynie przez część doby (Sikirica 2015). Odpowiedzią na te potrzeby pacjentów może być **produkt leczniczy Elvanse® (lisdeksamfetamina dimezylanu, LDX), którego zaletami są szybkie rozpoczęcie działania po przyjęciu i utrzymywanie się efektu przez cały dzień (PAR 2015)**. W warunkach polskich jako I linię leczenia u pacjentów z ADHD stosuje się metylofenidat, po niepowodzeniu którego istnieje możliwość wdrożenie preparatu niestymulującego – atomoksetyny (ATX), inhibitora wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Wydaje się jednak, że to kontynuacja leczenia psychostymulującego może nieść większą korzyść dla części pacjentów, zwłaszcza przy doniesieniach o niskim ryzyku rozwoju uzależnień (Chang 2014). Istotnie większą skuteczność krótko- i długodziałających terapii psychostymulujących nad leczeniem niestymulującym potwierdziły metaanaliza 32 badań klinicznych (Faraone 2009).

Celem niniejszego raportu była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania lisdeksamfetaminy w leczeniu zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych. Z racji kryterium poprzedzającego leczenia MPH jako komparator wybrano atomoksetynę, a więc leczenie objęte w polskich warunkach refundacją po niepowodzeniu terapii lekami psychostymulującymi.

Odnaleziono jedno badanie porównujące bezpośrednio LDX z ATX w populacji dzieci i młodzieży z ADHD, którzy nie odpowiadali na wcześniejszą terapię metylofenidatem, a więc populacji zgodnej z charakterystyką ocenianego produktu leczniczego (ChPL Elvanse 2018) i wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym. W próbie SPD489-317 wykazano, że **terapia lisdeksamfetaminą w odniesieniu od leczenia atomoksetyną wiąże się z istotnym skróceniem czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie wg skali CGI-I oraz znamienym zwiększeniem odsetka chorych uzyskujących taką odpowiedź. Także odpowiedź zdefiniowana jako określona redukcja (więcej niż 25%, 30% i 50%) punktacji skali**

ADHD-RS-IV, oceniającej nasilenie objawów choroby, była osiągana istotnie częściej podczas terapii LDX. Niezależnie od typu ocenianej odpowiedzi pacjenci otrzymujący LDX częściej utrzymywali ją w czasie (między 4. a 9. tygodniem). Również sama **redukcja objawów była znamienne większa u pacjentów otrzymujących ten długodziałający prolek** – zarówno w ocenie całkowitej punktacji skali ADHD-RS-IV, jak i jej podskali oceniających nieuwagę oraz nadpobudliwość-impulsywność. Analizowana terapia miała również **wpływ na ciężkość schorzenia ocenianą za pomocą skali CGI-S** – w grupie LDX istotnie większe było prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby, a także poprawy co najmniej jedną kategorię ciężkości w tej skali. **Zastosowanie długodziałającego proleku w porównaniu do podawania chorym nioselektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego noradrenaliny wiązało się także z poprawą jakości życia**, widoczną w zmniejszeniu ogólnej oceny ograniczenia funkcjonowania pacjenta (skala WFIRS-P), jak i jego zachowań społecznych oraz w szkole.

Badanie *SPD489-317* miało stosunkowo krótki okres obserwacji (9 tygodni), co może stanowić potencjalne ograniczenie. Należy jednak zaznaczyć, że 9-tygodniowy okres obserwacji był wystarczająco długi do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego – czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie, ocenianej za pomocą skali CGI-I. W badaniu tym wykazano, że w trakcie terapii LDX pierwsza odpowiedź klinicznie istotna wystąpiła po znamienne krótszym czasie niż w przypadku leczenia ATX, mediany wyniosły odpowiednio 12 dni vs 21 dni. Ponadto autorzy badania *SPD489-317* zaznaczyli, że okres dostosowywania dawki leku był wystarczający i zgodny z aktualnymi wytycznymi i praktyką kliniczną. Do raportu włączono również badanie *SPD489-404* (NCT01328756), będące jak do tej pory najdłuższą próbą kliniczną IV fazy, oceniającą 2 lata stosowania LDX u dzieci i nastolatków chorych na ADHD w ramach otwartej oceny pójestacyjnej. Mimo braku randomizacji, zaślepienia i grupy klinicznej, było to badanie o wysokiej jakości klinicznej – oceniało dużą liczebność populacji z wielu ośrodków europejskich w długim okresie obserwacji, w ramach szerokiej analizy bezpieczeństwa. W ramach analizy skuteczności potwierdzono, że odpowiedź na leczenie obserwuje się u dużego odsetka chorych (u ponad 80% osób leczonych) już w początkowych tygodniach leczenia, aż do momentu ustabilizowania się. Większość pacjentów uzyskiwała poprawę istotną klinicznie. Na końcu badania – w 104 tygodniu albo w momencie ostatniej oceny w trakcie leczenia (punkt LOTA) – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie był zbliżony do wartości w początkowym okresie leczenia. Na tej podstawie można wnioskować, że **korzyść ze stosowania LDX utrzymuje się w czasie**.

W badaniu *SPD489-404* prawie 90% pacjentów leczonych LDX odnotowało przynajmniej jedno TEAE, spośród których większość miała łagodne (35,7%) lub umiarkowane (42,4%) nasilenie. Pomimo kilku-

krotnie dłuższego okresu obserwacji, częstość zdarzeń niepożądanych raportowanych w tym badaniu była niewiele większa niż w 9-tygodniowym badaniu *SPD489-317*, w którym TEAEs wystąpiły u 72% chorych stosujących LDX. Może to sugerować brak liniowego związku pomiędzy częstością występowania TEAEs a okresem stosowania LDX. **Częstość ciężkich (*serious*) TEAEs nie była duża (8,9%) pomimo długości okresu obserwacji i wymagań sponsora, aby każdy przypadek nowych napadów padaczkowych, utraty przytomności lub omdlenia raportować jako ciężkie TEAE.** Warty zaznaczenia jest również fakt, że tylko 4 z 36 odnotowanych ciężkich zdarzeń zostało uznanych za związane z leczeniem LDX. Powyższe dane na temat bezpieczeństwa znalazły swoje potwierdzenie również w retrospektywnej próbie *Hansen 2015* – w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej podczas stosowania LDX TEAEs odnotowano u 83,8% pacjentów. W próbie tej wykazano także, że pierwsze zdarzenia niepożądane odnotowywano u chorych w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia, a większość obserwowanych TEAEs była możliwie lub prawdopodobnie związana z prowadzoną terapią (ocena za pomocą *Naranjo ADR probability scale*).

Leki psychostymulujące, do których zalicza się LDX, mają charakterystyczne zdarzenia niepożądane w postaci zmniejszenia apetytu, zmniejszenia masy ciała, bezsenności i bólów głowy. W związku z tym w badaniu *SPD489-404* zdarzenia te uznano za TEAEs specjalnego znaczenia. **W dwuletnim okresie obserwacji zmniejszenie apetytu było najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądany (ponad 50% chorych), a utrata masy ciała jako TEAE wystąpiła u około 20% pacjentów.** Bezsenność zgłaszało około 30% chorych (bezsenność początkowa, środkowa i terminalna analizowane łącznie). Podobne wnioski na temat charakterystycznych dla leczenia psychostymulującego TEAEs płyną również z próby *SPD489-317*, gdzie ryzyko wystąpienia zmniejszenia apetytu i masy ciała było istotnie większe w grupie LDX w porównaniu do grupy ATX – senność występowała natomiast istotnie rzadziej u pacjentów otrzymujących lisdeksamfetaminę. U chorych przyjmujących ten lek obserwowano także znamienne wyższą częstość zmniejszenia masy ciała o $\geq 7\%$, jak i przejścia do niższej kategorii BMI.

W związku z wytycznymi praktyki klinicznej zalecającymi monitorowanie wzrostu i masy ciała u dzieci otrzymujących leki psychostymulujące w terapii ADHD, w badaniu *SPD489-404* przeprowadzono szeroką, długoterminową analizę powyższych parametrów w trakcie długoterminowej terapii LDX, w którym wykazano zwiększenie średniej masy ciała, wzrostu i nieznaczny spadek BMI. Analizę wykonywano za pomocą testu Z, którego wyniki porównywano ze średnią z populacji ogólnej, raportowaną w kartach CDC (Centrów ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób). Po początkowym zmniejszeniu wartości obserwowano stabilizację, a podobne odsetki pacjentów znajdowały się w zakresie 1 odchylenia standardowe-

go od średniej z populacji ogólnej na początku i końcu badania. Ponad 80% pacjentów pozostało w obrębie tego samego zakresu odchylenia od średniej przez cały okres badania. Opóźnienie wzrostu (*growth retardation*) o umiarkowanym nasileniu raportowano tylko u dwóch pacjentów (0,6%), u jednego z nich doprowadziło do zakończenia badania.

Badanie SPD489-404 jako pierwsze oceniało czy terapia LDX upośledza dojrzewanie płciowe u dzieci i młodzieży z ADHD. Jednak interpretacja uzyskanych wyników jest utrudniona z powodu braku dobrej jakości danych normatywnych i związanych z nimi norm populacyjnych dla stadiów oceny Tannera, które umożliwiłyby porównanie. Autorzy badania wspominają wyniki badania prowadzonego w populacji amerykańskich nastolatków bez ADHD, które były zgodne z wynikami uzyskanymi w badaniu SPD489-404, w których osoby w 1 stadium rozwoju wg kryteriów Tannera (okres przedpokwitaniowy) były w wieku 12 lat lub młodsze, natomiast większość pacjentów w wieku 13 lat lub więcej było w stadium 2-5, co sugeruje że rozwój dojrzewania płciowego jest zasadniczo podobny u dzieci i młodzieży z diagnozą ADHD i bez niej. W trakcie badania SPD489-404 większość uczestników pozostała w tym samym stadium rozwoju w skali Tannera przez cały okres obserwacji lub przeszła do wyższej kategorii. Nie sugeruje to jednak, że LDX ma klinicznie istotny wpływ na rozwój dojrzewania płciowego. Jednak nie można definitywnie stwierdzić, że leczenie może opóźnić tempo rozwoju płciowego u niektórych osób. Wnioski, w opinii autorów, są zgodne z danymi 3-letniego okresu obserwacji leczenia z ADHD, w którym nie wykazano statystycznie istotnych różnic w rozwoju seksualnym między dziećmi z ADHD lub bez, nie wykazano również istotnego wpływu leków psychostymulujących na rozwój płciowy.

Zgodnie z zaleceniami EMA rekomendującymi wykonywanie oceny funkcji poznawczych u chorych otrzymujących leki stosowane w ADHD w ramach długoterminowych badaniach klinicznych. W badaniu SPD489-404 wykonywano testy CANTAB, których celem było wykrycie potencjalnego pogorszenia funkcji poznawczych w dwuletnim okresie leczenia LDX. W badaniu dla każdej z kluczowych domen (opóźnione dopasowanie do próbki [DMS, z ang. *Delayed Matching to Sample*], przestrzenna pamięć robocza [SWM, z ang. *Spatial Working Memory*], zatrzymanie sygnału zadania [SST, z ang. *Stop Signal Task*] i czas reakcji [RTI, z ang. *Reaction Time*]) nie zaobserwowano potencjalnie klinicznie znaczącego pogorszenia w kluczowej zmiennej. **Uzyskane wyniki dowodzą, że leczenie LDX nie jest związane z pogorszeniem funkcji poznawczych u dzieci i młodzieży z ADHD. Przeciwnie, w badaniu zaobserwowano potencjalnie korzystny wpływ LDX na funkcje poznawcze, w zakresie pamięci krótkotrwałej (ocenianej w zadaniach DMS). Dużo większa poprawę zaobserwowano w domenach oceniających zatrzymanie reakcji na sygnał (zadania SST) i zdolność zapamiętywania i manipulacji wzrokowo-przestrzennej (zadania SWM).**

W przypadku braku grupy placebo nie jest możliwe dokładne przeanalizowanie związku obserwowanych zmian w wynikach zadań poznawczych ze stosowanym leczeniem, jednak szybkość poprawy czasu zatrzymania reakcji na sygnał i całkowitych błędów między wyszukiwaniem w zadaniach SWM jest szybsza i większa (odpowiednio o 14,9% i 15,7% od wartości początkowej do 4 tygodnia leczenia) niż można by oczekiwać przy braku leczenia młodych pacjentów z ADHD, i dodatkowo występuje razem z poprawą objawów (zmniejszenie nasilenia) w trakcie pierwszych 4 tygodni. Jednak nie jest wiadome czy zaobserwowana poprawa związana była z poprawą w zakresie podstawowych objawów ADHD (*core ADHD symptoms*), czy raczej występowała wtórnie, jako efekt zmniejszenia nasilenia objawów ADHD takich jak nadpobudliwość i nieuwaga.

Stosowanie leków psychostymulujących w ADHD związane jest ze zwiększonym ryzykiem ciężkich (*serious*) zdarzeń sercowo-naczyniowych. W Charakterystyce produktu leczniczego Elvanse znajduje się ostrzeżenie o ryzyku występowania takich zdarzeń (w tym ryzyka nagłego zgonu), znajduje się tam również zalecenie zabraniające stosowania leku u pacjentów z nieprawidłowościami sercowymi. W wytycznych praktyki klinicznej zaleca się, aby u pacjentów leczonych preparatami psychostymulującymi regularnie monitorować parametry sercowo-naczyniowe. **Jednakże w badaniu SPD489-404 zdarzenia sercowo-naczyniowe nie były częste, chociaż obserwowano klinicznie istotny wzrost średniego tętna i ciśnienia tętniczego, odpowiednio u 7,0% i 38,8% dzieci (dla DBP).** Z kolei w próbie SPD489-317, która porównywała bezpośrednio LDX z ATX, podano, że żaden z pacjentów nie zakończył udziału w badaniu z powodu klinicznie istotnej zmiany w pomiarach ciśnienia tętniczego czy tętna, a także klinicznie istotnych pomiarów EKG. Co więcej w próbie tej nie stwierdzono istotnych różnic w zmianach tych parametrów oraz odsetku chorych z określonymi ich zmianami (np. skurczowym ciśnieniem > 140 mmHg lub potencjalnym istotnie klinicznym wydłużeniem odstępu PQ [≥ 200 ms]) między LDX a ATX. Wnioski na temat bezpieczeństwa kardiologicznego stosowania LDX potwierdziła także analiza *post-hoc* z publikacji *Wigal 2010* do badania *Wigal 2012*, w której podkreślono, że u żadnego chorego stosującego LDX nie stwierdzono znaczących klinicznie zmian parametrów EKG, akcji serca oraz ciśnienia tętniczego krwi. Po rozpoczęciu terapii analizowanym prolekiem psychostymulującym nie były potrzebne również żadne dodatkowe badania laboratoryjne.

W niniejszej analizie ocenę skuteczności LDX poszerzono o wyniki analiz *post-hoc* dla odnalezionych badań z randomizacją oraz próby prospektywnej bez randomizacji, które nie zostały włączone do głównej analizy z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia – najczęściej z uwagi na nieodpowiednią populację (brak wyróżnienia podgrupy chorych po niepowodzeniu MPH w głównej analizie) oraz kom-

parator (brak porównania z ATX w badaniach RCT). W przypadku tych analiz *post-hoc* wymagano, by opisywały leczenie chorych z ADHD (6-17 lat) w populacji po niepowodzeniu terapii MPH – jeśli w analizie obecna była grupy kontrolne, to przedstawiano wyniki jedynie dla porównania LDX z PBO. Dodatkowo, przedstawiono również wyniki badań prowadzonych w warunkach zbliżonych do rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywnej analizy danych z bazy świadczeń realizowanych w ramach ubezpieczeń zdrowotnych (baza MarketScan, USA) oraz badania ankietowego (ang. *survey*), przeprowadzonego wśród rodziców dzieci z ADHD rozpoczynających terapię LDX. W przypadku badań zbliżonych do rzeczywistej praktyki klinicznej zastosowano nieco szersze kryteria włączenia – wymagano, by próby te oceniały LDX w populacji dzieci lub młodzieży (6-17 lat) o której wiadomo, że obejmuje pacjentów wcześniej leczonych. W rzeczywistości, udział chorych wcześniej leczonych w odnalezionych badaniach dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej był stosunkowo duży – w ramach analizy na podstawie bazy danych wyróżniono kohortę, w której wszyscy chorzy byli wcześniej leczeni, natomiast w badaniu ankietowym wcześniejsze leczenie otrzymywało 78% pacjentów.

Analizy *post-hoc* wskazywały na korzystny efekt terapii LDX – obserwowano zmniejszenie wyniku oceny objawów według skali ADHD-RS-IV podczas terapii, oraz duży odsetek chorych uzyskujących kliniczną remisję, lub remisję objawów – ponadto, zmiany te były istotnie większe niż te obserwowane w grupie placebo, potwierdzono więc skuteczność leczenia LDX dzieci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii MPH, którą obserwowano także w próbie SPD489-317 (zmiany wyniku skali ADHD-RS-IV były zbliżone w grupach LDX tych badań: -26,3 w badaniu SPD489-317 w porównaniu do wartości od -24 do -28 w analizach *post-hoc*). Z kolei, analizy wykonane w ramach oceny bazy MarketScan pokazywały z kolei, że leczenie LDX w warunkach zbliżonych do rzeczywistej praktyki klinicznej wiąże się z mniejszym ryzykiem przerwania terapii, oraz z większym stopniem *adherence*, w porównaniu do terapii ATX. Wyniki te potwierdziło duże badanie ankietowe – podczas terapii LDX obserwowano poprawę najbardziej niepokojących objawów, w tym tych obserwowanych w trakcie nauki szkolnej, a rodzice oceniali wysoko tolerancję leczenia, wygodę jego stosowania oraz ogólne zadowolenie z terapii. Większość ankietowanych (84%) wyraziła chęć kontynuowania terapii LDX.

Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, a wyniki porównań pośrednich w ramach opisanych w nich metaanaliz sieciowych wskazywały na istotnie wyższą skuteczność LDX w odniesieniu do ATX, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa obu leków.

18 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Do raportu włączono tylko jedno badanie RCT porównujące LDX z ATX – badanie *SPD489-317*, które miało stosunkowo krótki okres obserwacji (9 tygodni), co może stanowić potencjalne ograniczenie. Należy jednak zaznaczyć, że 9-tygodniowy okres obserwacji był wystarczająco długi do oceny pierwszorzędnego punktu końcowego – czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie, ocenianej za pomocą skali CGI-I. W badaniu tym wykazano, że w trakcie terapii LDX pierwsza odpowiedź klinicznie istotna wystąpiła po znamienne krótszym okresie niż w przypadku leczenia ATX, mediany wyniosły odpowiednio 12 dni vs 21 dni. Ponadto autorzy badania *SPD489-317* zaznaczyli, że okres dostosowywania dawki leku był wystarczający i zgodny z aktualnymi wytycznymi i praktyką kliniczną. Co więcej utrzymanie skuteczności klinicznej LDX w długim okresie leczenia (2 lata) potwierdzono w badaniu *SPD489-404*;
- Badanie *SPD489-404*, aktualnie najdłuższa próba kliniczna IV fazy, oceniająca 2 lata stosowania LDX u dzieci i nastolatków chorych na ADHD w ramach otwartej oceny porejestacyjnej jest badaniem bez randomizacji, zaślepienia i grupy kontrolnej. Mimo tego jest to badanie o wysokiej jakości klinicznej – ocenia dużą liczebność populacji z wielu ośrodków europejskich (w tym z Polski), w długim okresie obserwacji (2 lata), obejmując szeroką analizę bezpieczeństwa;
- Spośród uczestników badania *SPD489-404*, 86% pacjentów było wcześniej leczonych z powodu ADHD i miało niepowodzenie tego leczenia (w kryteriach selekcji zaznaczono, że wykluczano chorych, u których aktualnie stosowane leczenie ADHD umożliwiało skuteczną kontrolę objawów przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa); w badaniu uczestniczyli także chorzy uczestniczący we wcześniejszych badaniach dla LDX, w tym także w próbie *SPD489-317* (po nieskuteczności MPH);
- Z uwagi na małą liczbę dostępnych badań eksperymentalnych oceniających LDX w populacji docelowej, przedstawiono również wyniki analiz *post-hoc* z badań eksperymentalnych, dla których w głównych publikacjach nie wyróżniono grupy chorych po niepowodzeniu leczenia MPH. Analizy te z założenia cechują się niższą wiarygodnością, gdyż nie były zaplanowane w ramach protokołu badania i nie ma pewności, że wykażą efekt z odpowiednią mocą statystyczną, a także najczęściej dotyczą grupy liczebowo mniejszej niż cała populacja badania. W niniejszym opracowaniu analizy *post-hoc* zostały opisane celem poszerzenia oceny głównej, i mają charakter orientacyjny, niemniej jednak wskazują na podobny kierunek efektu, co analizy zaplanowane w populacji dzieci po niepowodzeniu MPH;

- W badaniach uwzględnionych w poszerzonej ocenie klinicznej nie zawsze podawano, że chorzy mieli niepowodzenie wcześniejszej terapii MPH – raczej, w większości tych badań opisano populacje chorych wcześniej leczonych (wyjątek stanowi badanie *Hansen 2015*, gdzie przedstawiono wyniki dla chorych po niepowodzeniu MPH). Założono jednak, że taka populacja w większości przypadków będzie obejmowała chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, gdyż w analizowanych próbach skuteczne leczenie ADHD nie było przerywane, a w kryteriach wykluczenia przeważnie zamieszczano informację, że wykluczano chorych odpowiadających na prowadzoną terapię. Biorąc pod uwagę duży odsetek chorych otrzymujących wcześniej MPH, można założyć że większość populacji przedstawionych w dodatkowych analizach obejmowała chorych po niepowodzeniu MPH;
- W badaniach uwzględnionych w poszerzonej ocenie bezpieczeństwo raportowano rzadko (dane dostępne tylko w analizie *post-hoc Wigal 2010* oraz retrospektywnym badaniu *Hansen 2015*); nie odnaleziono zwłaszcza szczegółowej oceny bezpieczeństwa w dużej populacji chorych wcześniej leczonych, ocenianej prospektywnie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (próba *Hansen 2015* obejmowała jedynie 43 chorych, a jej autorzy zwrócili uwagę na możliwe zaburzenie wyników, wynikające z braku okresu wymywania wcześniej zastosowanego leczenia, ale zaznaczyli, że wpływ ten jest raczej minimalny z uwagi na krótki okres półtrwania MPH i ATX); w badaniu ankietowym obejmującym kilkanaście tysięcy osób (*Antonucci 2010*), tolerancja leku była oceniana jako dobra.

19 Wnioski końcowe

Lisdeksamfetamina dimezylanu (Elvanse®, LDX) jest psychostymulującym prolekiem stosowanym w kompleksowym programie leczenia zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylofenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych. W polskich warunkach po nieskuteczności metylofenidatu jedyną kolejną opcją terapeutyczną, objętą refundacją jest atomoksetyna (ATX), niestymulujący inhibitor zwrotnego wychwyty noradrenaliny.

W badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnym zaślepieniem przeprowadzonym w populacji docelowej LDX charakteryzował się znamienne krótszym czasem do wystąpienia pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie w porównaniu do ATX, a także istotnie większym prawdopodobieństwem osiągnięcia takiej odpowiedzi w czasie każdej z wizyt kontrolnych. Pacjenci otrzymujący lisdeksamfetaminę istotnie częściej uzyskiwali również odpowiedź na leczenie w skali ADHD-RS-IV, jak i remisję objawów. Ocenił terapia prowadziła także do znamiennej większej redukcji ograniczenia funkcjonowania pacjenta, zwłaszcza w zakresie aktywności społecznych i szkolnych. Dodatkowo profil bezpieczeństwa obu leków był zbliżony, poza istotnie częściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, które są charakterystyczne dla grupy leków psychostymulujących, a mianowicie zmniejszenia apetytu i masy ciała. Jednocześnie nie odnotowano, przypadków zakończenia badania z powodu klinicznie istotnej zmiany w pomiarach ciśnienia tętniczego, akcji serca czy pomiarów EKG. Utrzymywanie się skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa LDX potwierdzono w długookresowej obserwacji obejmującej dwa lata, a także w badaniach odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną. Wartym podkreślenia jest fakt, że zgodnie z zapisem ChPL efekt kliniczny Elvanse utrzymywał się po 13 godzinach od podania dawki u dzieci i po 14 godzinach od podania dawki u dorosłych. W związku z powyższym zasadne wydaje się objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Elvanse®, co będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby wielu pacjentów z ADHD, umożliwiając im kontynuację leczenia psychostymulującego po nieskuteczności metylofenidatu i stanowiąc korzystną alternatywę dla atomoksetyny.

20 Załączniki

20.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

20.1.1 Narzędzie „risk of bias”

Narzędzie „risk of bias” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doborem próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 82. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny doboru próby (selection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (performance bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? [^]				
Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (detection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? [^]				
Błąd systematyczny z utraty (attrition bias)				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? [^]				
Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)				
Czy stwierdzono brak innych źródeł błędów systematycznych?				
^ ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.				

20.1.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (Jadad 1996). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 83. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?^

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

Punkty można odjąć, gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

^ aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

20.1.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2012).

Tabela 84. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie było wielośrodkowe? • Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? • Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? • Czy podano jasną definicję punktów końcowych? • Czy badanie było prospektywne? • Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? • Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? • Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

20.1.4 Skala nasilenia objawów ADHD (ADHD-RS-IV)

Skala ADHD-RS-IV służy do oceny aktualnych objawów choroby (*Pappas 2006*). Ocena wykonywana jest przez rodzica (lub opiekuna prawnego) lub nauczyciela. Składa się z 18 pytań służących do oceny zachowania dziecka w czasie poprzednich 6 miesięcy w 4-stopniowej skali Likerta: od 0 do 3 punktów: 0 = brak (nigdy lub rzadko), 1 = łagodne nasilenie (czasami), 2 = umiarkowane (często), 3 = ciężkie nasilenie (bardzo często). Całkowity wynik jest sumą wyniku wszystkich 18 pytań, przyjmuje całkowity wynik od 0 do 54. Dane normatywne są dostępne dla osób w wieku od 5 do 18 lat. W skali ADHD-RS-IV wyróżnia się dwie podskale: oceniająca Nieuwagę (*Inattention*) i Nadpobudliwość-Impulsywność (*Hyperactivity-Impulsivity*) (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17). Pozycje nieparzyste reprezentują objawy podskali Nieuwagi, a pozycje parzyste reprezentują objawy na podskali Hiperaktywno-Impulsywnej (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18).

Podskala oceniająca Nieuwagę jest zaprojektowana do pomiaru poziomu uwagi dziecka w zadaniach lub zabawie. Respondenci mają za zadanie uszeregować stopień w jakim zaobserwowali zachowania takie jak: „nie wydaje się słuchać w trakcie bezpośredniej konwersacji” lub „ma trudności w organizacji zadań i aktywności”. Te pozycje odpowiadają opisowi Nieuwagi w DSM-IV-TR: nie zwraca uwagi na szczegóły, popełnia błędy wynikające z niedbałości/niestaranności, ma trudności z utrzymaniem uwagi, gubi rzeczy niezbędne do wykonywania zadań lub czynności, często łatwo rozpraszają go zewnętrzne bodźce, często zapomina o codziennych czynnościach (*Pappas 2006*).

Podskala oceniająca Hiperaktywność (nadpobudliwość) i poziom Impulsywności. Respondenci są pytani o to w jakim stopniu zaobserwowali takie zachowania jak „niespokojne poruszanie rękoma lub stopami albo wiercenie się na krześle”, „przesadnie hałasuje”, „ma trudności w pozostaniu na miejscu siedzącym”. Pozycje te odpowiadają opisowi Hiperaktywności opisanemu w DSM-IV-TR: opuszcza sie-

dzenie w klasie lub w innych sytuacjach, w których oczekiwane jest utrzymanie pozycji siedzącej, jest nadmiernie rozbiegany lub wtrąca się w sytuacjach, w których jest to niewłaściwe, przesadnie hałasuje w zabawie lub ma trudność w zachowaniu spokoju w czasie wypoczynku, często jest „w ruchu” lub „biega jak nakręcony” (Pappas 2006).

Zmniejszenie wyniku oznacza poprawę. Za odpowiedź kloniczną uznaje się zmniejszenie łącznego wyniku ADHD-RS-IV o $\geq 30\%$ od wartości początkowych (Dittmann 2013).

20.1.5 Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – ogólnej oceny poprawy klinicznej (CGI-I)

Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI-I, z ang. *Clinical Global Impression – Improvement Scale*) jest jednym z najczęściej stosowanych, prostych narzędzi pozwalających na orientacyjną ocenę stopnia poprawy w trakcie leczenia. Ocena wykonywana na każdej z wizyt kontrolnych po rozpoczęciu leczenia, na której lekarz porównuje ogólny stan pacjenta do oceny wykonanej przed wprowadzeniem terapii (wynik uzyskany w momencie rozpoczynania leczenia). Każdorazowo lekarz odpowiada na pytanie: „W stosunku do stanu pacjenta w momencie włączenia do badania jakiej zmiany uległ stan pacjenta?”. Wielkość zmiany ocenia się za pomocą 7-punktowej skali (Guy 1976, Busner 2007):

1. Bardzo duża poprawa od rozpoczęcia terapii (poprawa prawie w każdym aspekcie, dobry poziom funkcjonowania, minimalne objawy, stanowi bardzo istotną poprawę),
2. Duża poprawa (znacząca poprawa przy istotnej redukcji objawów, poprawa funkcjonowania, dalsza obecność niektórych objawów),
3. Minimalna poprawa (nieznaczna poprawa z niewielką klinicznie istotną redukcją objawów lub jej brakiem; reprezentuje bardzo niewiele zmian w ogólnym stanie klinicznym, poziomie opieki lub zdolności do samodzielnego funkcjonowania),
4. Brak zmian od rozpoczęcia terapii (objawy pozostają zasadniczo niezmienione),
5. Minimalne pogorszenie (nieznaczne pogorszenie, którzy może nie być istotne klinicznie; może stanowić bardzo niewielką zmianę ogólnego stanu klinicznego lub zdolności do samodzielnego funkcjonowania),
6. Duże pogorszenie (klinicznie istotne pogorszenie objawów i zmniejszenie zdolności do samodzielnego funkcjonowania),
7. Bardzo duże pogorszenie od rozpoczęcia terapii (ciężkie zaostrzenie objawów i utrata samodzielnego funkcjonowania).

Odpowiedź klinicznie istotna zdefiniowana jako uzyskanie wyniku CGI-I 1 lub 2 punkty (bardzo duża lub duża poprawa) (Dittmann 2013).

20.1.6 Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – ogólnej oceny ciężkości choroby (CGI-S)

Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI-S, z ang. *Clinical Global Impression – Severity Scale*) jest jednym z najczęściej stosowanych, prostych narzędzi pozwalających na orientacyjną ocenę nasilenia zaburzenia przez klinicystę. Każdorazowo lekarz odpowiada na pytanie: „Na podstawie całego doświadczenia medycznego w danej populacji, jak bardzo chory psychicznie jest pacjent w danym czasie?”. Stan pacjenta ocenia się za pomocą 7-punktowej skali: 1 – zaburzenia nie występują, 2 – zaburzenia o minimalnym nasileniu, 3 – zaburzenia o łagodnym nasileniu, 4 – zaburzenia o umiarkowanym nasileniu, 5 – zaburzenia o znacznym nasileniu, 6 – zaburzenia o ciężkim nasileniu oraz 7 – zaburzenia o bardzo ciężkim nasileniu. Ocena wykonywana jest na podstawie obserwowanych i raportowanych objawów, zachowania i funkcjonowania w okresie poprzednich 7 dni. Objawy i zachowanie mogą ulegać zmianom, wynik powinien odzwierciedlać średni poziom nasilenia choroby w czasie siedmiu dni (Busner 2007, Zawadzki 2009).

20.1.7 Skala BPRS-C (Brief Psychiatric Rating Scale for Children)

Skala BPRS-C służy do oszacowania nasilenia objawów psychopatologicznych. Kwestionariusz uwzględnia 21 pozycji w zakresie punktacji 0-7, gdzie 0 oznacza „nieobecny”, a 7 – „bardzo nasilony”. Skala ocenia obecność: zaburzeń zachowania (z ang. *behavior problems*), depresji (z ang. *depression*), zaburzeń myślenia (z ang. *thinking disturbance*), pobudzenia psychomotorycznego (z ang. *psychomotor excitation*), wycofania (z ang. *withdrawal*), niepokoju (z ang. *ankiety*) oraz zaburzeń organicznych (z ang. *organicity*) (Hughes 2001).

20.1.8 Skala C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale)

Skala C-SSRS (z ang. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*) powstała do oceny samobójstw, umożliwiając klinicystom oszacowanie ciężkości oraz letalności zachowań oraz myśli samobójczych. Skala definiuje pięć podtypów myśli i pięć podtypów zachowań samobójczych oraz kategorię samookaleczenia przy braku intencji samobójczych.

1. Myśli samobójcze:
 - a. Pasywne myśli samobójcze: chęć bycia martwym
 - b. Aktywne myśli samobójcze: niespecyficzne (bez metody i zamiaru)
 - c. Aktywne myśli samobójcze: opracowanie metody, ale bez zamiaru oraz planu
 - d. Aktywne myśli samobójcze: opracowanie metody oraz zamiaru, ale bez planu
 - e. Aktywne myśli samobójcze: opracowanie metody, zamiaru oraz planu
2. Zachowania samobójcze:
 - a. Dokonane samobójstwo
 - b. Próba samobójcza
 - c. Przerwana próba samobójcza
 - d. Nieskuteczna próba samobójcza
 - e. Działania przygotowawcze w kierunku bezpośrednich zachowań samobójczych
3. Samookaleczenie bez intencji samobójczych (*FDA 2012*).

20.1.9 Test CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery)

The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) jest komputerowym systemem oceny poznawczej składającym się z 23 testów neuropsychologicznych, łatwych w obsłudze, wykorzystujących komputer z ekranem dotykowym. Testy mają głównie charakter niewerbalny, co zwiększa ich niezależność kulturową. CANTAB zawiera także bazę normatywną oraz równoległe wersje testów umożliwiające wielokrotne testowanie. W skład CANTAB wchodzi dwa testy przesiewowe umożliwiające ocenę możliwości ruchowych, wzrokowych oraz poznawczych osoby badanej, kwalifikowanej do wzięcia udziału w badaniu przy użyciu CANTAB: *Motor screening* (MOT), *Big/Little Circle* (BLC) oraz testy badające domeny poznawcze:

- 1) pamięci operacyjnej i planowaniu [zadania: przestrzenna rozpiętość (ang. *Spatial Span*), przestrzenna pamięć robocza (SWM, z ang. *Spatial Working Memory*), planowanie przestrzenne (ang. *Spatial Planning*)],
- 2) uwagi [zadania: ustaw przesunięcie (ang. *Set Shifting*), czas reakcji (RTI, z ang. *Reaction Time*), wyszukiwanie wizualne (ang. *Visual Search*)],
- 3) pamięć wzrokowo-przestrzenną [zadania: wzory i rozpoznanie przestrzenne (ang. *Pattern and Spatial Recognition*), opóźnione dopasowanie do próbki (DMS, z ang. *Delayed Matching to*

Sample), powiązane nauczanie skojarzone (PAL, z ang. *Paired Associates Learning*), zatrzymanie sygnału zadania (SST, z ang. *Stop Signal Task*).

Zadania CANTAB mają ugruntowaną czułość (*sensitivity*) na szeroki zakres efektów poznawczych. W szczególności wyniki metaanalizy wykazały, że CANTAB jest wrażliwy na dysfunkcję poznawczą u osób z ADHD, a także na modulację poznania przez psychostymulanty i inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny. W szczególności wyniki metaanalizy wykazały, że CANTAB jest wrażliwy na dysfunkcję poznawczą u osób z ADHD, a także na modulację poznania przez psychostymulanty i inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (*Chamberlain 2011, Coghill 2018, Chłodzińska-Kiejna 2013*).

W badaniu *SPD489-404 (Coghill 2018)* funkcje poznawcze oceniano za pomocą wcześniej określonych czterech zadań, uznanych za kluczowe domeny poznawcze zaangażowane w patofizjologię i leczenie ADHD: opóźnione dopasowanie do próbki (DMS, z ang. *Delayed Matching to Sample*), przestrzenna pamięć robocza (SWM, z ang. *Spatial Working Memory*), zatrzymanie sygnału zadania (SST, z ang. *Stop Signal Task*) i czas reakcji (RTI, z ang. *Reaction Time*), dla którego wykazano że jest wrażliwy na potencjalne szkodliwe efekty. Zmianę > 5% uznano za zmianę potencjalnie klinicznie istotną.

20.1.10 Skala Tanner'a

Skala Tannera stanowi skalę oceny dojrzewania pęciowego. Pozwala na określenie postępów dojrzewania pęciowego analizowanych wzrokowo. W badaniu uwzględnia się rozwój piersi (u dziewcząt), narządów pęciowych (u chłopców) oraz owłosienia pęciowego (u obu płci). Wszystkie elementy oceniane są w skali Tannera w osobnych klasyfikacjach.

Tabela 85. Stadia rozwoju piersi i owłosienia łonowego (*Bordini 2012*).

Rozwój piersi	Stadium	Rozwój owłosienia łonowego
Okres przedpokwitaniowy	1	Okres przedpokwitaniowy
Podotoczkowy pączek piersi	2	Początkowe owłosienie pęciowe
Uniesienie zarysu piersi i powiększenie się otoczki	3	Owłosienie pęciowe
Otoczki tworzą dodatkowe uniesienie powyżej zarysu piersi	4	Owłosienie przypominające kobiecy typ owłosienia pęciowego
Piersi o wyglądzie dojrzałym, otoczki brodawek nie tworzą już uniesienia ponad konturem piersi	5	Kształt dojrzałego owłosienia łonowego u kobiety

Tabela 86. Stadia rozwoju męskich narządów płciowych (Bordini 2012).

stadium	Stadia rozwoju męskich narządów płciowych
1	Okres przedpokwitaniowy
2	Powiększenie jąder i moszny bez powiększenia prącia
3	Dalsze powiększenie jąder i moszny, powiększenie również prącia (najpierw na długość, potem w wymiarze poprzecznym)
4	Powiększenie jąder, moszny i prącia wraz z żołądźdź
5	Dojrzałe owłosienie płciowe

20.1.11 Kwestionariusz jakości życia związanej ze stanem zdrowia (CHIP-CE:PRF)

Składa się z 76 elementów tworzących 5 domen i 12 poddomen. Poszczególne domeny charakteryzują stan zdrowia dziecka i dotyczą:

- zadowolenia (*satisfaction*) – ocena rodzica na temat zadowolenia dziecka i jego samooceny (11 pozycji):
 - zadowolenie ze zdrowia: ogólne postrzeganie dobrego samopoczucia i zdrowia;
 - samoocena: ogólna koncepcja siebie;
- komfortu (*comfort*) – ocena rodzica pod kątem doświadczania objawów fizycznych i emocjonalnych oraz pozytywnych odczuć zdrowotnych, a także zaobserwowanych ograniczeń aktywności (22 pozycje):
 - komfort fizyczny: pozytywne i negatywne odczucia fizyczne i objawy;
 - komfort emocjonalny: pozytywne i negatywne odczucia emocjonalne i objawy;
 - ograniczenie aktywności: ograniczenia codziennych aktywności wynikające z choroby;
- oporność (*resilience*) – ocena rodzica dotycząca wsparcia rodziny, zdolności radzenia sobie dziecka i poziomów aktywności fizycznej dziecka (19 pozycji):
 - zaangażowanie rodziny: poziom aktywności z rodziną i postrzegane wsparcia rodziny;
 - rozwiązywanie problemów społecznych: aktywne podejście do rozwiązywania problemów interpersonalnych
 - aktywność fizyczna: poziom zaangażowania w działania związane z ćwiczeniami fizycznymi;

- unikanie ryzyka (*risk avoidance*) – ocena rodzica dotycząca stopnia, w jakim dziecko nie angażuje się w zachowania zwiększające ryzyko przyszłej choroby lub urazu, lub które zakłócają rozwój społeczny (14 pozycji):
 - indywidualne unikanie ryzyka: unikanie działań zagrażających indywidualnemu zdrowiu i rozwojowi;
 - zagrożenie realizacją: unikanie zachowań, które zazwyczaj zakłócają rozwój społeczny;
- osiągnięcia (*achievements*) – ocena rodzica dotycząca zakresu, w jakim dziecko spełnia oczekiwania wobec wyników w szkole i wśród rówieśników (10 pozycji):
 - wyniki w nauce: zaangażowanie i wydajność w szkole;
 - relacje z rówieśnikami (*Riley 2004*).

Wyższa punktacja w skali CHIP-CE:PRF świadczy o lepszym stanie zdrowia (*Riley 2004*).

20.1.12 Skala WFIRS-P (Weiss Functional Impairment Rating Scale)

Skala WFIRS-P (z ang. *Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report*) ocenia 50 punktów, zgrupowanych w 6 domen analizujących funkcjonowanie w rodzinie i w szkole, aktywność społeczną, działania ryzykowne, umiejętności życiowe oraz samoświadomość dziecka. Wyższa punktacja w tej skali oznacza cięższe pogorszenie funkcjonowania pacjenta.

20.1.13 Skala CPRS-R (Conner's Parent Rating Scale Revised)

Skala CPRS-R (*Conner's Parent Rating Scale Revised*) jest ogólnym narzędziem służącym do oceny problemów behawioralnych dzieci, wypełnianym przez rodziców (*Conners 1998*). Skala składa się z 57 pytań, pogrupowanych w 7 domen oceniających przekorność dziecka (ang. *oppositional*), problemy poznawcze (ang. *cognitive problems*), nadmierną aktywność/impulsywność (ang. *hyperactivity-impulsivity*), lęk/wstydlivość (ang. *anxious/shy*), perfekcjonizm (ang. *perfectionism*), problemy społeczne (ang. *social problems*) oraz objawy psychosomatyczne (ang. *psychosomatic*). Rodzice odpowiadali na pytania wybierając jedną z 4 opcji na skali Likerta (0 – w ogóle nie zgadzam się z przedstawionym pytaniem, 3- w pełni zgadzam się z przedstawionym pytaniem). Niższy wynik skali oznaczał lepszą ocenę (brak objawów, mniejsze nasilenie itd.).

20.1.14 Skala SKAMP

Skala SKAMP (ang. *Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, Pelham*) jest narzędziem służącym ocenie objawów ADHD w warunkach laboratoryjnej klasy szkolnej. Obejmuje kilka domen, w tym domenę oceniającą zachowanie (ang. *deportmnet*), SKAMP-D oraz zdolność do skupienia uwagi (ang. *attention*), SKAMP-A. Ogółem, skala SKAMP obejmowała 13 elementów, natomiast podskale SKAMP-D oraz SKAMP-A obejmowały 4 wybrane elementy. Ocenę wykonywano przypisując wartość punktową każdemu z ocenianych elementów w 7-stopniowej skali, gdzie 0 oznacza normalne zachowanie (brak upośledzenia), natomiast 6 – najwyższe upośledzenie (*Wigal 2009*).

20.1.15 Skala PERMP (Permanent Product Measure of Performance)

Test PERMP (ang. *Permanent Product Measure of Performance*) to specyficzny test zadaniowy, wykorzystany w badaniu prowadzonym w ramach laboratoryjnego środowiska klasy szkolnej, przedstawionego w badaniu *Wigal 2009*. Test obejmuje 400 zadań matematycznych, zebranych na 5 stronach (po 80 na każdej), który badane dziecko wykonuje w ciągu 10 minut, mając za zadanie rozwiązać jak najwięcej problemów. Test był prowadzony na siedząco, w ławce szkolnej i miał na celu ocenę możliwości skupienia się na powierzonym zadaniu w celu jego pomyślnego ukończenia. Poziom trudności zadań matematycznych dobierano w zależności od umiejętności danej osoby, na podstawie wyników testów wykonywanych w trakcie skryningu. Ocenę przedstawiano w postaci dwóch wyników: PERMP-A, określającą liczbę problemów, dla których została podjęta próba ich rozwiązania, oraz PERMP-C – liczbę zdań rozwiązanych poprawnie. W każdej ocenie chory otrzymywał losowy zestaw pytań, tak by uniknąć wypełnienia tego samego zestawu testowego więcej niż raz (*Wigal 2009*).

20.1.16 Skala EESC (Expression and Emotion Scale for Children)

Skala EESC (ang. *Expression and Emotion Scale for Children*) służy do oceny ekspresji emocjonalnej u dzieci poddanych terapii ADHD i jest wypełniania przez rodziców. Składa się z 29 pytań, ocenianych w 5-stopniowej skali, gdzie 1 oznaczało całkowity brak zgody z przedstawionym pytaniem, a 5 – najwyższy stopień zgody (1 – „W ogóle nie prawda”, 2 – „trochę prawda”, 3 – „po części prawda”, 4 – „w zasadzie prawda”, 5 – „prawda”). Z 29 ocenianych elementów, 14 oceniało pozytywny aspekt ekspresji emocjonalnej („Moje dziecko wydaje się szczęśliwe”), natomiast pozostałe 15 – negatywne („Moje dziecko jest wycofane”). Wyższy wynik oznaczał gorsze objawy (większe upośledzenie ekspresji emocjonalnej) (*Kratochvil 2007*).

20.1.17 Skala BRIEF (Behavior Rating Inventory of Executive Function)

Skala BRIEF (ang. *Behavior Rating Inventory of Executive Function*) jest narzędziem służącym do oceny funkcji wykonawczych (aktywność umysłowa sterująca procesami poznawczymi) u dzieci (5-18 lat). Test zawiera 86 pytań skierowanych do rodziców, ujętych w 9 domenach: rozpoczęcie działania (ang. *initiate*), pamięci roboczej (ang. *working memory*), planowania/organizowania (ang. *plan/organize*), organizowania materiałów (ang. *organization of materials*), monitorowania zadań (ang. *task monitor*), hamowania zachowań (ang. *inhibit*), monitorowania własnej osoby (ang. *self monitor*), zmian w emocjach (ang. *shift*) oraz kontroli emocjonalnej (ang. *emotional control*). Na każde pytanie można udzielić odpowiedzi w 3-stopniowej skali od 1 (nigdy) do 3 (często). W obrębie skali można wyróżnić trzy wskaźniki: poznawczy (ang. *metacognition*) obejmujący 5 domen (rozpoczęcie działania, pamięci roboczej, planowania/organizowania, organizowania materiałów, monitorowania zadań); wskaźnik regulacji emocjonalnej (ang. *emotional regulation*) obejmujący 2 domeny (zmian emocji, kontroli emocji) oraz wskaźnik regulacji zachowania (ang. *behavioral regulation*) obejmujący 2 domeny (monitorowania własnej osoby, hamowania zachowań). Ogólny wynik skali może być wyrażony przez średni złożony wynik (ang. *Global Executive Composite*), lub przez wynik transformowany na normalizowaną skalę (ang. *T-score*). Wynik normalizowany 50 oznacza średni wynik w normatywnej grupie, natomiast wynik ≥ 65 (lub 1,5 SD powyżej średniej) w skali ogólnej lub wskaźnikach oznaczał klinicznie istotną wartość (Jain 2013, Gioia 2012).

20.2 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 87. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych włączonych do oceny w ramach niniejszego raportu.

Oceniana krytyczna domena	Padilha 2018	Joseph 2017	Li 2017	Luan 2017	Roskell 2014	Coghill 2014a	Frampton 2018
Uwzględnienie komponentów PICO [pyt. 1]	+	+	+	+	+	+	+
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	+	+	-	-	+	-	-
Uzasadnienie wyboru rodzaju włączanych badań [pyt. 3]	+	-	-	-	-	-	-
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	+	+	+	+	+	-	+
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	+	-	+	+	+	-	-
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	-	-	+	+	+	-	-
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań analizowanych w pełnym tekście [pyt. 7]	-	-	-	-	-	-	-
Wyczerpująca charakterystyka włączonych badań pierwotnych [pyt. 8]	+	+	+	+	+	+	+
Odpowiednia technika oceny RoB w każdym włączonym badaniu pierwotnym [pyt. 9]	+	+	-	+	+	-	-
Przedstawienie źródeł finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	-	-	-	-	-	-	-
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	+	+	+	+	+	nd.	nd.
Ocena wpływu RoB w badaniach pierwotnych na wyniki MA [pyt. 12]	+	+	-	+	+	nd.	nd.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS [pyt. 13]	+	+	+	+	+	-	-
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	+	+	+	+	+	-	-
Ocena błędów publikacji i jego wpływu na wyniki przeglądu [pyt. 15]	+	-	-	+	-	-	-
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów [pyt. 16]	+	+	-	+	+	+	+
Ocena	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

20.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

SDP489-317 <i>(Dittmann 2013)</i>	Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B, Higgins N, Hodgkins P, Lyne A, Civil R, Coghill D. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. <i>CNS Drugs</i> 2013; 27(12):1081-1092
SDP489-317 <i>(Dittmann 2014)</i>	Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Adeyi B, Caballero B, Hodgkins P, Civil R, Coghill DR. Treatment Response and Remission in a Double-Blind, Randomized, Head-to-Head Study of Lisdexamfetamine Dimesylate and Atomoxetine in Children and Adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. <i>CNS Drugs</i> 2014
SDP489-317 <i>(Nagy 2016)</i>	Nagy P, Hage A, Coghill DR, Caballero B, Adeyi B, Anderson CS, Sikirica V, Cardo E. Functional outcomes from a head-to-head, randomized, double-blind trial of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and an inadequate response to methylphenidate. <i>Eur Child Adolesc Psychiatry</i> 2016; 25(2):141-149
SPD489-404 <i>(Coghill 2017)</i>	Coghill DR, Banaschewski T, Nagy P, Otero IH, Soutullo C, Yan B, Caballero B, Zuddas A. Long-Term Safety and Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with ADHD: A Phase IV, 2-Year, Open-Label Study in Europe. <i>CNS Drugs</i> 2017; 31(7):625-638
SPD489-404 <i>(Coghill 2018)</i>	Coghill DR, Banaschewski T, Bliss C, Robertson B, Zuddas A. Cognitive Function of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a 2-Year Open-Label Study of Lisdexamfetamine Dimesylate. <i>CNS Drugs</i> 2018; 32(1):85-95
SPD489-404 <i>(Banaschewski 2018)</i>	Banaschewski T, Johnson M, Nagy P, Otero IH, Soutullo CA, Yan B, Zuddas A, Coghill DR. Growth and Puberty in a 2-Year Open-Label Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. <i>CNS Drugs</i> 2018
Jain 2011	Jain R, Babcock T, Burtea T, Dirks B, Adeyi B, Scheckner B, Lasser R. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with methylphenidate: A post hoc analysis. <i>Child Adolesc Psychiatry Ment Health</i> 2011; 5
Jain 2013	Jain R, Babcock T, Burtea T, Dirks B, Adeyi B, Scheckner B, Lasser R, Renna J, Duncan D. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and recent methylphenidate use. <i>Adv Ther</i> 2013; 30(5):472-486
Coghill 2014	Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Zuddas A, Adeyi B, Sorooshian S. Post hoc analyses of the impact of previous medication on the efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a randomized, Controlled trial. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> 2014; 10:2039-2047
Setyawan 2013	Setyawan J, Guerin A, Hodgkins P, Gauthier G, Cloutier M, Wu E, Erder MH. Treatment persistence in attention deficit/hyperactivity disorder: a retrospective analysis of patients initiated on lisdexamfetamine vs other medications. <i>J Med Econ</i> 2013; 16(11):1275-1289
Setyawan 2013a	Setyawan J, Hodgkins P, Guerin A, Gauthier G, Cloutier M, Wu E, Erder MH. Comparison of therapy augmentation and deviation rates from the recommended once-daily dosing regimen between LDX and commonly prescribed long-acting stimulants for the treatment of ADHD in youth and adults. <i>J Med Econ</i> 2013; 16(10):1203-1215
Setyawan 2013b	Setyawan J, Hodgkins P, Guerin A, Gauthier G, Cloutier M, Wu EQ, Erder MH. Comparing treatment adherence of lisdexamfetamine and other medications for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: a retrospective analysis. <i>J Med Econ</i> 2013;

16(7):962-975

Hansen 2015	Hansen MV, Darling L, Holst H. Safety and Tolerability of Lisdexamfetamine: A Retrospective Cohort Study. <i>CNS Drugs</i> 2015; 29(5):415-423
Wigal 2010	Wigal SB, Jun A, Wong AA, Stehli A, Steinberg-Epstein R, Lerner MA. Does prior exposure to stimulants in children with ADHD impact cardiovascular parameters from lisdexamfetamine dimesylate?. <i>Postgrad Med</i> 2010; 122(5):27-34
Antonucci 2010	Antonucci D, Kunins C, Manos M, Lopez FA, Kerney DL. Assessing effects of treatment with lisdexamfetamine dimesylate for pediatric ADHD using a parental survey. <i>CNS Spectr</i> 2010; 15(4):248-256

20.4 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Adler LA, Alperin S, Leon T, Faraone S. Clinical effects of lisdexamfetamine and mixed amphetamine salts immediate release in adult ADHD: results of a crossover design clinical trial. <i>Postgrad Med</i> 2014; 126(5):17-24	Nieodpowiednia populacja - badania bez randomizacji porównujące LDX w różnych dawkach z PBO i MAS-IR w populacji osób dorosłych (19-55 lat);
Babinski DE, Waxmonsky JG, Waschbusch DA, Humphery H, Pelham WE Jr. Parent-Reported Improvements in Family Functioning in a Randomized Controlled Trial of Lisdexamfetamine for Treatment of Parental Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2017; 27(3):250-257	Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniano efekt leczenia LDX wśród rodziców cierpiących na ADHD, którzy mają dzieci chore na ADHD; głównym celem badania była ocena wpływu leczenia na interakcje rodzic-dziecko (dzieci w okresie badania nie otrzymywały leczenia)
Banaschewski T, Johnson M, Lecendreux M, Zuddas A, Adeyi B, Hodgkins P, Squires LA, Coghill DR. Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized-withdrawal study of long-term lisdexamfetamine dimesylate treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>CNS Drugs</i> 2014; 28(12):1191-1203	Nieodpowiednia populacja - badanie nie oceniało chorych po niepowodzeniu MPH (wykluczano chorych nie odpowiadających na OROS-MPH), nie przedstawiono osobno wyników dla chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie, ponadto nie wykonano porównania LDX z ATX - dodatkowa publikacja do badania SPD489-326 przedstawiająca ocenę jakości życia
Banaschewski T, Rothermel B, Poustka L. Evaluation of a head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2014; 15(13):1961-1965	Nieodpowiedni rodzaj badania - opracowanie wtórne w którym omówiono publikację wyników badania SPD489-317
Banaschewski T, Soutullo C, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Hodgkins P, Adeyi B, A Squires L, Coghill D. Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized, controlled study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. <i>CNS Drugs</i> 2013; 27(10):829-840	Nieodpowiednia populacja - badanie nie oceniało chorych po niepowodzeniu MPH (wykluczano chorych nie odpowiadających na OROS-MPH), nie przedstawiono osobno wyników dla chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie, ponadto nie wykonano porównania LDX z ATX - dodatkowa publikacja do badania RCT SPD489-325 przedstawiająca ocenę jakości życia
Biederman J, Boellner SW, Childress A, Lopez FA, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. <i>Biol Psychiatry</i> 2007; 62(9):970-976	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT <i>cross-over</i> kontrolowane placebo, nie oceniano chorych po niepowodzeniu MPH (nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych wcześniej leczonych, lub po niepowodzeniu MPH, ogółem wcześniejsze leczenie otrzymywało 94% chorych, przy czym MPH otrzymywało 26,9%), ponadto nie wykonano porównania LDX z ATX, badanie <i>Biederman 2007a</i>
Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. <i>Clin Ther</i> 2007; 29(3):450-463	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT porównujące LDX z placebo, nie przedstawiono wyników dla chorych po niepowodzeniu MPH (uwzględniono chorych nie otrzymujących wcześniejszego leczenia lub nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie, ogółem wcześniejsze leczenie otrzymywało od 30% do 41% chorych przy czym MPH otrzymywało 11%-20% chorych), ponadto

	nie wykonano porównania LDX z ATX; część wyników dla tego badania przedstawiono w analizie <i>post-hoc</i> opisanej w publikacji <i>Jain 2011</i> , przedstawiającej wyniki w podgrupie chorych po niepowodzeniu MPH – została ona uwzględniona i opisana w ramach niniejszej analizy; badanie <i>Biederman 2007</i>
Boellner SW, Stark JG, Krishnan S, Zhang Y. Pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate and its active metabolite, d-amphetamine, with increasing oral doses of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A single-dose, randomized, open-label, crossover study. <i>Clin Ther</i> 2010; 32(2):252-264	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie oceniało farmakokinetykę LDX po podaniu pojedynczej dawki leku
Childress AC, Arnold V, Adeyi B, Dirks B, Babcock T, Scheckner B, Lasser R, Lopez FA. The effects of lisdexamfetamine dimesylate on emotional lability in children 6 to 12 years of age with ADHD in a double-blind placebo-controlled trial. <i>J Atten Disord</i> 2014; 18(2):123-132	Nieodpowiednia populacja – badanie RCT kontrolowane placebo, nie przedstawiono wyników dla chorych po niepowodzeniu MPH (uwzględniono chorych nie otrzymujących wcześniejszego leczenia lub nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie), ponadto nie wykonano porównania LDX z ATX, dodatkowa publikacja do badania <i>Biederman 2007</i>
Childress AC, Cutler AJ, Saylor K, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, Findling RL. Participant-perceived quality of life in a long-term, open-label trial of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2014; 24(4):210-217	Nieodpowiednia populacja - badanie oceniało LDX w porównaniu do placebo u chorych wcześniej leczonych (brak osobnych wyników dla chorych nie odpowiadających na MPH, ale wiadomo że 63% chorych otrzymywało wcześniej leczenie), nie przeprowadzono porównania z ATX; publikacja przedstawia wyniki oceny jakości życia z badania <i>Findling 2011</i>
Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, Civil R, Higgins N, Lyne A, Squires L. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> 2013; 23(10):1208-1218	Nieodpowiednia populacja – badanie RCT z kontrolą placebo, nie oceniano chorych po niepowodzeniu MPH (wykluczano chorych nie odpowiadających na OROS-MPH), nie przedstawiono osobno wyników dla chorych wcześniej leczonych lub po niepowodzeniu MPH (ogółem 53%-58% chorych otrzymywało wcześniejsze leczenie), ponadto nie wykonano porównania LDX z ATX - badanie SPD489-325
Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson CS, Civil R, Dauphin M, Higgins N, Lyne A, Gasior M, Squires LA. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Randomized-withdrawal study design. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> 2014; 53(6):647-657.E1	Nieodpowiednia populacja – badanie RCT typu <i>withdrawal</i> , w którym wycofano leczenie w populacji chorych biorących udział w badaniu SPD489-325, nie oceniano chorych po niepowodzeniu MPH (wykluczano chorych nie odpowiadających na OROS-MPH, nie przedstawiono wyników dla chorych wcześniej leczonych), ponadto nie wykonano porównania LDX z ATX - badanie SPD489-326;
Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Zuddas A, Dittmann RW, Otero IH, Civil R, Bloomfield R, Squires LA. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate throughout the day in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a randomized, controlled trial. <i>Eur Child Adolesc Psychiatry</i> 2014; 23(2):61-68	Nieodpowiednia populacja - dodatkowa analiza wykonana w populacji pacjentów badania SPD489-325, w której oceniano utrzymywanie się efektywności leczenia w dniu podania leku (ocena 3,7 oraz 11 godzin po podaniu leku)
Donovan SJ, Levin FR. The "younger-sibling-at-risk design": a pilot study of adolescents with ADHD and an older sibling with substance use disorder. <i>Am J Drug Alcohol Abuse</i> 2011; 37(4):235-239	Nieodpowiedni rodzaj badania - próba mająca na celu identyfikację rodzin, w których jest obecne młodsze dziecko z ADHD oraz starsze dziecko z uzależnieniem i ocenę ryzyka rozwoju uzależnienia u dziecka z ADHD w trakcie leczenia pochodnymi amfetaminy; autorzy zaznaczyli, że badanie nie zostało zaprojektowane by ocenić wzajemną skuteczność LDX i innych leków zwierających amfetaminę.
Faraone SV, Spencer TJ, Kollins SH, Glatt SJ. Effects of lisdexamfetamine dimesylate treatment for ADHD on growth. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> 2010; 49(1):24-32	Nieodpowiednia populacja - nie przedstawiono wyników dla chorych po niepowodzeniu MPH (uwzględniono chorych nie otrzymujących wcześniejszego leczenia lub nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie), ponadto nie wykonano porównania LDX z ATX; dodatkowa publikacja do badań <i>Biederman 2007</i> oraz <i>Biederman 2007a</i>

Findling RL, Adeyi B, Chen G, Dirks B, Babcock T, Scheckner B, Pharm D, Lasser R, Pucci ML, Abdullah HI, McGough JJ. Clinical response and symptomatic remission in children treated with lisdexamfetamine dimesylate for attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>CNS Spectr</i> 2010; 15(9):559-568	Nieodpowiednia populacja - nie przedstawiono wyników dla chorych po niepowodzeniu MPH (uwzględniono chorych nie otrzymujących wcześniejszego leczenia lub nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie), ponadto nie wykonano porównania LDX z ATX – dodatkowa publikacja do badań <i>Biederman 2007</i> oraz <i>Findling 2008</i>
Findling RL, Adeyi B, Dirks B, Babcock T, Scheckner B, Lasser R, Deleon A, Ginsberg LD. Parent-reported executive function behaviors and clinician ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children treated with lisdexamfetamine dimesylate. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2013; 23(1):28-35	Nieodpowiednia populacja - w badaniu wykluczano chorych odpowiadających na wcześniejsze leczenie (populacja obejmowała chorych nie odpowiadających na leczenie [59%] oraz chorych wcześniej nieleczonych), nie podano jednak wyników osobno dla chorych nie odpowiadających na terapię MPH (ani ogólnie nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie), publikacja przedstawia wyniki oceny punktów końcowych zgłaszanych przez pacjenta – dodatkowe dane do badania <i>Findling 2009</i>
Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, Squires L. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> 2011; 50(4):395-405	Nieodpowiednia populacja – badanie RCT kontrolowane placebo, oceniano LDX w porównaniu do placebo u chorych wcześniej leczonych (brak osobnych wyników dla chorych nie odpowiadających na MPH; ogółem z badania wykluczano chorych dobrze kontrolowanych na obecnie stosowanych lekach), nie przeprowadzono porównania z ATX, badanie <i>Findling 2011</i>
Findling RL, Childress AC, Krishnan S, McGough JJ. Long-term effectiveness and safety of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>CNS Spectr</i> 2008; 13(7):614-620	Nieodpowiednia populacja - ocena długotrwałego stosowania LDX, część chorych mogła otrzymywać wcześniej LDX w ramach prób klinicznych, w których uwzględniano chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub wcześniej nie leczonych (<i>Biederman 2007</i> , <i>Biederman 2007a</i>), nie podano osobno wyników dla chorych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii MPH oraz chorych ogólnie dla chorych otrzymujących wcześniej leczenie
Findling RL, Cutler AJ, Saylor K, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, Childress AC. A long-term open-label safety and effectiveness trial of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2013; 23(1):11-21	Nieodpowiednia populacja - wyniki fazy wydłużonej do badania oceniającego LDX w porównaniu do placebo u chorych wcześniej leczonych (brak osobnych wyników dla chorych nie odpowiadających na MPH), długoterminowa ocena chorych z badania <i>Findling 2011</i>
Findling RL, Ginsberg LD, Jain R, Gao J. Effectiveness, safety, and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: An open-label, dose-optimization study. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2009; 19(6):649-662	Nieodpowiednia populacja - w badaniu wykluczano chorych odpowiadających na wcześniejsze leczenie (populacja obejmowała chorych nie odpowiadających na leczenie [59%] oraz chorych wcześniej nieleczonych), nie podano jednak wyników osobno dla chorych nie odpowiadających na terapię MPH (ani ogólnie nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie); w publikacji <i>Jain 2013</i> przedstawiono analizę <i>post-hoc</i> dla tego badania, w której przedstawiono wyniki w podgrupie chorych po niepowodzeniu MPH – została ona opisana w niniejszej analizie
Giblin JM, Strobel AL. Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in children with ADHD. <i>J Atten Disord</i> 2011; 15(6):491-498	Nieodpowiednia populacja – badanie RCT porównujące LDX z PBO, ocena wpływu terapii na sen pacjentów, w badaniu nie wykonano porównania z ATX oraz nie przedstawiono wyników wśród chorych nie odpowiadających na terapię MPH, lub ogólnie wśród chorych wcześniej leczonych; ogółem wcześniejsze leczenie MPH otrzymywało 75% chorych z grupy LDX oraz 37,5% z grupy placebo
Goodman D, Faraone SV, Adler LA, Dirks B, Hamdani M, Weisler R. Interpreting ADHD rating scale scores: Linking ADHD rating scale scores and CGI levels in two randomized controlled trials of lisdexamfetamine dimesylate in ADHD. <i>Prim Psychiatry</i> 2010; 17(3):44-52	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie miało na celu opracowanie funkcji wiążącej wyniki oceny nasilenia choroby przy użyciu skali ADHD-RS-IV z wynikami klinicznymi oceny stanu zdrowia według skali CGI, analizę wykonano przy wykorzystaniu danych z dwóch badań klinicznych, w tym próby <i>Biederman 2007</i>
Jacob L, Kostev K. Impact of attention deficit hyperactivity disorder therapy on fracture risk in children treated in German pediatric practices. <i>Osteoporosis Int</i> 2017; 28(4):1265-1269	Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniano wpływ terapii stosowanych w ADHD na ryzyko wystąpienia złamań u dzieci z terenu Niemiec (porównanie z chorymi bez takiej terapii, nie podano szczegółów na temat leczenia)

Jasinski DR, Krishnan S. Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. <i>J Psychopharmacol</i> 2009; 23(4):419-427	Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające ryzyko rozwoju uzależnienia u dorosłych chorych leczonych LDX
Jasinski DR, Krishnan S. Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: Abuse liability in adult stimulant abusers. <i>J Psychopharmacol</i> 2009; 23(4):410-418	Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające ryzyko rozwoju uzależnienia u dorosłych chorych leczonych LDX w postaci wlewu dożylnego
Joseph A, Cloutier M, Guerin A, Nitulescu R, Sikirica V. Treatment outcomes after methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with lisdexamfetamine dimesylate or atomoxetine. <i>Patient Prefer Adherence</i> 2016; 10:391-405	Nieprawidłowa populacja - badanie bez randomizacji oceniające dorosłych chorych na ADHD leczonych LDX lub ATX, stosowanych po MPH
Kaland ME, Klein-Schwartz W. Comparison of lisdexamfetamine and dextroamphetamine exposures reported to U.S. poison centers. <i>Clin Toxicol (Phila)</i> 2015; 53(5):477-485	Nieprawidłowa populacja - badanie retrospektywne na podstawie bazy danych uwzględniających chorych otrzymujących jeden z analizowanych w badaniu produktów (w tym LDX), w analizie nie wyróżniono kryteriów odnośnie wcześniejszego leczenia oraz nie przedstawiono wyników dla chorych nie odpowiadających na terapię MPH, brak również wyników ogólnie w populacji wcześniej leczonych chorych; ogółem ocena koncentrowała się na chorych nadużywających leku, lub stosujących go w niewłaściwy sposób
Kamble P, Chen H, Johnson ML, Bhatara V, Aparasu RR. Concurrent use of stimulants and second-generation antipsychotics among children with ADHD enrolled in Medicaid. <i>Psychiatr Serv</i> 2015; 66(4):404-410	Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniało użycie leków stosowanych w ADHD (długo działające stymulanty z antypsychotykami II generacji [np. klozapiną, rysperydonem]) w populacji dzieci z ADHD na podstawie danych z dużej bazy firmy ubezpieczeniowej; nie rozpatrywano osobno skuteczności lub bezpieczeństwa LDX
Katic A, Dirks B, Babcock T, Scheckner B, Adeyi B, Richards C, Findling RL. Treatment outcomes with lisdexamfetamine dimesylate in children who have attention-deficit/hyperactivity disorder with emotional control impairments. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2013; 23(6):386-393	Nieodpowiednia populacja - w badaniu wykluczano chorych odpowiadających na wcześniejsze leczenie (populacja obejmowała chorych nie odpowiadających na leczenie [59%] oraz chorych wcześniej nieleczonych), nie podano jednak wyników osobno dla chorych nie odpowiadających na terapię MPH (ani ogólnie nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie), analiza w podgrupie dzieci z upośledzoną kontrolą emocjonalną, dodatkowa analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>Findling 2009</i>
Katic A, Ginsberg L, Jain R, Adeyi B, Dirks B, Babcock T, Scheckner B, Richards C, Lasser R, Turgay A, Findling RL. Clinically relevant changes in emotional expression in children with ADHD treated with lisdexamfetamine dimesylate. <i>J Atten Disord</i> 2012; 16(5):384-397	Nieodpowiednia populacja - w badaniu wykluczano chorych odpowiadających na wcześniejsze leczenie (populacja obejmowała chorych nie odpowiadających na leczenie [59%] oraz chorych wcześniej nieleczonych), nie podano jednak wyników osobno dla chorych nie odpowiadających na terapię MPH (ani ogólnie nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie), ocena punktów końcowych związanych z ekspresją emocjonalną (Skala EESC), dodatkowa analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>Findling 2009</i>
Lasser R, Dirks B, Adeyi B, Babcock T. Comparative efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended release in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Prim Psychiatry</i> 2010; 17(9):44-54	Nieodpowiednia populacja - publikacja opisuje wyniki 2 badań RCT prowadzonych w populacji dorosłych, w których porównano LDX z innymi preparatami amfetaminy
Lopez FA, Childress A, Adeyi B, Dirks B, Babcock T, Scheckner B, Lasser RA, Shepski J, Arnold V. ADHD Symptom Rebound and Emotional Liability With Lisdexamfetamine Dimesylate in Children Aged 6 to 12 Years. <i>J Atten Disord</i> 2017; 21(1):52-61	Nieodpowiednia populacja - nie przedstawiono wyników dla chorych po niepowodzeniu MPH (uwzględniono chorych nie otrzymujących wcześniejszego leczenia lub nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie), ponadto nie wykonano porównania LDX z ATX, dodatkowa analiza do badania <i>Biederman 2007</i>
Lopez FA, Ginsberg LD, Arnold V. Effect of lisdexamfetamine dimesylate on parent-rated measures in children aged 6 to 12 years with attention-deficit/hyperactivity disorder: A secondary analysis. <i>Postgrad Med</i> 2008; 120(3):89-102	Nieodpowiednia populacja - nie przedstawiono wyników dla chorych po niepowodzeniu MPH (uwzględniono chorych nie otrzymujących wcześniejszego leczenia lub nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie), ponadto nie wykonano porównania LDX z ATX, dodatkowa analiza do badania <i>Biederman 2007</i> , ocena prowadzo-

	na przez rodziców chorych dzieci
Lopez FA, Scheckner B, Childress AC. Physician perception of clinical improvement in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a post hoc comparison of lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended release in a crossover analog classroom study. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> 2011; 7:267-273	Nieodpowiednia populacja - nie przedstawiono wyników dla chorych po niepowodzeniu MPH (uwzględniono chorych nie otrzymujących wcześniejszego leczenia lub nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie), ponadto nie wykonano porównania LDX z ATX, dodatkowa analiza do badania <i>Biederman 2007</i> , ocena lekarza
Manos MJ, Caserta DA, Short EJ, Raleigh KL, Giuliano KC, Pucci NC, Frazier TW. Evaluation of the Duration of Action and Comparative Effectiveness of Lisdexamfetamine Dimesylate and Behavioral Treatment in Youth With ADHD in a Quasi-Naturalistic Setting. <i>J Atten Disord</i> 2015; 19(7):578-590	Nieodpowiednia populacja - w badaniu wykluczano chorych nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie stymulantami, lub gdy poprzednie leczenie stymulantami przynosiło więcej zdarzeń niepożądanych niż korzystnych efektów, porównywano terapię LDX z terapią behawioralną
Martin PT, Corcoran M, Zhang P, Katic A. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the effects of lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts on cognition throughout the day in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Clin Drug Invest</i> 2014; 34(2):147-157	Brak poszukiwanych punktów końcowych - próba oceniająca czułość i responsywność zestawu testów (CDR-CBT) oceniających funkcjonowanie poznawcze u dorosłych chorych z ADHD poddanych terapii LDX lub MAS IR.
McGough JJ, Greenbaum M, Adeyi B, Babcock T, Scheckner B, Dirks B, Findling RL. Sex subgroup analysis of treatment response to lisdexamfetamine dimesylate in children aged 6 to 12 years with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>J Clin Psychopharmacol</i> 2012; 32(1):138-140	Nieodpowiednia populacja - nie przedstawiono wyników dla chorych po niepowodzeniu MPH (uwzględniono chorych nie otrzymujących wcześniejszego leczenia lub nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie), ponadto nie wykonano porównania LDX z ATX, publikacja przedstawia analizę <i>post-hoc</i> do badania RCT (<i>Biederman 2007</i>), w której analizowano wyniki w podziale na płeć pacjentów (publikacja w formie listu do redakcji)
Newcorn JH, Nagy P, Childress AC, Frick G, Yan B, Pliszka S. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdexamfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. <i>CNS drugs</i> 2017:1-16	Nieodpowiednia populacja - publikacja opisuje 2 badania RCT porównujące LDX z MPH, nie wykonano porównania z ATX oraz nie podano informacji o wcześniejszym leczeniu pacjentów (włączono chorych nie leczonych, oraz chorych nie kontrolowanych wystarczająco na obecnie stosowanej terapii)
Perry BA, Archer KR, Song Y, Ma Y, Green JK, Elefteriou F, Dahir KM. Medication therapy for attention deficit/hyperactivity disorder is associated with lower risk of fracture: a retrospective cohort study. <i>Osteoporosis Int</i> 2016; 27(7):2223-2227	Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniało wpływ terapii stosowanych w ADHD na ryzyko wystąpienia złamań, nie przedstawiono osobnych wyników dla poszczególnych leków
Soutullo C, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, Civil R, Higgins N, Bloomfield R, Squires LA, Coghill DR. A post hoc comparison of the effects of lisdexamfetamine dimesylate and osmotic-release oral system methylphenidate on symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. <i>CNS drugs</i> 2013; 27(9):743-751	Nieodpowiednia populacja - badanie nie oceniało porównania LDX z ATX, wykluczano również pacjentów nie odpowiadających na OROS-MPH - publikacja przedstawiała dodatkową analizę <i>post-hoc</i> do badania SPD489-325
Spiller HA, Griffith JRK, Anderson DL, Weber JA, Aleguas A. Poison centers detect an unexpectedly frequent number of adverse drug reactions to lisdexamfetamine. <i>Ann Pharmacother</i> 2008; 42(7-8):1142-1143	Nieodpowiednia populacja - publikacja prezentuje ocenę bezpieczeństwa LDX opublikowaną w formie listu, nie podano informacji o wcześniejszym leczeniu opisywanych chorych
Tamm L, Denton CA, Epstein JN, Schatschneider C, Taylor H, Arnold LE, Bukstein O, Anixt J, Koshy A, Newman NC, Maltinsky J, Brinson P, Loren REA, Prasad MR, Ewing-Cobbs L, Vaughn A. Comparing treatments for children with ADHD and word reading difficulties: A randomized clinical trial. <i>J Consult Clin Psychol</i> 2017; 85(5):434-446	Nieodpowiednia interwencja - badanie porównywało wpływ różnych terapii na poprawę czytania dzieci z ADHD; nie rozpatrywano osobno skuteczności lub bezpieczeństwa LDX
Turgay A, Ginsberg L, Sarkis E, Jain R, Adeyi B, Gao J, Dirks B, Babcock T, Scheckner B, Richards C, Lasser R, Findling RL. Executive function deficits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and improvement with	Nieodpowiednia populacja - w badaniu wykluczano chorych odpowiadających na wcześniejsze leczenie (populacja obejmowała chorych nie odpowiadających na leczenie [59%] oraz chorych wcześniej nieleczonych), nie podano jednak wyników osobno dla

lisdexamfetamine dimesylate in an open-label study. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2010; 20(6):503-511	chorych nie odpowiadających na terapię MPH (ani ogólnie nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie) – publikacja przedstawia dodatkowe wyniki do badania <i>Findling 2009</i>
Waxmonsky JG, Waschbusch DA, Glatt SJ, Faraone SV. Prediction of placebo response in 2 clinical trials of lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of ADHD. <i>J Clin Psychiatry</i> 2011; 72(10):1366-1375	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono ocenę czynników predykcyjnych odpowiedzi na terapię w grupie placebo, na podstawie danych z dwóch badań RCT oceniających chorych z ADHD
Weisler RH, Adler LA, Kollins SH, Goodman DW, Hamdani M, Dirks B, Childress AC. Analysis of individual items on the attention deficit/hyperactivity disorder symptom rating scale in children and adults: The effects of age and sex in pivotal trials of lisdexamfetamine dimesylate. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> 2014; 10:1-12	Nieodpowiednia populacja - nie przedstawiono wyników dla chorych po niepowodzeniu MPH (uwzględniono chorych nie otrzymujących wcześniejszego leczenia lub nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie), ponadto nie wykonano porównania LDX z ATX, publikacja przedstawia analizę <i>post-hoc</i> do badania RCT (<i>Biederman 2007</i>), w której podano szczegółowe wyniki dla ocenianej skali ADHD RS IV
Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Adeyi B. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Sex and age effects and effect size across the day. <i>Child Adolesc Psychiatry Ment Health</i> 2010; 4	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT typu cross-over z kontrolą placebo, w którym wykluczali chorych bez odpowiedzi na leczenie amfetaminą lub nie tolerującym takiego leczenia, populacja mogła więc obejmować chorych wcześniej leczonych oraz nieleczonych i nie podano wyników dla podgrupy chorych nie odpowiadających na leczenie MPH lub ogólnie chorych wcześniej leczonych, ponadto przeprowadzono jedynie porównanie z placebo i nie oceniano LDX w porównaniu do ATX – dodatkowa publikacja do badania <i>Wigal 2009</i> , w której oceniano efekt leczenia w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć oraz wiek, przeprowadzono również ocenę efektywności leczenia w ciągu dnia
Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Squires L, Brams M, Childress A, Lerner MA, Moon E, Turnbow JM, Vince B. A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Child Adolesc Psychiatry Ment Health</i> 2009; 3	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT typu cross-over z kontrolą placebo, w którym wykluczali chorych bez odpowiedzi na leczenie amfetaminą lub nie tolerującym takiego leczenia, populacja mogła więc obejmować chorych wcześniej leczonych oraz nieleczonych i nie podano wyników dla podgrupy chorych nie odpowiadających na leczenie MPH lub ogólnie chorych wcześniej leczonych, ponadto przeprowadzono jedynie porównanie z placebo i nie oceniano LDX w porównaniu do ATX (badanie <i>Wigal 2009</i>) – w publikacji <i>Jain 2013</i> przedstawiono wyniki analizy <i>post-hoc</i> dla tego badania – ocena w podgrupie chorych po niepowodzeniu MPH, która została opisana w ramach niniejszej analizy
Wigal SB, Maltas S, Crinella F, Stehli A, Steinhoff K, Lakes K, Schuck S. Reading performance as a function of treatment with lisdexamfetamine dimesylate in elementary school children diagnosed with ADHD. <i>J Atten Disord</i> 2012; 16(1):23-33	Nieodpowiednia populacja - badanie bez randomizacji, w którym wykluczali chorych bez odpowiedzi na leczenie amfetaminą lub nie tolerującym takiego leczenia, populacja mogła więc obejmować chorych wcześniej leczonych oraz nieleczonych i nie podano wyników dla podgrupy chorych nie odpowiadających na leczenie MPH lub ogólnie chorych wcześniej leczonych (ogółem, wcześniejsze leczenie otrzymywało 54% chorych), w badaniu oceniano zdolność do czytania – analizę wpływu wcześniejszego leczenia na kardiologiczne AEs LDX przedstawiono w dodatkowej publikacji <i>Wigal 2010</i> , i została ona opisana w ramach niniejszej analizy
Wigal SB, Polzonetti CM, Stehli A, Gratton E. Phase synchronization of oxygenation waves in the frontal areas of children with attention-deficit hyperactivity disorder detected by optical diffusion spectroscopy correlates with medication. <i>J Biomed Opt</i> 2012; 17(12):127002	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania <i>Wigal 2012</i> , w której oceniano zmiany mózgu (reorganizację nowotworzonych naczyń krwionośnych) po terapii ADHD, wykorzystując metodę spektroskopii w podczerwieni
Wigal SB, Wong AA, Jun A, Stehli A, Steinberg-Epstein R, Lerner MA. Adverse events in medication treatment-naïve children with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a small, controlled trial of lisdexamfetamine dimesylate. <i>Journal of child and adolescent psychopharmacology</i> 2012; 22(2):149-156	Nieodpowiednia populacja - badanie bez randomizacji, w którym wykluczali chorych bez odpowiedzi na leczenie amfetaminą lub nie tolerującym takiego leczenia, populacja mogła więc obejmować chorych wcześniej leczonych oraz nieleczonych i nie podano wyników dla podgrupy chorych nie odpowiadających na leczenie MPH lub ogólnie chorych wcześniej leczonych, ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>Wigal 2012</i>

20.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Coghill 2014a** Coghill DR, Caballero B, Sorooshian S, Civil R. A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. *CNS Drugs* 2014; 28(6):497-511
- Frampton 2018** Frampton J E. Lisdexamfetamine Dimesylate: A Review in Paediatric ADHD. *Drugs* 2018; 78(10):1025-1036.
- Joseph 2017** Joseph A, Ayyagari R, Xie M, Cai S, Xie J, Huss M, Sikirica V. Comparative efficacy and safety of attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017; 26(8):875-897
- 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; 54(9):6655-6669
- 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; 8(NOV)
- 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
- Roskell 2014** Roskell NS, Setyawan J, Zimovetz EA, Hodgkins P. Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(8):1673-1685

20.6 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- | | |
|---|--|
| <p>Barkla XM, McArdle PA, Newbury-Birch D. Are there any potentially dangerous pharmacological effects of combining ADHD medication with alcohol and drugs of abuse? A systematic review of the literature. <i>BMC Psychiatry</i> 2015; 15(1)</p> | <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy, opracowanie miało na celu ocenę wpływu jednoczesnego stosowania leków ADHD z alkoholem i narkotykami, nie przedstawiono opisu skuteczności i bezpieczeństwa, zwłaszcza badań porównujących LDX z ATX</p> |
| <p>Blick SK, Keating GM. Lisdexamfetamine. <i>Paediatr Drugs</i> 2007; 9(2):129-35; discussion 136-8</p> | <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - nie podano, że wykonano przegląd systematyczny (nie podano informacji o zastosowanej strategii, przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opracowanie omawiające farmakokinetykę, farmakodynamikę, skuteczność i bezpieczeństwo LDX</p> |
| <p>Brams M, Mao AR, Doyle RL. Onset of efficacy of long-acting psychostimulants in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Postgrad Med</i> 2008; 120(3):69-88</p> | <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy, oceniający skuteczność długo działających psychostymulantów u dzieci z ADHD, w którym nie przedstawiono badań porównujących LDX z ATX (przegląd nie był ukierunkowany na ocenę LDX)</p> |
| <p>Brams M, Moon E, Pucci M, Lopez FA. Duration of effect of oral long-acting stimulant medications for ADHD throughout the day. <i>Curr Med Res Opin</i> 2010; 26(8):1809-1825</p> | <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy, oceniający czas trwania skuteczności długo działających stymulantów w terapii ADHD, nie przedstawiono badań porównujących LDX z ATX (przegląd nie był ukierunkowany na ocenę LDX)</p> |
| <p>Cerrillo-Urbina A J, García-Hermoso A, Pardo-Guijarro M J, Sánchez-López M, Santos-Gómez J L, Martínez-Vizcaino V. The effects of long-acting stimulant and nonstimulant medications in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> 2018;</p> | <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą, mający na celu ocenę długo-działających stymulantów oraz nie-stymulantów w leczeniu dzieci i młodzieży z ADHD - w ocenie uwzględniono LDX, jednak przedstawiono jedynie zbiorcze wyniki bez oceny porównawczej z ATX</p> |

28(8):494-507

Chan E, Fogler JM, Hammerness PG. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents: A systematic review. *JAMA* 2016; 315(18):1997-2008

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy, oceniający leczenie ADHD u dzieci w wieku 12-18 lat, analiza nie była ukierunkowana na ocenę LDX

Chavez B, Sopko Jr MA, Ehret MJ, Paulino RE, Goldberg KR, Angststadt K, Bogart GT. An update on central nervous system stimulant formulations in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother* 2009; 43(6):1084-1095

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy, przedstawiający uaktualnione informacje na temat terapii stymulantami u dzieci i młodzieży z ADHD, analiza nie była ukierunkowana na ocenę LDX

Childress AC, Sallee FR. The use of lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of ADHD. *Expert Rev Neurother* 2012; 12(1):13-26

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym nie oceniano porównania LDX z ATX

Comiran E, Kessler FH, Froehlich PE, Limberger RP. Lisdexamfetamine: A pharmacokinetic review. *Eur J Pharm Sci* 2016; 89:172-179

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy, przedstawiający farmakokinetykę LDX

Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes A J, Carucci S, Atkinson L Z, Tessari L, Banaschewski T, Coghill D, Hollis C, Simonoff E, Zuddas A, Barbui C, Purgato M, Steinhausen H C, 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. *Lancet Psychiatry* 2018; 5(9):727-738

Przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii doustnych stosowanych w leczeniu dzieci, młodzieży i dorosłych na ADHA – opracowanie nie włączało badań, w których wszyscy włączeni pacjenci byli oporni na wcześniejszą terapię ADHD i główne badania opisane w niniejszym raporcie (SPD489-317) zostało w nim wykluczone, a jako powód podano oporność na wcześniejsze leczenie MPH

Cowles BJ. Lisdexamfetamine for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother* 2009; 43(4):669-676

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym nie oceniano porównania LDX z ATX

Dew RE, Kollins SH. Lisdexamfetamine dimesylate: A new option in stimulant treatment for ADHD. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(17):2907-2913

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie podano, że wykonano przegląd systematyczny (nie podano informacji o zastosowanej strategii, przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opracowanie przedstawiające ocenę LDX w ramach leczenia ADHD

Domnitei D, Madaan V. New and extended-action treatments in the management of ADHD: a critical appraisal of lisdexamfetamine in adults and children. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6:273-279

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie podano, że wykonano przegląd systematyczny (nie podano informacji o zastosowanej strategii, przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opracowanie przedstawiające ocenę LDX w ramach leczenia ADHD u dorosłych i dzieci

Elbe D, MacBride A, Reddy D. Focus on lisdexamfetamine: A review of its use in child and adolescent psychiatry. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19(4):303-314

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym nie oceniano porównania LDX z ATX

Faraone SV. Lisdexamfetamine dimesylate: The first long-acting prodrug stimulant treatment for attention deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(9):1565-1574

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie podano, że wykonano przegląd systematyczny (nie podano informacji o zastosowanej strategii, przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opracowanie przedstawiające ocenę LDX w ramach leczenia ADHD

Faraone SV. Using meta-analysis to compare the efficacy of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder in youths. *P T* 2009; 34(12):678-683+694

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny nie ukierunkowany na ocenę LDX z metaanalizą, w której podsumowano efektywność stymulantów oraz niestymulantów ogółem, w leczeniu ADHD (brak podsumowania efektywności poszczególnych leków)

Findling RL. Evolution of the treatment of attention-

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez

- deficit/hyperactivity disorder in children: A review. *Clin Ther* 2008; 30(5):942-957
- Gobbo MA, Louza MR. Influence of stimulant and non-stimulant drug treatment on driving performance in patients with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24(9):1425-1443
- Goodman DW. Lisdexamfetamine dimesylate: the first prodrug stimulant. *Psychiatry (Edmont)* 2007; 4(8):39-45
- Hammerness PG, Perrin JM, Shelley-Abrahamson R, Wilens TE. Cardiovascular risk of stimulant treatment in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: Update and clinical recommendations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50(10):978-990
- Hodgkins P, Shaw M, McCarthy S, Sallee FR. The pharmacology and clinical outcomes of amphetamines to treat ADHD: does composition matter?. *CNS Drugs* 2012; 26(3):245-268
- Howland RH. Lisdexamfetamine: a prodrug stimulant for ADHD. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2008; 46(8):19-22
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Lisdexamfetamine – Benefit assessment according to 35a Social Code Book V (dossier assessment). Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a13-24-lisdexamfetamine-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-dossier-assessment.3663.html>
- Lopez FA, Leroux JR. Long-acting stimulants for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a focus on extended-release formulations and the prodrug lisdexamfetamine dimesylate to address continuing clinical challenges. *Atten Defic Hyperact Disord* 2013; 5(3):249-265
- Madaan V, Kolli V, Bestha DP, Shah MJ. Update on optimal use of lisdexamfetamine in the treatment of ADHD. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9:977-983
- Man KKC, Ip P, Chan EW, Law S-L, Leung MTY, Ma EXY, Quek W-T, Wong ICK. Effectiveness of Pharmacological Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder on Physical Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *CNS Drugs* 2017; 31(12):1043-1055
- Maneeton B, Maneeton N, Likhitsathian S, Suttajit S, Narkpongphun A, Srisurapanont M, Woottiluk P. Com- metaanalizy, przedstawiający ocenę leczenia ADHD u dzieci, analiza nie była ukierunkowana na ocenę LDX
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy, oceniający wpływ leków na ADHD na zdolności prowadzenia pojazdu, analiza nie była ukierunkowana na ocenę LDX
- Brak znamion przeglądu systematycznego - nie podano, że wykonano przegląd systematyczny (nie podano informacji o zastosowanej strategii, przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbach trafień dla poszczególnych kwerend, kryteriach selekcji badań) - opracowanie przedstawiające ocenę LDX w ramach leczenia ADHD
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy, oceniający ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas terapii stymulantami u dzieci z ADHD, analiza nie była ukierunkowana na ocenę LDX
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy, oceniający farmakologię i skuteczność kliniczną stosowania różnego rodzaju amfetamin w terapii ADHD, analiza nie była ukierunkowana na ocenę LDX
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia monografię na temat lisdeksamfetaminy, jednak nie przedstawiono żadnych informacji odnośnie procesu wyszukiwania i zastosowanej metodologii, co nie pozwoliło zakwalifikować pracy jako przeglądu systematycznego
- Brak znamion przeglądu systematycznego - dokument przedstawiający dyskusję analityków organizacji IQWiG nad wnioskiem refundacyjnym dla LDX w Niemczech, nie przedstawiono wyników własnego wyszukiwania analityków oraz zastosowanych metod, dlatego publikacja nie została uznana za przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia ocenę stymulantów w leczeniu ADHD, w tym lisdeksamfetaminy, jednak nie przedstawiono żadnych informacji odnośnie procesu wyszukiwania i zastosowanej metodologii, co nie pozwoliło zakwalifikować pracy jako przeglądu systematycznego
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia monografię na temat lisdeksamfetaminy, jednak nie przedstawiono żadnych informacji odnośnie procesu wyszukiwania i zastosowanej metodologii, co nie pozwoliło zakwalifikować pracy jako przeglądu systematycznego
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia przegląd systematyczny z metaanalizą dla badań obserwacyjnych, mający na celu ocenę wpływu leczenia farmakologicznego ADHD na ryzyko wystąpienia fizycznych urazów - nie rozpatrywano poszczególnych interwencji osobno, więc brak wyników oceny LDX
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym nie oceniano porównania LDX z ATX

parative efficacy, acceptability, and tolerability of lisdexamfetamine in child and adolescent ADHD: A meta-analysis of randomized, controlled trials. <i>Drug Des Dev Ther</i> 2015; 9:1927-1936	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy, oceniający wpływ leków na ADHD na emocjonalność pacjentów, analiza nie była ukierunkowana na ocenę LDX
Manos MJ, Brams M, Childress AC, Findling RL, Lopez FA, Jensen PS. Changes in emotions related to medication used to treat ADHD. Part I: literature review. <i>J Atten Disord</i> 2011; 15(2):101-112	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy, oceniający różnego rodzaju leki u chorych z ADHD ze współwystępującymi uzależnieniami (SUD), analiza nie była ukierunkowana na ocenę LDX
Martinez-Raga J, Knecht C, De Alvaro R, Szerman N, Ruiz P. Addressing dual diagnosis patients suffering from attention-deficit hyperactivity disorders and comorbid substance use disorders: A review of treatment considerations. <i>Addict Disord Treat</i> 2013; 12(4):213-230	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia monografię na temat lisdeksamfetaminy, jednak nie przedstawiono żadnych informacji odnośnie procesu wyszukiwania i zastosowanej metodologii, co nie pozwoliło zakwalifikować pracy jako przeglądu systematycznego
Mattingly G. Lisdexamfetamine dimesylate: a prodrug stimulant for the treatment of ADHD in children and adults. <i>CNS Spectr</i> 2010; 15(5):315-325	Brak dokładnej strategii wyszukiwania. Odnalezione w wyszukiwaniu publikacje włączano na podstawie decyzji autora, bez uzasadnienia wyboru (wysokie ryzyko błędu systematycznego).
Mattos P. Lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder: Pharmacokinetics, efficacy and safety in children and adolescents. <i>Dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade: Farmacocinética, eficácia e segurança em crianças e adolescentes</i> 2014; 41(2):34-39	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy, oceniający leczenie stymulantami u chorych z ADHD, analiza nie była ukierunkowana na ocenę LDX
Merkel Jr RL, Kuchibhatla A. Safety of stimulant treatment in attention deficit hyperactivity disorder: Part I. <i>Expert Opin Drug Saf</i> 2009; 8(6):655-668	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy, oceniający bezpieczeństwo leczenia stymulantami u chorych z ADHD, analiza nie była ukierunkowana na ocenę LDX
Merkel RL. Safety of stimulant treatment in attention deficit hyperactivity disorder: Part II. <i>Expert Opin Drug Saf</i> 2010; 9(6):917-935	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym nie oceniano porównania LDX z ATX
Najib J. Lisdexamfetamine in the treatment of adolescents and children with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Adolesc Health Med Ther</i> 2012; 3:51-66	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym nie oceniano porównania LDX z ATX
Najib J. The efficacy and safety profile of lisdexamfetamine dimesylate, a prodrug of d-amphetamine, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults. <i>Clin Ther</i> 2009; 31(1):142-176	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia monografię na temat lisdeksamfetaminy, jednak nie przedstawiono żadnych informacji odnośnie procesu wyszukiwania i zastosowanej metodologii, co nie pozwoliło zakwalifikować pracy jako przeglądu systematycznego
Popovic B, Bhattacharya P, Sivaswamy L. Lisdexamfetamine: A prodrug for the treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder. <i>Am J Health-Syst Pharm</i> 2009; 66(22):2005-2012	Przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający bezpieczeństwo (AEs związane z nastrojem oraz emocjami) u pediatrycznych pacjentów z ADHD - uwzględniono LDX, jednak w ramach grupy leków (pochodne amfetaminy) bez wyszczególnienia osobnych wyników
Pozzi M, Carnovale C, Peeters G G A M, Gentili M, Antoniazzi S, Radice S, Clementi E, Nobile M. Adverse drug events related to mood and emotion in paediatric patients treated for ADHD: A meta-analysis. <i>Journal of Affective Disorders</i> 2018; 238:161-178	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd Cochrane mający na celu ocenę efektywności leczenia ADHD u dzieci ze współistniejącymi

chrane Database of Systematic Reviews 2011 (4)	mi schorzeniami, nie uwzględniono żadnych badań oceniających LDX
Punja S, Shamseer L, Hartling L, Urichuk L, Vandermeer B, Nikles J, Vohra S. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016 (2)	Przegląd systematyczny z metaanalizą, mający na celu ocenę pochodnych amfetaminy w leczeniu dzieci i młodzieży z ADHD - w ocenie uwzględniono LDX, jednak przedstawiono wyniki bez oceny porównawczej z ATX
Riera M, Castells X, Tobias A, Cunill R, Blanco L, Capellà D. Discontinuation of pharmacological treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of 63 studies enrolling 11,788 patients. <i>Psychopharmacology</i> 2017; 234(17):2657-2671	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym nie oceniano porównania LDX z ATX
Roncero C, Alvarez FJ. The use of lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of ADHD and other psychiatric disorders. <i>Expert Rev Neurother</i> 2014; 14(8):849-865	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia monografię na temat lisdeksamfetaminy, jednak nie przedstawiono żadnych informacji odnośnie procesu wyszukiwania i zastosowanej metodologii, co nie pozwoliło zakwalifikować pracy jako przeglądu systematycznego
Rostain A, Jensen PS, Connor DF, Miesle LM, Faraone SV. Toward quality care in ADHD: defining the goals of treatment. <i>J Atten Disord</i> 2015; 19(2):99-117	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny mający na celu wyróżnienie określonych celów terapeutycznych w leczeniu chorych z ADHD
Sharma A, Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). <i>Ann Pharmacother</i> 2014; 48(2):209-225	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy, mający na celu ocenę patofizjologii, etiologii i leczenia ADHD, niecelowany na ocenę LDX, brak porównania LDX z ATX
Sorbera LA, Serradell N, Rosa E, Bolós J. Lisdexamfetamine mesilate. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder. <i>Drugs Future</i> 2007; 32(3):223-227	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia monografię na temat lisdeksamfetaminy, jednak nie przedstawiono żadnych informacji odnośnie procesu wyszukiwania i zastosowanej metodologii, co nie pozwoliło zakwalifikować pracy jako przeglądu systematycznego
Steer C, Froelich J, Soutullo CA, Johnson M, Shaw M. Lisdexamfetamine dimesylate: a new therapeutic option for attention-deficit hyperactivity disorder. <i>CNS Drugs</i> 2012; 26(8):691-705	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym nie oceniano porównania LDX z ATX
Stuhec M, Munda B, Svab V, Locatelli I. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis with focus on bupropion. <i>J Affect Disord</i> 2015; 178:149-159	Przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu analizę skuteczności i bezpieczeństwa ATX, LDX, bupropionu i MPH u dzieci i nastolatków z ADHD, ze szczególnym uwzględnieniem bupropionu; do przeglądu włączano badania RCT porównujące powyższe leki z placebo, wykonywano proste metaanalizy danych z badań prezentując wyniki wyłącznie vs placebo; brak jest wyników porównania LDX vs ATX, w związku z czym przegląd nie spełnia kryteriów selekcji przyjętych w raporcie
Upadhyaya HP. Substance use disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Implications for treatment and the role of the primary care physician. <i>Prim Care Companion J Clin Psych</i> 2008; 10(3):211-221	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy, mający na celu ocenę komplikacji leczenia i roli lekarza pierwszego kontaktu w kontroli ADHD współwystępującym z uzależnieniami (SUD), niecelowany na ocenę LDX
Weyandt LL, Oster DR, Marraccini ME, Gudmundsdottir BG, Munro BA, Zavras BM, Kuhar B. Pharmacological interventions for adolescents and adults with ADHD: stimulant and nonstimulant medications and misuse of prescription stimulants. <i>Psychol Res Behav Manag</i> 2014; 7:223-249	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy, oceniający niewłaściwe stosowanie stymulantów i niestymulantów w leczeniu ADHD u młodzieży i dorosłych, niecelowany na ocenę LDX
Wigal SB, Raja P, Shukla A. An update on lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of attention	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym

deficit hyperactivity disorder. Expert Opin Pharma-
cother 2013; 14(1):137-145

nym nie oceniano porównania LDX z ATX

Elvase®
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

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

20.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Zakres wyszukiwania do: 31 października 2018 r.

Tabela 88. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	lisdexamfetamine[all]	345
2	"attention deficit disorder with hyperactivity"[mh]	26978
3	ADHD[all]	35460
4	"Attention Deficit Hyperactivity Disorder"[all]	21747
5	(#2 OR #3 OR #4)	35460
6	(#1 AND #5)	239

Tabela 89. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'lisdexamfetamine'/exp AND [embase]/lim	1095
2	'attention deficit disorder'/exp AND [embase]/lim	46279
3	'adhd' AND [embase]/lim	26925
4	'attention deficit hyperactivity disorder' AND [embase]/lim	24025
5	#2 OR #3 OR #4	49579
6	#1 AND #5	777

Tabela 90. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	lisdexamfetamine in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	276
2	"attention deficit disorder with hyperactivity" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	2411
3	ADHD in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	3315
4	"Attention Deficit Hyperactivity Disorder" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	2833
5	#2 or #3 or #4 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	4114
6	#1 and #5 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	183

20.8 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

20.8.1 Porównanie LDX vs ATX, w populacji dzieci z ADHD po niepowodzeniu MPH – badanie SPD489-317

Tabela 91. Charakterystyka (critical appraisal) badania SPD489-317.

SPD489-317 (publikacje Dittmann 2013, Dittmann 2014 i Nagy 2016; NCT01106430)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne, badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie naprzemianległym, z aktywną kontrolą, fazy 3		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	51 (Kanada, USA, Europa, w tym 1 z Polski)	Sponsor	Shire
Okres obserwacji	9 tyg. (badanie przeprowadzono między czerwcem 2010 a lipcem 2012)		
Oszacowanie wielkości próby	Tak; aby wykryć różnicę w czasie do pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie między analizowanymi grupami z 85% mocą statystyczną oraz założeniem odsetka wycofań z badania na poziomie 20%, założono włączenie około 262 chorych (131 w każdej z grup)		
Analiza statystyczna	Czas do wystąpienia odpowiedzi istotnej klinicznie wg skali CGI-I obliczano z wykorzystaniem estymatorów Kaplana-Meiera oraz testu Peto-Peto-Prentice-Wilcozona, przy poziomie istotności statystycznej $p_0 = 0,05$. Odsetek chorych odpowiadających na terapię i odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 1 kategorię wg skali CGI-S obliczano z użyciem testu Cochran-Mantel-Haenszela ze stratyfikacją na kraj zamieszkania, z zastosowaniem metody LOCF (z ang. <i>last-observation-carried-forward</i>). Analiza wariacji oraz LOCF została wykorzystana także w ocenie zmian punktacji ADHD-RS-IV. Analizę wariacji wykorzystano także podczas oceny wg skali WFIRS-P. Wielkość efektu (<i>effect size</i>) obliczano jako różnicę zmian w wyniku WFIRS-P względem wartości wyjściowej pomiędzy grupami LDX i ATX podzieloną przez średnią kwadratową błędów otrzymaną z modelu ANCOVA, przy czym wielkość efektu na poziomie 0,2, 0,5 i 0,8 oznacza kolejno małą, umiarkowaną i dużą różnicę między porównywanymi grupami.		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do pierwszej odpowiedzi istotnej klinicznie wg skali CGI-I <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną wg skali CGI-I • odsetek chorych z poprawą o ≥ 1 kategorię wg skali CGI-S • odsetek chorych z remisją wg skali CGI-S • zmiany w zakresie skali ADHD-RS-IV • odsetek chorych z utrzymującymi się poszczególnymi rodzajami odpowiedzi na leczenie • zmiany w ograniczeniu funkcjonowania chorego na podstawie skali WFIRS-P • bezpieczeństwo 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> • lisdeksamfetamina (LDX) – podawana raz dziennie, między godz. 5:00-9:00, lek podawano w kapsułkach 30, 50 lub 70 mg (wyjściowo stosowano pierwszą wymienioną dawkę) • atomoksetyna (ATX) – podawana raz dziennie, między godz. 5:00-9:00, lek podawano w kapsułkach 10, 18, 25, 40 i 60 mg, chorzy o masie ciała < 70 kg rozpoczynali terapię w dawce 0,5 mg/kg m.c. z końcową dawkę 1,2 mg/kg m.c. (maksymalnie dopuszczana dawka dzienna wynosiła 1,4 mg/kg m.c.), chorzy o masie ciała ≥ 70 kg otrzymywali początkowo 40 mg/dzień, a w razie konieczności mogła być ona zwiększona najpierw do 80 mg/dzień, a potem 100 mg/dzień 			

SPD489-317 (publikacje Dittmann 2013, Dittmann 2014 i Nagy 2016; NCT01106430)

Przed randomizacją, która następowała na początkowej wizycie (wizyta 0) każdy z pacjentów przechodził 7-dniowy okres wymywania (*washout period*) wcześniej stosowanych leków psychoaktywnych. Podawanie leków rozpoczynało się na wizycie początkowej i przez pierwszy 4-tygodniowy okres następowało dopasowywanie dawki (*dose-optimization phase*). Faza optymalizacji dawki polegała na jej dostosowywaniu aż do osiągnięcia akceptowalnej odpowiedzi, definiowanej jako co najmniej 30% redukcję całkowitej punktacji skali ADHD-RS-IV i osiągnięcie punktacji 1 lub 2 w skali CGI-S, przy występowaniu akceptowalnych zdarzeń niepożądanych. Dopuszczano tylko możliwość jednej redukcji dawki przyjmowanych leków, a w przypadku jej wystąpienia nie możliwe było zwiększenie dawki. Dopasowywanie dawki nie było możliwe po 3. wizyty kontrolnej – chorzy z brakiem tolerancji leku byli wykluczani z badania. Ostatnie 5 tygodni próby określano mianem podtrzymywania dawki (*dose-maintenance phase*).

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety i mężczyźni • wiek 6-17 lat • pierwotne rozpoznanie ADHD wg kryteriów ADHD-RS-IV o co najmniej umiarkowanym stopniu ciężkości (≥ 28 punktów) • niewystarczająca odpowiedź na wcześniejszą terapię MPH – definiowana jako ≥ 1 z poniższych kryteriów (dopuszczano także inne): <ul style="list-style-type: none"> – obecność objawów resztkowych ADHD – nieadekwatny czas działania – zmienna kontrola objawów • możliwość osiągnięcia korzyści klinicznej z leczenie innego niż MPH (na podstawie oceny badacza) • rozwój intelektualny odpowiedni dla wieku • wartości ciśnienia tętniczego krwi w zakresie 95 percentyla dla wieku, płci i wzrostu • u pacjentek w wieku rozrodczym ujemny wynik moczowego testu ciążyowego na początku badania oraz stosowanie metod antykoncepcyjnych wymaganych w protokole • osoby zdolne do połknięcia kapsułek
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • współwystępująca choroba psychiatryczna ze znaczącymi objawami (na podstawie wywiadu diagnostycznego <i>Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime</i>) • zaburzenia zachowania (<i>conduct disorder</i>), z wyjątkiem zaburzeń opozycyjno-buntowniczych • padaczka, tiki nerwowe, zespół Tourette'a • występująca wcześniej choroba wątroby lub wyniki badań laboratoryjnych na nią wskazujące • znane nieprawidłowość w budowie serca • inne warunki zdrowotne, które mogłyby zwiększyć podatność na działanie sympatykomimetyczne leku psychostymulującego • wystąpienie nieakceptowalnych AEs podczas wcześniejszej terapii MPH • wcześniejsze leczenie amfetaminą lub ATX • wcześniejsza terapia ≥ 1 produktem MPH (nie dotyczyło to pacjentów, którzy otrzymywali MPH o natychmiastowym uwalnianiu w celu ustalenia dawki krócej niż 4 tygodnie, zakładając, że wystąpiła adekwatna odpowiedź) • brak odpowiedzi (<i>failure to respond</i>) na ≥ 1 terapię MPH (zdefiniowane jako pogorszenie, brak zmian lub minimalna poprawa objawów) • dobra kontrola objawów choroby z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa na obecną terapię ADHD • ryzyko popełnienia samobójstwa (z wcześniejszymi próbami samobójczymi lub obecnymi [<i>active</i>] myślami samobójczymi) • ciąża lub laktacja • masa ciała < 27 kg • BMI > 97 percentyl dla wieku i płci • dodatni wynik moczowego testu na obecność substancji psychoaktywnych (z wyjątkiem stosowanych leków ADHD) • istotne kliniczne zmiany w ocenie EKG lub badań laboratoryjnych • genotyp słabego metabolizmu (<i>poor-metabolizer</i>) CYP2D6 • uzależnienia od substancji psychoaktywnych lub inne uzależnienia (z wyjątkiem nikotyny) w ciągu 6

SPD489-317 (publikacje Dittmann 2013, Dittmann 2014 i Nagy 2016; NCT01106430)

poprzednich miesięcy

Charakterystyka populacji	średni wiek (SD), mediana (zakres) [lata]	liczba mężczyzn (%)	rasa biała (%)	średnia całkowita punktacja skali ADHD-RS-IV (SD), mediana (zakres) [pkt]	średni czas od momentu diagnozy ADHD (SD), mediana (zakres) [lata]	liczba chorych wcześniej otrzymujących terapię metylofenidatem (%)
LDX, N=128	10,9 (3,01), 10,0 (6-17)	94 (73,4%)	116 (90,6%)	42,6 (6,14), 42,0 (28-54)	2,81 (2,746), 1,94 (0,0-12,9)	127 (99,2%)
ATX, N=134	10,4 (2,84), 10,0 (6-17)	103 (76,9%)	117 (87,3%)	41,9 (6,70), 42,0 (28-53)	2,11 (1,936), 1,57 (0,0-8,2)	134 (100%)

Wyjściowe różnice między grupami większość wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych była dobrze zbalansowana między grupami

Przeływ chorych	Chorzy poddani randomizacji	Chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku	Populacja FAS	Chorzy, którzy ukończyli badania	Chorzy, którzy przezwali badanie
LDX	133	128 (96,2%)	127 (95,5%)	99 (74,4%)	33 (24,8%)
ATX	134	134 (100%)	135 (100,7%)	101 (75,4%)	33 (24,6%)
łącznie	267	262 (98,1%)	262 (98,1%)	200 (74,9%)	66 (24,7%)

Wyniki

Skuteczność

Punkt końcowy	LDX	ATX	p
mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi klinicznej (95% CI) [dni], N=126 vs N=132	12,0 (8,0; 23,0)	21,0 (15,0; 23,0)	p=0,001
liczba i odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną (%), N=126 vs N=132	103 (81,7%) (95% CI: 75,0%; 88,5%)	84 (63,6%) (95% CI: 55,4%; 71,8%)	p=0,001
≥25% redukcja punktacji skali ADHD-RS-IV (%), N=127 vs N=135	90,5% (95% CI: 85,4%; 95,6%)	76,7% (95% CI: 65,3%; 80,8%)	p<0,05
≥30% redukcja punktacji skali ADHD-RS-IV (%), N=127 vs N=135	88,1% (95% CI: 82,4%; 93,7%)	73,7% (95% CI: 66,2%; 81,2%)	p<0,05
≥50% redukcja punktacji skali ADHD-RS-IV (%), N=127 vs N=135	73,0% (95% CI: 65,3%; 80,8%)	50,4% (95% CI: 41,9%; 58,9%)	p<0,05
zmiana całkowitej punktacji ADHD-RS-IV (SD), N=126 vs N=133	-26,3 (11,94)	-19,4 (12,82)	p<0,001
utrzymująca się odpowiedź w postaci ≥ 25% redukcja punktacji skali ADHD-RS-IV (%), N=127 vs N=135	66,1%	51,5%	p<0,05
utrzymująca się odpowiedź w postaci ≥ 30% redukcja punktacji skali ADHD-RS-IV (%), N=127 vs N=135	61,4%	47,4%	p<0,05
utrzymująca się odpowiedź w postaci ≥ 50% redukcja punktacji skali ADHD-RS-IV (%), N=127 vs N=135	41,7%	23,7%	p<0,01
utrzymująca się odpowiedź w postaci punktacji 1 lub 2 wg skali CGI-I, N=127 vs N=135	52,0%	39,3%	p<0,05

Elvanse®
(lisdeksamfetamina dimezylanu)

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

SPD489-317 (publikacje Dittmann 2013, Dittmann 2014 i Nagy 2016; NCT01106430)

remisja wg skali CGI-S	71 (60,7%)	57 (46,3%)	bd.
poprawa o ≥ 1 kategorię CGI-S	92,3% (95% CI: 87,5%; 97,1%)	79,7% (95% CI: 72,6%; 86,8%)	p<0,01
ocenę ograniczenia funkcjonowania chorych za pomocą skali WFIRS-P	istotne statystycznie różnice między analizowanymi interwencjami w redukcji punktacji skali WFIRS-P, a więc polepszenie stanu pacjenta, odnotowano na korzyść LDX w przypadku punktacji całkowitej, jak i jej domen oceniających funkcjonowanie w szkole, a także aktywność społeczną (odpowiednio p = 0,046, p = 0,002 i p = 0,014)		

Bezpieczeństwo, N=128 vs N=134

Grupa/Rodzaje AEs	LDX	ATX
Poszczególne		
≥ 1 TEAEs	92 (71,9%)	95 (70,9%)
poważne TEAEs	7 (5,5%)	4 (3,0%)
ciężkie TEAEs	0 (0%)	0 (0%)
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia	8 (6,3%)	10 (7,5%)
Zgony	0 (0%)	0 (0%)
Najczęstsze		
Obniżenie apetytu	33 (25,8%)	14 (10,4%)
Zmniejszenie masy ciała	28 (21,9%)	9 (6,7%)
Ból głowy	17 (13,3%)	22 (16,4%)
Nudności	16 (12,5%)	21 (15,7%)
Senność	4 (3,1%)	16 (11,9%)
Ocena zmian parametrów życiowych; masy ciała i EKG		
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	0,7 (9,08)	0,6 (7,96)
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	0,1 (8,33)	1,3 (8,24)
Akcja serca [bpm]	3,6 (10,49)	3,7 (10,75)
Masa ciała [kg]	-1,30 (1,806)	-0,15 (1,434)
Akcja serca w ocenie EKG [bpm]	3,5 (12,73)	6,4 (10,08)
Odstęp QTcF [ms]	-0,3 (14,74)	1,9 (13,41)

Uwagi

- randomizacja: w proporcji 1:1 za pomocą automatycznego interaktywnego systemu głosowego (IRS), ze stratyfikacją na kraj zamieszkania
- zaślepienie: podwójne - chorych, ich opiekunów i badaczy; pacjenci w każdej z grup otrzymywali taką samą liczbę identycznie wyglądających kapsułek (*over-encapsulated drugs*)
- ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS – składała się z wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (jeden chory został przydzielony do grupy ATX, ale z powodu błędu w wydawaniu leków otrzymał LDX, jednak zgodnie z zasadą ITT został w analizie FAS uwzględniony w grupie ATX)
- populacja oceny bezpieczeństwa – składała się z wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę

20.8.2 Długoterminowa ocena terapii LDX – badanie SPD489-404

Tabela 92. Charakterystyka (critical appraisal) badania SPD489-404.

SPD489-404 (NCT01328756; publikacje <i>Coghill 2017, Coghill 2018, Banaschewski 2018</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne, jednoramienne badanie eksperymentalne bez zaślepienia, IV fazy	Okres obserwacji	104 tygodnie (2 lata)
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	35 (Belgia, Niemcy, Węgry, Włochy, Holandia, Polska, Rumunia, Hiszpania, Szwecja i Wielka Brytania)	Sponsor	Shire Development LLC
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> • Docelowa wielkość próby: około 300 uczestników; wielkość ta nie była oszacowana testami statystycznymi; • Populacja analizy bezpieczeństwa: włączeni pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę LDX w czasie badania • Analiza skuteczności: populacja FAS (<i>full analysis set</i>) – wszyscy pacjenci, którzy mieli wykonaną ≥ 1 ocenę skuteczności po rozpoczęciu leczenia • Wyniki analiz prezentowane dla poszczególnych punktów czasowych, na końcu badania (w 104 tygodniu) i w punkcie LOTA (ostatni pomiar w trakcie leczenia) 		
Interwencja	<p>Podawana interwencja – LDX (lisdeksamfetamina dimezylanu), raz dziennie, rano</p> <p>Etapy badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skryning i wyłukiwanie (dni 3-42) • okres leczenia (104 tygodnie): LDX podawano raz dziennie, rano <ul style="list-style-type: none"> – optymalizacja dawki (4 tygodnie); dawkę zwiększano w odstępach tygodniowych: 30 mg → 50 mg → 70 mg, do uzyskania akceptowalnej odpowiedzi, zdefiniowanej jako $\geq 30\%$ redukcja całkowitego wyniku skali ADHD-RS-IV i uzyskanie wyniku skali CGI-I 1 lub 2, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, – dawka podtrzymująca (100 tygodni), dozwolone dopasowanie dawki w trakcie całego etapu • dodatkowa ocena bezpieczeństwa (28-30 dni) 		
Kryteria włączenia	<p>Osoby uczestniczące w badaniu SPD489 (SPD489-317, SPD489-325, SPD489-326):</p> <ul style="list-style-type: none"> • W wieku 6-17 lat • Uczestniczy badania SPD489-317, którzy ukończyli 9 tygodni leczenia i mieli wykonaną ocenę bezpieczeństwa w 1 tygodniu po rozpoczęciu leczenia <p>Osoby nie uczestniczące w badaniach SPD489:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci (6-12 lat) i młodzież (13-17 lat) z ADHD • Diagnoza ADHD zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR na podstawie szczegółowej oceny psychiatrycznej <p>Wszyscy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowity początkowy wynik skali ADHD-RS-IV ≥ 28 • Ciśnienie tętnicze krwi w momencie skryningu i na początku badania w zakresie 95 percentyla dla wieku, płci i wzrostu • Wiek 6-17 lat w momencie skryningu; wiek oceniany był w momencie podpisania zgody na rozpoczęcie leczenia LDX (aktualnie lub w poprzednim badaniu klinicznym), dlatego niektórzy mogli mieć >17 lat w trakcie wizyty skryningowej obecnego badania (u tych pacjentów wyma- 		

SPD489-404 (NCT01328756; publikacje *Coghill 2017, Coghill 2018, Banaschewski 2018*)

	<p>gano wartości SBP ≤ 139 mmHg i DBP ≤ 89 mmHg w czasie skryningu i na początku badania)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentki w wieku rozrodczym: negatywny wynik testu ciążyowego (ocena βhCG w osoczu i test paskowy z moczu), brak karmienia piersią, zgoda na przestrzeganie wymagań antykoncepcyjnych zawartych w protokole • Możliwość i chęć spełnienia wymagań dotyczących wszystkich testów, w tym nadzoru nad porannym dawkowaniem; w szczególności rodzice (lub opiekunowie prawni) zobowiązali się do podania dawki leku ok. godziny 7:00 • Funkcjonowanie na poziomie intelektualnym właściwym dla wieku • Zdolność do połknięcia kapsułki
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Zakończenie udziału w poprzednim badaniu klinicznym LDX z powodu nie przestrzegania protokołu lub niezgodności z nim (<i>protocol non-adherence or non-compliance</i>), wystąpienia AEs prowadzących do jego zakończenia, wystąpienia AEs związanych ze stosowanym leczeniem, wystąpienia klinicznie istotnych AEs • Pacjenci, u których aktualnie stosowane leczenie ADHD umożliwiałoby skuteczną kontrolę objawów przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa • Dodatni wynik testu na obecność narkotyków w moczu, z wyjątkiem aktualnie stosowanych leków w terapii ADHD • Aktualnie obecna diagnoza współwystępującej choroby psychiatrycznej (kontrolowanej za pomocą restrykcyjnego leczenia lub niekontrolowana) z obecnymi istotnymi objawami, jak: jakiegokolwiek ciężkie współwystępujące choroby o podłożu zaburzeń obi II lub ciężkie zaburzenia osi I (takie jak zespół stresu pourazowego, psychoza, choroba dwubiegunowa, całościowe zaburzenie rozwoju, ciężkie zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, ciężkie zaburzenia depresyjne lub ciężkie zaburzenia lękowe) lub inne manifestacje objawowe, takie jak stany pobudzenia, znaczący lęk lub napięcie, które wg klinicysty stanowiłyby przeciwwskazanie do leczenia LDX lub wpływałyby na wynik oceny skuteczności lub bezpieczeństwa LDX; współwystępujące diagnozy psychiatryczne ustalono za pomocą Harmonogramu dla zaburzeń afektywnych i schizofrenii dla dzieci w wieku szkolnym i dożywotniej wersji - wywiad diagnostyczny i dodatkowe moduły (<i>the Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-age Children—Present and Lifetime Version—Diagnostic Interview and additional modules</i>), jeśli było to uzasadnione we wstępnej ocenie kwalifikacyjnej; udział w terapii behawioralnej był dozwolony • Stosowanie innego leku będącego w fazie badań klinicznych lub udział w badaniu klinicznym innym niż badanie SPD489 (SPD489-317, SPD489-325, SPD489-326) w okresie 30 dni przed skryningiem • Pacjenci o masie ciała $< 22,7$ kg lub z istotną niedowagą na początku badania, na podstawie kryteriów WHO (zdefiniowane jako BMI < 3 percentyla) • Pacjenci o istotnej nadwadze w trakcie skryningu, na podstawie kryteriów WHO (zdefiniowane jako BMI > 97 percentyla) • Pacjenci z zaburzeniami zachowania; zaburzenie opozycyjno buntownicze (ODD, z ang. <i>oppositional defiant disorder</i>) nie stanowiło kryterium wykluczającego • Obecne przewlekłe lub ostre schorzenie (takie jak ciężki alergiczny nieżyt nosa lub proces zakaźny wymagający antybiotyków), niepełnosprawność lub inne schorzenia, które mogą wpływać na wyniki oceny klinicznej lub bezpieczeństwa w trakcie badania LDX lub zwiększać ryzyko dla uczestnika; podobnie pacjent był wykluczany jeśli miał jakiegokolwiek stan kliniczny, który w ocenie badacza uniemożliwiłby pacjentowi ukończenie badania lub udział w badaniu nie byłby to w najlepszym interesie uczestnika; dodatkowe stany kliniczne: jakiegokolwiek istotna choroba lub niestabilna choroba, która mogłaby prowadzić do trudności z przestrzeganiem protokołu; łagodna, stabilna astma nie stanowiła kryterium wykluczającego • Pacjenci z ryzykiem popełnienia samobójstwa w ocenie badacza, którzy w przeszłości podjęli próbę samobójczą lub demonstrowali (aktualnie lub w przeszłości) aktywne myśli samobójcze • Jaskra

SPD489-404 (NCT01328756; publikacje *Coghill 2017, Coghill 2018, Banaschewski 2018*)

	<ul style="list-style-type: none"> Nieprawidłowa czynność tarczycy, definiowana jako nieprawidłowe wartości hormonu stymulującego tarczycę (TSH) i tyroksyny w trakcie skryningu; leczenie tarczycy za pomocą stabilnej dawki leku przez ≥ 3 miesiące było dozwolone Jakiegokolwiek istotne klinicznie nieprawidłowości EKG w trakcie skryningu lub na początku badania Jakiegokolwiek istotne klinicznie nieprawidłowości badań laboratoryjnych w trakcie skryningu lub na początku badania Udokumentowana alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja na jakikolwiek składnik lub substancję pomocniczą LDX Stwierdzone lub podejrzewane uzależnienie od substancji psychoaktywnych (w okresie poprzednich 6 miesięcy) lub inne uzależnienie (z wyjątkiem nikotyny) zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR Napady padaczkowe w wywiadzie (inne niż dziecięce drgawki gorączkowe), przewlekłe lub aktualne zaburzenia w postaci tików, aktualne rozpoznanie zaburzeń Tourette'a lub zespół Tourette'a w rodzinie Objawowa choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa, zaawansowana miażdżycy naczyń, strukturalne nieprawidłowości serca, kardiomiopatia, poważne zaburzenia rytmu serca, choroba wieńcowa lub inne poważne problemy kardiologiczne, które mogłyby spowodować zwiększoną podatność uczestnika na sympatykomimetyczne działanie leku Nagła śmierć sercowa lub arytmia komorowa w historia Przyjmowanie niedozwolonych leków Stany klinicznie, inne niż ADHD, wymagające stosowania leków, które mają wpływ na centralny układ nerwowy i/lub wpływają na zachowanie; stosowanie leków rozszerzających oskrzela, antycholinergicznym lub teofiliny w stabilnych dawkach nie było kryterium wykluczającym 				
Charakterystyka populacji, N=314	Średnia wieku [lata]	Typy ADHD	Średni wynik skali ADHD-RS-IV	Odsetek osób płci męskiej (%)	
	11,4 (SD: 2,88), (zakres: 6–19) [^] 6-12 lat: 202 (64,3%) 13-17 lat: 112 (35,7%)	<ul style="list-style-type: none"> mieszany: 251 (79,9%); z przewagą zaburzeń uwagi: 56 (17,8%); z przewagą zaburzeń hiperkinetycznych i impulsywnością: 7 (2,2%) 	<ul style="list-style-type: none"> całkowity wynik: 41,1 (SD: 7,03) (zakres: 17–54)[‡]; podskala oceniająca nieuwagę: 22,1 (SD: 3,52) (zakres: 11–27); podskala oceniająca hiperaktywność i impulsywność: 19,0 (SD: 5,86) (zakres: 2–27) 	250 (79,6%)	
Przeptyw chorych	Włączenie do badania	Populacja bezpieczeństwa	Populacja FAS	Zakończenie badania	Ukończenie badania
	314, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Chorzy uczestniczący w poprzednich badaniach LDX: 124 (39,5%) Nowowłączeni chorzy: 190 (60,5%) 	314	299 (95,2%) Wykluczenie z FAS: 15 (4,8%), Przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> Brak oceny skuteczności po rozpoczęciu leczenia: 1 (0,3%) Naruszenie zasad GCP: 	123 (39,2%) Przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> AEs: 39 (12,4%) Naruszenie protokołu: 4 (1,3%) Wycofanie zgody: 41 (13,1%) Utrata z obser- 	191 (60,8%)

SPD489-404 (NCT01328756; publikacje <i>Coghill 2017, Coghill 2018, Banaschewski 2018</i>)		
	14 (4,5%)	wacji: 5 (1,6%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak skuteczności: 5 (1,6%) ▪ Inne: 29 (9,2%)
	<p>^ zgodnie z protokołem badania brak skuteczności (w opinii badacza) powinien być raportowany jako AE; 5 dodatkowych pacjentów zakończyło badanie z powodu braku skuteczności w ocenie badacza i zgodnie z protokołem powinni oni być zakwalifikowani jako TEAEs</p> <p>GCP – dobra praktyka kliniczna</p>	
Zużycie leku	<ul style="list-style-type: none"> • Średnia dobową dawką LDX: 51,08 (SD: 14,352) mg • Średni okres ekspozycji na LDX: 555,3 dni (SD: 253,30) • Compliance: 96,5% uczestników (n = 303) przyjęło 80-120% przepisanych kapsułek 	
Skuteczność kliniczna, N=299	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana punktacji skali ADHD-RS-IV (ocena nasilenia aktualnych objawów choroby; zmniejszenie wyniku → poprawa): zaobserwowano zmniejszenie całkowitego wyniku skali ADHD-RS-IV: średnia zmiana w punkcie LOTA wyniosła -25,8 (95% CI: -27,0; -24,5) w stosunku do wartości początkowej. Zmniejszeniu uległa również punktacja obydwu podskal, oceniającej hiperaktywność/impulsywność oraz nieuwagę; średnie zmiany w punkcie LOTA wyniosły odpowiednio -12,6 (95% CI: -13,4; -11,9) i -13,1 (95% CI: -13,8; -12,4). Wszystkie powyższe zmiany były istotne statystycznie, p<0,0001 • Zmiana wyniku skali CGI-I (ogólna ocena zmian nasilenia choroby – uzyskanie poprawy): odpowiedź klinicznie istotną, definiowaną jako uzyskanie wyniku CGI-I 1 lub 2 punkty (bardzo duża lub duża poprawa), na końcu badania (104 tydzień) uzyskało 89,1% chorych, a w punkcie LOTA odsetek ten wyniósł 77,9% • Istotna klinicznie odpowiedź na leczenie (definiowana jako uzyskanie (1) ≥30% redukcja całkowitego wyniku ADHD-RS-IV w stosunku do wartości początkowej i uzyskanie wyniku CGI-I 1 lub 2, i (2) ≥50% redukcja całkowitego wyniku ADHD-RS-IV w stosunku do wartości początkowej i uzyskanie wyniku CGI-I 1 lub 2): w punkcie LOTA 77,3% pacjentów uzyskało ≥30% redukcję całkowitego wyniku skali ADHD-RS-IV i wynik 1 lub 2 w skali CGI-I, a 69,2% chorych ≥ 50% redukcję całkowitego wyniku skali ADHD-RS-IV i wynik 1 lub 2 w skali CGI-I • 	
Bezpieczeństwo, N=314	<ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs): 282 (89,8%) pacjentów, 1803 zdarzenia, większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (odpowiednio 35,7% i 42,4%). • Najczęstsze TEAEs (>20% pacjentów): zmniejszenie apetytu (54,1% chorych), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (23,2%), ból głowy (21,7%) i zmniejszenie masy ciała (20,1%) • Częstość poszczególnych TEAEs była podobna u dzieci i nastolatków: u 89,6% dzieci w wieku 6-12 lat i 90,2% nastolatków (13-17 lat) • U pacjentów otrzymujących większe dawki LDX częstość TEAEs była większa: 54,6% chorych otrzymujących LDX w dawce 30 mg, 66,0% chorych leczonych dawką 50 mg i 78,6% pacjentów otrzymujących lek w dawce 70 mg • Zgony: brak • TEAEs związane ze stosowanym leczeniem: 232 (73,9%), 785 zdarzeń • Najczęstsze TEAEs związane ze stosowanym leczeniem (>10% pacjentów): zmniejszenie apetytu (49,4%), zmniejszenie masy ciała (18,2%), i bezsenność (13,1%) • Poważne (severe) TEAEs: 37 (11,8%), 52 zdarzenia • Ciężkie (serious) TEAEs : 28 (8,9%), 36 zdarzeń • TEAEs prowadzące do zakończenia badania: 39 (12,4%), 59 zdarzeń • Oznaki życiowe i parametry kardiologiczne. – zwiększenie tętna serca o 7,0 uderzeń/minutę (95% CI: 5,7; 8,2; zakres: -32 do 4), 	

SPD489-404 (NCT01328756; publikacje *Coghill 2017, Coghill 2018, Banaschewski 2018*)

- zwiększenie SBP o 3,4 mmHg (95% CI: 2,2; 4,5; zakres: -26 do 40),
- zwiększenie DBP o 3,2 mmHg (95% CI: 2,2; 4,2; zakres: -24 do 25) w momencie ostatniego pomiaru w trakcie leczenia (LOTA, z ang. *last on-treatment assessment*) w stosunku do wartości na początku badania
- potencjalnie klinicznie istotne wysokie wartości tętna serca (≥ 110 /min.): 22 (7,0%) pacjentów, czworo z nich spełniło to kryterium w trakcie >1 wizyty kontrolnej.
- średnia wartość odstępu QTcF zmniejszyła się o -0,6 ms (95% CI: -2,3; 1,2; zakres: -50 do 53),
- potencjalnie klinicznie istotnie wysoką wartość odstępu QTcF (≥ 450 ms) odnotowano u jednego pacjenta
- **Zmiana masy ciała, wzrostu i BMI.**
 - średnie zwiększenie masy ciała o 2,1 kg (SD: 5,83; 95% CI: 1,5; 2,8; zakres: -20 do 34),
 - średnie zwiększenie wzrostu o 6,1 cm (SD: 4,90; 95% CI: 5,6; 6,7; zakres: -1 do 20),
 - średnie zmniejszenie wartości BMI o 0,5 kg/m² (SD: 1,72; 95% CI: -0,7; -0,3; zakres: -7 do 10) w momencie LOTA w stosunku do wartości początkowych
 - Potencjalnie klinicznie istotne (PCI) zmniejszenie masy ciała (o $\geq 7\%$) w jakimkolwiek punkcie badania: 112 (35,8%) pacjentów
 - Potencjalnie klinicznie istotne zwiększenie masy ciała w jakimkolwiek punkcie czasowym: 129 (41,2%) pacjentów
- **Dojrzewanie płciowe.**
 - Większość uczestników pozostała na etapie wyjściowym w stadium Tannera lub przechodziła do wyższej kategorii (następował rozwój płciowy). Uzyskane wyniki nie dowodzą, że leczenie LDX ma klinicznie istotny wpływ na rozwój dojrzewania płciowego. Nie można również wykluczyć możliwości, że pozostanie na tym samym etapie rozwoju wg skali Tannera może stanowić opóźnienie w rozwoju dojrzewania płciowego u niektórych osób. Autorzy badania zwracają uwagę na fakt, że interpretacja uzyskanych wyników jest utrudniona ze względu na brak dostępnych dobrej jakości danych normatywnych, które mogłyby stanowić punkt odniesienia.
- **Ocenę psychiatryczną** pacjentów wykonywano na podstawie zmian wyników skal BPRS-C (*Brief Psychiatric Rating Scale for Children*) i C-SSRS (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*). W trakcie leczenia LDX zaobserwowano zmniejszenie średnich wyników BPRS-C (oznaczające poprawę). Za punkty szczególnego znaczenia w skali BPRS-C uznano punkt 6 (myśli samobójcze – myśli, groźby lub próby samobójcze) i punkt 9 (halucynacje – wizualne, słuchowe lub inne tego typu doświadczenia i percepcje). U dwóch uczestników zgłoszono umiarkowanie ciężkie (*moderately severe*) odpowiedzi na punkt 6, przy czym żaden z tych chorych nie zgłosił TEAEs w postaci myśli samobójczych. Trzeci pacjent udzielił odpowiedzi w punkcie 6 jako skrajnie ciężkie (*extremely severe*), u pacjenta stwierdzono próbę samobójczą zgłoszoną jako ciężkie (*serious*), poważne (*severe*) TEAE. W punkcie 9 skali BPRS-C nie zgłoszono reakcji o umiarkowanie ciężkim, ciężkim lub skrajnie ciężkim charakterze.
- Na podstawie wyników skali C-SSRS myśli samobójcze odnotowano u 7 pacjentów w jakimkolwiek punkcie czasowym (u dwóch pacjentów na 4 wizycie, u dwóch na 5 wizycie, u dwóch na 7 wizycie i u jednego w dniu 61 stanowiącym moment przedwczesnego zakończenia badania; u dwóch z nich raportowania zachowania samobójcze jako TEAEs).
- Ogółem w każdej z ocen (zgłaszane TEAEs, skale BPRS-C i C-SSRS) dziewięciu pacjentów zgłosiło myśli i/lub zachowania samobójcze w jednym lub więcej pomiarach.
- **Ocenę funkcji poznawczych wykonywano za pomocą testu CANTAB** (*the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*). Funkcje poznawcze oceniano za pomocą wcześniej określonych czterech zadań, uznanych za kluczowe domeny poznawcze zaangażowane w patofizjologię i leczenie ADHD: opóźnione dopasowanie do próbki (DMS, z ang. *Delayed Matching to Sample*), przestrzenna pamięć robocza (SWM, z ang. *Spatial Working Memory*), zatrzymanie sygnału zadania (SST, z ang. *Stop Signal Task*) i czas reakcji (RTI, z ang. *Reaction Time*), dla którego wykazano że jest wrażliwy na potencjalne szkodliwe efekty. Dla każdej z kluczowych do-

SPD489-404 (NCT01328756; publikacje <i>Coghill 2017</i> , <i>Coghill 2018</i> , <i>Banaschewski 2018</i>)	
	<p>men nie zaobserwowano potencjalnie klinicznie znaczącego pogorszenia w kluczowej zmiennej.</p> <ul style="list-style-type: none"> – W przypadku domeny DMS wyniki kluczowe, czyli procent poprawnych zadań w trakcie całego badania były stabilne i zbliżone do wartości początkowych. W ocenie mediany czasu reakcji w przypadku prawidłowych zadań poprawę definiowaną jako potencjalnie klinicznie istotną obserwowano po 6 miesiącach leczenia, która utrzymywała się przez cały okres obserwacji. – W przypadku domeny SWM po 6 miesiącach leczenia zaobserwowano klinicznie istotną poprawę całkowitego błędu między wyszukiwaniami (-22,8%), która utrzymywała się przez cały okres badania (-32,36% w LOTA). – W przypadku domeny SST Zaobserwowano potencjalnie klinicznie istotną czasową reakcję zatrzymania zadania po sygnale – redukcja o 18,9% po 6 miesiącach i o 25,7% w punkcie LOTA (w stosunku do wartości początkowej). – W przypadku domeny RTI kluczowe wyniki (prostej mediany czasu reakcji i mediany czasu reakcji w 5-dołkowym teście) były zbliżone do wartości początkowych przez cały okres badania oraz w punkcie LOTA.
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • Ramy czasowe badania: od 7 lipca 2011 roku do 30 września 2014 roku • w publikacji <i>Coghill 2017</i> przedstawiono główne wyniki oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa badania • w publikacji <i>Coghill 2018</i> przedstawiono ocenę funkcji poznawczych u osób otrzymujących LDX w ramach badania • w publikacji <i>Banaschewski 2018</i> oceniała wpływ terapii LDX na rozwój i dojrzewanie płciowe pacjentów z ADHD

20.8.3 Rzeczywista praktyka kliniczna – analiza retrospektywna na podstawie bazy danych MarketScan

Tabela 93. Charakterystyka (critical appraisal) badań opartych na bazie *MarketScan*.

Setyawan 2013, Setyawan 2013a oraz Setyawan 2013b			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie na podstawie bazy danych realizowanych recept	Okres obserwacji	12 miesięcy
Skala NICE	5	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	–	Sponsor	Shire
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> • przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ 		
Interwencja	<p>W badaniach na podstawie bazy MarketScan rozpatrywano ogółem 7 różnych interwencji, które pacjenci mogli otrzymywać: LDX, ATX, OROS MPH, MPH LA, MPH SA, AMPH LA oraz AMPH-SA. W publikacji <i>Setyawan 2013a</i> przedstawiono wyniki jedynie dla części tych kohort (LDX, OROS MPH, MPH LA, AMPH LA). W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla grup otrzymujących LDX oraz ATX. Szczegółowych informacji o dawkowaniu stosowanych leków nie przedstawiono.</p>		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z ADHD rozpoczynający leczenie jednym z ocenianych leków pomiędzy 2007 a 2009 rokiem • Przynajmniej 1 diagnoza ADHD według kryteriów ICD-9 • Ciągłość ubezpieczenia zdrowotnego przynajmniej 6 miesięcy przed datą rozpoczęcia zbierania danych (<i>index date</i>) oraz 12 miesięcy po niej 		

Setyawan 2013, Setyawan 2013a oraz Setyawan 2013b				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci rozpoczynający jednoczesne leczenie 2 lekami stosowanymi w ADHD 			
Charakterystyka populacji	Grupa	N	Średni wiek (SD)	Odsetek pacjentów płci męskiej, n (%)
	LDX	12541	11,9 (3,0)	9211 (73,4%)
	ATX	3758	11,2 (3,1)	2735 (72,8%)
	LDX (Setyawan 2013a)	9154	11,8 (3,0)	6758 (73,8%)
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> Ryzyko przerwania leczenia, LDX vs ATX (Setyawan 2013): 9219 (74%) vs 3063 (82%), HR (ATX vs LDX): 1,21 (95% CI: 1,16; 1,26), p < 0,0001 Średnia zmiana PDC (odsetka dni z leczeniem), LDX vs ATX (Setyawan 2013b): 0,53 (SD: 0,31) vs 0,42 (SD: 0,31), MD (ATX vs LDX); -0,0994, p < 0,0001 Odsetek chorych z <i>adherence</i>: OR (ATX vs LDX): 0,64 (95% CI: 0,58; 0,70), p < 0,0001 Konieczność modyfikacji prowadzonego leczenia (Setyawan 2013a) była niska w grupie LDX (14,1%) i istotnie niższa w porównaniu z pozostałymi ocenianymi grupami, podobnie jak odsetek chorych z odstępstwem od przepisane go leczenia (5%). 			
Bezpieczeństwo	nie przedstawiono			
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> Wszystkie trzy opisywane publikacje uwzględniają dane z bazy MarketScan, przechowującej dane odnośnie świadczeń realizowanych w ramach ubezpieczeń zdrowotnych przez duże firmy z USA Porównanie LDX z ATX wykonano w publikacjach Setyawan 2013 oraz Setyawan 2013b i oceniają one tę samą grupę chorych; z kolei analizę przedstawioną w publikacji Setyawan 2013a przedstawiono w mniejszej grupie chorych i nie wykonano porównania z ATX 			

20.8.4 Rzeczywista praktyka kliniczna - badanie ankietowe wśród rodziców dzieci z ADHD –Antonucci 2010

Tabela 94. Charakterystyka (critical appraisal) badania Antonucci 2010.

Antonucci 2010			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie ankietowe	Okres obserwacji	6 tygodni
Skala NICE	5	Klasyfikacja AOTMIT	IVC
Liczba ośrodków	–	Sponsor	Shire
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Ocenę statystyczną wykonano przy pomocy testu rang Wilcozona, nie podano informacji o przyjętym progu istotności, jednak wszystkie istotne wyniki które przedstawiono miały wartość $p < 0,01$. 		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy biorący udział w badaniu otrzymywali leczenie LDX według schematu dobieranego indywidualnie przez lekarza, ogółem mogli otrzymać schemat z podaniem leku codziennie (85%, $n = 9890$), lub tylko w dniach szkolnych (5 dni w tygodniu, 15%, $n = 1686$). Stwierdzono wysoki <i>compliance</i> odnośnie przepisane go leczenia – 87% rodziców zgłosiło, że ich dziecko przyjmowało leczenie zgodnie z przepisany m schematem 		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Próba objęła rodziców oraz opiekunów dzieci w wieku 6-12 lat, dla których leczenie LDX było wskazane i którzy rozpoczęli taką terapię. W badaniu uwzględniono dzieci bez względu na 		

Antonucci 2010	
	wcześniejsze leczenie, lub powód rozpoczęcia terapii LDX
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie przedstawiono
Charakterystyka populacji	<p>Większość chorych uwzględniona w ocenie otrzymywała wcześniejsze leczenie (78%), a najczęściej stosowanym lekiem były MAS-XR (31% chorych) oraz różne postacie MPH (łącznie 32%). ATX otrzymywało 5% chorych, natomiast w przypadku 10% nie sprecyzowano wcześniejszego leczenia, choć wiadomo że było stosowane.</p> <p>Najbardziej niepokojącym objawem, zgłaszanym wyjściowo przed rodziców wypełniających ankiety był problem ze skupieniem uwagi (60%), a w dalszej kolejności impulsywność (24%) oraz nadmierna aktywność (16%). Niepokojące objawy najczęściej obserwowano w czasie zajęć szkolnych (45% przypadków), a w dalszej kolejności w czasie przeznaczonym na wykonanie pracy domowej zadanej w szkole (23%).</p>
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> Istotne ($p < 0,01$) zmniejszenie wpływu objawów na aktywność (wartość wyjściowa vs terapia LDX, niższy wynik oznacza poprawę): <ul style="list-style-type: none"> aktywność w szkole: 6,4 vs 3,2 punktów rodzinne interakcje: 5,9 vs 3,5 punktów praca domowa: 7,0 vs 3,3 punktów interakcje społeczne: 5,7 vs 3,2 punktów Zmiana objawów w najbardziej niepokojącej porze dnia: <ul style="list-style-type: none"> poprawa – 84% respondentów brak zmian – 14% respondentów pogorszenie – 3% respondentów Nasilenie najbardziej niepokojących objawów: <ul style="list-style-type: none"> poprawa – 84% respondentów brak zmian – 12% respondentów pogorszenie – 4% respondentów Średnie wyniki w ocenie stanu zdrowia dzieci w 9 stopniowej skali (1 najgorszy wynik, 9 najlepszy) po leczeniu LDX: <ul style="list-style-type: none"> ogólna poprawa stanu zdrowia: 6,1 punktów tolerancja prowadzonego leczenia: 7,2 punktów wygoda w stosowaniu leku: 8,0 punktów zadowolenie z prowadzonego leczenia: 7,0 punktów zadowolenie z leczenia, LDX vs wcześniejsze leczenie: 6,9 vs 5,1, $p < 0,01$ Chęć kontynuowania leczenia LDX: <ul style="list-style-type: none"> chęć kontynuowania: 84% respondentów rozważanie kontynuacji leczenia: 13% brak kontynuacji leczenia: 3%
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> publikacja opisuje badanie ankietowe prowadzone wśród rodziców dzieci z ADHD, którzy otrzymywali leczenie LDX w publikacji wyróżniono dodatkowo podgrupę chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie MAS-XR; wyników dla tej podgrupy nie rozpatrywano w ramach niniejszej analizy, ale należy zaznaczyć, że były bardzo zbliżone do wyników całej ocenianej grupy

20.8.5 Poszerzona ocena bezpieczeństwa stosowania LDX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie *Hansen 2015*

Tabela 95. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Hansen 2015*.

<i>Hansen 2015</i>						
Rodzaj badania	retrospektywne badanie kohortowe		Okres obserwacji	mediana czasu stosowania terapii w dniu 30 lipca 2014 (zakres): 188 (3-433)		
Skala NICE	5		Klasyfikacja AOTMIT	IVC		
Liczba ośrodków	1 (Dania)		Sponsor	brak		
Analiza statystyczna	Ponieważ rozkład większości danych nie był normalny, wykorzystano nieparametryczne testy statystyczne. Dane ciągłe prezentowano jako liczbę obserwacji lub medianę (zakres lub IQR), a zmienne kategoryczne (nominalne lub porządkowe) jako liczbę obserwacji lub częstość w postaci odsetków. Analizowano tylko dostępne dane. W celu analizy danych kategorycznych stosowano test dokładny Fishera. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$.					
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • lisdeksamfetamina (LDX) – w dawce początkowej 30 mg/dzień (w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie mogła być ona zwiększona do 50 lub 70 mg) • liczba chorych kontynuujących terapię 30 lipca 2014 (%): 28 • liczba chorych stosujących dawkę 50 mg/dzień: 24 • liczba chorych stosujących dawkę 50 mg/dzień: 6 • przyczyny przerwania terapii (15 chorych ogółem, %): <ul style="list-style-type: none"> – brak skuteczności: 2 (4,7%) – zdarzenia niepożądane: 10 (23,3%) – przerwanie czasowe terapii (<i>drug holiday</i>): 2 (4,7%) – brakujące dane: 1 (2,3%) 					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety i mężczyźni (do badania włączani w sposób konsekwentny) • wiek: > 6 lat • pierwotna diagnoza ADHD zgodnie z kryteriami ICD-10 • wcześniejsza terapia innymi niż LDX lekami stosowanymi w terapii ADHD • rozpoczęcie leczenia LDX w okresie od maja 2013 do lipca 2014 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano 					
Charakterystyka populacji (N = 43)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Mediana czasu od momentu diagnozy (zakres) [lata]	Mediana masy ciała (zakres) [kg]	Wcześniejsza terapia ADHD (%)	Melatonina jako terapia współtowarzysząca (%)
	11 (8-15)	39 (90,7%)	5 (1-9)	37,3 (22,8-84,7)	metylofenidat: 43 (100%) atomoksetyna: 25 (58%) deksamfetamina: 6 (14%)	16 (37,2%)
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • 63% pacjentów oceniło skuteczność przyjmowanego leku jako dobrą lub dobrą, ale ograniczoną czasowo • brak skuteczności leczenia raportowało 16,3% chorych 					
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • łączna liczba zdarzeń niepożądanych: 88 					

<i>Hansen 2015</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • liczba chorych z ≥ 1 TEAEs: 38/43 (88,3%) • poważne TEAEs: 0 (0%) • mediana czasu do pierwszego TEAE (zakres) [miesiące]: 0 (0-4) • najczęstsze TEAEs wg układów narządów: zaburzenia psychiatryczne i metaboliczne, odpowiednio 43 i 30 zdarzeń • najczęstsze TEAEs ogółem: spadek apetytu (25 zdarzeń), trudności w zasypianiu (12 zdarzeń) oraz tiki i ból brzucha (po 6 zdarzeń) • z powodu wystąpienia zwiększonego tętna serca oraz kołatania serca u dwóch pacjentów nastąpiła redukcja dawki, po której te TEAEs ustąpiły • skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi uległo redukcji – mediana tej zmiany wyniosła odpowiednio -2 i -4 mmHg, a mediana zmiany akcji serca wyniosła 5 bpm od wartości wyjściowej; utratę masy ciała odnotowano u 37% pacjentów
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • badanie zostało przeprowadzone w Wydziale Psychiatrii Dzieci i Młodzież Szpitala Glostrup w Kopenhadze (Dania) • autorzy zaznaczyli, że w Danii metylofenidat jest stosowany w 1 linii leczenia ADHD, a następnie włączana jest lisdeksamfetamina lub atomoksetyna, zatem LDX może być zlecony choremu, gdy zastosowano metylofenidat i nie uzyskano oczekiwanej odpowiedzi lub wystąpiła nietolerancja leczenia • badania nie otrzymało punktów w skali NICE za retrospektywny charakter, przeprowadzenie go w jednym ośrodku oraz brak analizy wyników w warstwach

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Zakres pracy
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	25
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań w bazie Embase przez Elsevier.	25
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań w bazie Cochrane.	25
Tabela 4. Kryteria PICOS.	26
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej PS z metaanalizami na podstawie wybranych domen narzędzia AMSTAR 2.	32
Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.	33
Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych; ocena lisdeksamfetaminy dimezylanu (LDX).	34
Tabela 8. Metodyka badania <i>SPD489-317</i> włączonego do oceny skuteczności i bezpieczeństwa LDX vs ATX.	43
Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniu <i>SPD489-317</i> włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa LDX vs ATX.	44
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>SPD489-317</i> włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa LDX vs ATX.	45
Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniu <i>SPD489-317</i> włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa LDX vs ATX.	47
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu <i>SPD489-317</i> włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa LDX vs ATX.	49
Tabela 13. Opis interwencji ocenianej w badaniu <i>SPD489-317</i> włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa LDX vs ATX.	51
Tabela 14. Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi klinicznej; LDX vs ATX; badanie <i>SPD489-317</i> (Dittmann 2013).	52
Tabela 15. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią istotną klinicznie podczas 9., ostatniej wizyty kontrolnej; LDX vs ATX; badanie <i>SPD489-317</i> (Dittmann 2013).	53
Tabela 16. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie na podstawie skali ADHD-RS-IV; LDX vs ATX; badanie <i>SPD489-317</i> (Dittmann 2014).	53
Tabela 17. Zmiana punktacji skali ADHD-RS-IV; LDX vs ATX; badanie <i>SPD489-317</i> (Dittmann 2013).	54
Tabela 18. Odsetek chorych z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie; LDX vs ATX; badanie <i>SPD489-317</i> (Dittmann 2014).	55
Tabela 19. Liczba i odsetek chorych z remisją wg skali CGI-S; LDX vs ATX; badanie <i>SPD489-317</i> (Dittmann 2014).	56
Tabela 20. Odsetek chorych z poszczególną zmianą kategorii ciężkości objawów choroby wg skali CGI-S; LDX vs ATX; badanie <i>SPD489-317</i> (Dittmann 2014).	56

Tabela 21. Wartości początkowe i końcowe punktacji skali WFIRS-P oraz jej poszczególnych domen; LDX vs ATX; badanie <i>SPD489-317 (Nagy 2016)</i>	58
Tabela 22. Zmiany punktacji całkowitej skali WFIRS-P oraz jej domeny oceniającej funkcjonowanie rodzinne; LDX vs ATX; badanie <i>SPD489-317 (Nagy 2016)</i>	59
Tabela 23. Odsetek chorych z TEAEs; LDX vs ATX; badanie <i>SPD489-317 (Dittmann 2013)</i>	59
Tabela 24. Ryzyko względne wystąpienia poszczególnych AEs; LDX vs ATX; badanie <i>SPD489-317 (Dittmann 2013)</i>	62
Tabela 25. Ocena zmian parametrów życiowych; masy ciała i EKG; LDX vs ATX; badanie <i>SPD489-317 (Dittmann 2013)</i>	63
Tabela 26. Ocena zmian parametrów życiowych; masy ciała i EKG; LDX vs ATX; badanie <i>SPD489-317 (Dittmann 2013)</i>	63
Tabela 27. Liczby i odsetki chorych z określonymi wartościami lub zmianami w parametrach życiowych oraz pomiarach EKG; LDX vs ATX; badanie <i>SPD489-317 (Dittmann 2013)</i>	64
Tabela 28. Ryzyko względne wystąpienia określonych wartości lub zmian w parametrach życiowych oraz pomiarach EKG; badanie <i>SPD489-317 (Dittmann 2013)</i>	66
Tabela 29. Opis metodyki badania <i>SPD489-404 (NCT01328756)</i> , prezentującego długookresową ocenę terapii LDX; publikacje <i>Coghill 2017, Coghill 2018 i Banaschewski 2018</i>	68
Tabela 30. Przeptyw chorych w badaniu <i>SPD489-404 (NCT01328756)</i> , prezentującym długookresową ocenę terapii ATX.	69
Tabela 31. Kryteria selekcji w badaniu <i>SPD489-404 (NCT01328756)</i> , prezentującym długookresową ocenę terapii ATX; publikacje <i>Coghill 2017, Coghill 2018 i Banaschewski 2018</i>	70
Tabela 32. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów włączonych do badania <i>SPD489-404 (NCT01328756)</i> , prezentującego długookresową ocenę terapii LDX.	73
Tabela 33. Kryteria selekcji w badaniu <i>SPD489-404 (NCT01328756)</i> , prezentującym długookresową ocenę terapii ATX; publikacje <i>Coghill 2017, Coghill 2018 i Banaschewski 2018</i>	75
Tabela 34. Dawkowanie, ekspozycja na LDX i <i>compliance</i> w badaniu <i>SPD489-404 (NCT01328756)</i> , prezentującym długookresową ocenę terapii ATX.....	76
Tabela 35. Zmiana średniego wyniku skali ADHD-RS-IV; badanie <i>SPD489-404 (NCT01328756)</i> , prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja <i>Coghill 2017</i>	77
Tabela 36. Odpowiedź klinicznie istotna – na podstawie skali CGI-I; badanie <i>SPD489-404 (NCT01328756)</i> , prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja <i>Coghill 2017</i>	78
Tabela 37. Odpowiedź klinicznie istotna – na podstawie skal ADHD-RS-IV i CGI-I; badanie <i>SPD489-404 (NCT01328756)</i> , prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja <i>Coghill 2017</i>	78
Tabela 38. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs); badanie <i>SPD489-404 (NCT01328756)</i> , prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja <i>Coghill 2017</i>	80

Tabela 39. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs) w podziale na nasilenie (łagodne, umiarkowane, poważne); badanie <i>SPD489-404</i> (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja <i>Coghill 2017</i>	81
Tabela 40. Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs); badanie <i>SPD489-404</i> (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja <i>Coghill 2017</i>	94
Tabela 41. TEAEs prowadzące do zakończenia badania; badanie <i>SPD489-404</i> (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja <i>Coghill 2017</i>	96
Tabela 42. Zmiany parametrów kardiologicznych; badanie <i>SPD489-404</i> (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja <i>Coghill 2017</i>	98
Tabela 43. Średnia zmiana parametrów elektrokardiograficznych; badanie <i>SPD489-404</i> (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja <i>Coghill 2017</i>	100
Tabela 44. Odsetek chorych z potencjalnie istotnymi zmianami parametrów EKG; badanie <i>SPD489-404</i> (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja <i>Coghill 2017</i>	100
Tabela 45. Odsetek chorych w poszczególnych kategoriach testu Z wartości masy ciała, wzrostu i BMI; badanie <i>SPD489-404</i> (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja <i>Coghill 2017</i>	104
Tabela 46. Średnia wieku, wynik testu Z i zmiana od wartości wyjściowej w wynikach testu Z dla masy ciała, wzrostu i BMI, na każdej wizycie kontrolnej i w punkcie LOTA (populacja oceny bezpieczeństwa, N = 314).	105
Tabela 47. Zmiany kategorii dla masy ciała, wzrostu i BMI, od początku badania do punktu LOTA (populacja oceny bezpieczeństwa, N = 314).	106
Tabela 48. Zmiany w rozwoju płciowym pacjentów wg skali Tannera, w trakcie całego okresu badania do punktu LOTA (populacja oceny bezpieczeństwa, N = 314).	107
Tabela 49. Średni wiek pacjentów w każdym ze stadiów oceny w skali Tannera w punkcie LOTA (populacja oceny bezpieczeństwa, N = 314)†.	108
Tabela 50. Wyniki skali C-SSRS – odsetek chorych z odpowiedziami „tak” na obecność myśli lub zachowań samobójczych po rozpoczęciu leczenia (populacja oceny bezpieczeństwa); badanie <i>SPD489-404</i> (NCT01328756), prezentujące długookresową ocenę terapii LDX; publikacja <i>Coghill 2017</i>	111
Tabela 51. Zadania testu CANTAB (<i>the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</i>) wykorzystane do oceny funkcji poznawczych w badaniu <i>SPD489-404</i> (<i>Coghill 2018</i>).	112
Tabela 52. Opóźnione dopasowanie do próbki (DMS); średnia i średnia zmiana od wartości wyjściowej – procent poprawnych zadań i mediana czasu reakcji w przypadku prawidłowych zadań^.....	115
Tabela 53. Przestrzenna pamięć robocza (SWM); średnia i średnia zmiana od wartości wyjściowej – całkowity błąd między wyszukiwaniami (<i>total between search errors</i>) [kluczowa zmienna] i błędy pomiędzy wyszukiwaniami (<i>between search errors</i>) [zmienna dodatkowa].	116

Tabela 54. Zatrzymanie sygnału zadania (SST); średnia i średnia zmiana od wartości wyjściowej – czas reakcji zatrzymania zadania po sygnale [kluczowa zmienna] i SD czasu reakcji w zadaniach wyboru [zmienna dodatkowa]	117
Tabela 55. Czas reakcji (RTI); średnia i średnia zmiana od wartości wyjściowej – prosta mediana czasu reakcji i mediana czasu reakcji w 5-dotkowym teście [kluczowe zmienne] i SD czasu reakcji i błędy przedwczesnych odpowiedzi [zmienne dodatkowe]	117
Tabela 56. Badania źródłowe dla uwzględnionych publikacji przedstawiających wyniki w podgrupie chorych po niepowodzeniu MPH.	120
Tabela 57. Charakterystyka pacjentów opisywanych w publikacjach <i>Jain 2011</i> oraz <i>Jain 2013</i>	121
Tabela 58. Ocena zmian wyniku skali ADHD-RS-IV; publikacje <i>Jain 2011</i> , <i>Jain 2013</i> oraz <i>Coghill 2014</i>	123
Tabela 59. Ocena odsetka chorych uzyskujących kliniczną odpowiedź na leczenie, publikacje <i>Jain 2011</i> oraz <i>Jain 2013</i>	125
Tabela 60. Podsumowanie pozostałych punktów końcowych analizowanych w ramach badań <i>post-hoc</i> , publikacje <i>Jain 2011</i> oraz <i>Jain 2013</i>	128
Tabela 61. Opis metodyki badań opartych na analizie bazy MarketScan: <i>Setyawan 2013</i> , <i>Setyawan 2013a</i> oraz <i>Setyawan 2013b</i>	131
Tabela 62. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach opartych na analizie bazy MarketScan: <i>Setyawan 2013</i> , <i>Setyawan 2013a</i> oraz <i>Setyawan 2013b</i>	133
Tabela 63. Charakterystyka pacjentów opisywanych w publikacjach <i>Setyawan 2013</i> , <i>Setyawan 2013a</i> oraz <i>Setyawan 2013b</i>	134
Tabela 64. Ryzyko przerwania leczenia w populacji dzieci i młodzieży wcześniej leczonych, badanie <i>Setyawan 2013</i>	135
Tabela 65. Ocena <i>adherence</i> wśród dzieci i młodzieży wcześniej leczonych, badanie <i>Setyawan 2013b</i>	136
Tabela 66. Opis metodyki badania ankietowego <i>Antonucci 2010</i>	137
Tabela 67. Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu <i>Antonucci 2010</i>	138
Tabela 68. Ocena wpływu objawów na poszczególne aktywności oraz ocena poprawy objawów po leczeniu LDX, badanie <i>Antonucci 2010</i>	140
Tabela 69. Subiektywna ocena efektów terapii LDX, badanie <i>Antonucci 2010</i>	141
Tabela 70. Badanie źródłowe dla publikacji <i>Wigal 2010</i> , przedstawiającej ocenę bezpieczeństwa kardiologicznego LDX.....	142
Tabela 71. Charakterystyka pacjentów opisanych w publikacji <i>Wigal 2010</i> , przedstawiającej ocenę bezpieczeństwa kardiologicznego LDX.	143
Tabela 72. Ocena bezpieczeństwa w publikacji <i>Wigal 2010</i>	144
Tabela 73. Metodyka badania <i>Hansen 2015</i> włączonego do poszerzonej oceny bezpieczeństwa LDX.	146

Tabela 74. Kryteria selekcji chorych w badaniu <i>Hansen 2015</i> włączonym do poszerzonej oceny bezpieczeństwa LDX.....	147
Tabela 75. Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu <i>Hansen 2015</i> włączonym do poszerzonej oceny bezpieczeństwa LDX.	148
Tabela 76. Opis interwencji ocenianej w badaniu <i>Hansen 2015</i> włączonym do poszerzonej oceny bezpieczeństwa LDX.....	149
Tabela 77. Ocena efektu działania LDX w badaniu <i>Hansen 2015</i> włączonym do poszerzonej oceny bezpieczeństwa LDX.	149
Tabela 78. TEAEs w badaniu <i>Hansen 2015</i> włączonym do poszerzonej oceny bezpieczeństwa LDX.	150
Tabela 79. Ocena parametrów życiowych, wzrostu i masy ciała; LDX; badanie <i>Hansen 2015</i>	152
Tabela 80. Działania niepożądane opisywane w badaniach klinicznych i zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu na podstawie <i>ChPL Elvanse 2018</i>	153
Tabela 81. Badanie w toku oceniające produkt Elvanse.	158
Tabela 82. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.	181
Tabela 83. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	182
Tabela 84. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	183
Tabela 85. Stadia rozwoju piersi i owłosienia łonowego (<i>Bordini 2012</i>).	187
Tabela 86. Stadia rozwoju męskich narządów płciowych (<i>Bordini 2012</i>).	188
Tabela 87. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych włączonych do oceny w ramach niniejszego raportu.	192
Tabela 88. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	206
Tabela 89. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	206
Tabela 90. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.	206
Tabela 91. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>SPD489-317</i>	207
Tabela 92. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>SPD489-404</i>	211
Tabela 93. Charakterystyka (critical appraisal) badań opartych na bazie <i>MarketScan</i>	216
Tabela 94. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Antonucci 2010</i>	217
Tabela 95. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Hansen 2015</i>	219

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	42
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>SPD489-317</i> włączonym do oceny skuteczności i bezpieczeństwa LDX vs ATX.	46
Wykres 3. Wyniki metaanalizy zmiany wyniku ADHD-RS-IV, LDX vs PBO, publikacje <i>Jain 2011, Jain 2013</i> oraz <i>Coghill 2014</i>	124
Wykres 4. Wyniki metaanalizy prawdopodobieństwa uzyskania klinicznej odpowiedzi na leczenie, LDX vs PBO, publikacje <i>Jain 2011</i> oraz <i>Jain 2013</i>	127
Wykres 5. Wyniki metaanalizy prawdopodobieństwa uzyskania remisji objawów, LDX vs PBO, publikacje <i>Jain 2011</i> oraz <i>Jain 2013</i>	127

Piśmiennictwo

- Antonucci 2010** Antonucci D, Kunins C, Manos M, Lopez FA, Kerney DL. Assessing effects of treatment with lisdexamfetamine dimesylate for pediatric ADHD using a parental survey. *CNS Spectr* 2010; 15(4):248-256
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- Banaschewski 2018** Banaschewski T, Johnson M, Nagy P, Otero IH, Soutullo CA, Yan B, Zuddas A, Coghill DR. Growth and Puberty in a 2-Year Open-Label Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs* 2018; 32(5):455-467.
- Biederman 2007** Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clin Ther* 2007; 29(3):450-463
- Biederman 2007a** Biederman J, Boellner SW, Childress A, Lopez FA, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biol Psychiatry* 2007; 62(9):970-976
- Bordini 2012** Bordini B, Rosenfield RL. Prawidłowy rozwój płciowy: Część II: kliniczne aspekty pokwitania. *Pediatrics Po Dyplomie* 2012.
Dostęp on-line pod adresem: <https://podyplomie.pl/pediatrics/12226,prawidlowy-rozwoj-płciowy-czesc-ii-kliniczne-aspekty-pokwitania>
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018r.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Busner 2007** Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007 Jul;4(7):28-37.
- Chamberlain 2011** Chamberlain SR, Robbins TW, Winder-Rhodes S, Muller U, Sahakian BJ, Blackwell AD, et al. Translational approaches to frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder using a computerized neuropsychological battery. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):1192-203
- Chang 2014** Chang Z, Lichtenstein P, Halldner L, et al. Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 55:8 (2014), pp 878-885.
- Chładzińska-Kiejna 2013** Chładzińska-Kiejna S, Wiłkość M, Adamowska S. Komputerowe metody diagnostyki i rehabilitacji neuropsychologicznej. *Psychogeriatrya Polska* 2013; 10(4): 127-136.
- ChPL Elvanse 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Elvanse. Ostatnia aktualizacja z 05.10.2018. Dostarczony przez Wnioskodawcę.
- Coghill 2013** Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, Civil R, Higgins N, Lyne A, Squires L. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23(10):1208-1218
- Coghill 2014** Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Zuddas A, Adeyi B, Sorooshian S. Post hoc analyses of the impact of previous medication on the efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a randomized, Controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10:2039-2047

- Coghill 2014a** Coghill DR, Caballero B, Sorooshian S, Civil R. A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. *CNS Drugs* 2014; 28(6):497-511
- Coghill 2014b** Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson CS, Civil R, Dauphin M, Higgins N, Lyne A, Gasior M, Squires LA. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Randomized-withdrawal study design. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53(6):647-657.E1
- Coghill 2017** Coghill DR, Banaschewski T, Nagy P, Otero IH, Soutullo C, Yan B, Caballero B, Zuddas A. Long-Term Safety and Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with ADHD: A Phase IV, 2-Year, Open-Label Study in Europe. *CNS Drugs* 2017; 31(7):625-638
- Coghill 2018** Coghill DR, Banaschewski T, Bliss C, Robertson B, Zuddas A. Cognitive Function of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a 2-Year Open-Label Study of Lisdexamfetamine Dimesylate. *CNS Drugs* 2018; 32(1):85-95
- Conners 1998** Conners CK, Sitarenios G, Parker JDA, Epstein JN: The Revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol* 1998, 26:257-68.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Dittmann 2013** Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B, Higgins N, Hodgkins P, Lyne A, Civil R, Coghill D. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs* 2013; 27(12):1081-1092
- Dittmann 2014** Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Adeyi B, Caballero B, Hodgkins P, Civil R, Coghill DR. Treatment Response and Remission in a Double-Blind, Randomized, Head-to-Head Study of Lisdexamfetamine Dimesylate and Atomoxetine in Children and Adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs* 2014; 28(11):1059-69
- Elvanse APD 2018** [redacted]. Elvanse (lisdksamfetamina dimezylanu) w lczeniu dzieci i młodziędzy z ADHD po niepowodzeniu leczenia metylofenidatem. Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków 2018.
- EudraVigilance 2018** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> Data ostatniego dostępu: 05.11.2018 r.
- Faggion 2015** Faggion CM. Critical appraisal of AMSTAR: challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. *BMC Medical Research Methodology.* 2015:15:63.
- Faraone 2009** Faraone SV. Using meta-analysis to compare the efficacy of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder in youths. *P T.* 2009;34(12):678-94.
- FDA 2012** Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Suicidal Ideation and Behavior Assessment of Occurrence in Clinical Trials. August 2012. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm315156.htm> Data ostatniego dostępu: 05.11.2018r.
- Findling 2008** Findling RL, Childress AC, Krishnan S, McGough JJ. Long-term effectiveness and safety of lisdex-amfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr* 2008; 13(7):614-620
- Findling 2009** Findling RL, Ginsberg LD, Jain R, Gao J. Effectiveness, safety, and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: An open-label, dose-optimization study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19(6):649-662

- Findling 2011** Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, Squires L. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50(4):395-405
- Frampton 2018** Frampton J E. Lisdexamfetamine Dimesylate: A Review in Paediatric ADHD. *Drugs* 2018; 78(10):1025-1036.
- Gioia 2012** Gioia GA, Isquith PK, Retzlaff PD, Espy KA. Confirmatory factor analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in a clinical sample. *Child Neuropsychol.* 2002;8:249–57.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Guy 1976** Guy W, editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976. Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare.
- Hansen 2015** Hansen MV, Darling L, Holst H. Safety and Tolerability of Lisdexamfetamine: A Retrospective Cohort Study. *CNS Drugs* 2015; 29(5):415-423
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hughes 2001** Hughes CW, Rintelmann J, Emslie GJ, Lopez M, MacCabe N. A revised anchored version of the BPRS-C for childhood psychiatric disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2001;11(1):77–93
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- Jain 2011** Jain R, Babcock T, Burtea T, Dirks B, Adeyi B, Scheckner B, Lasser R. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with methylphenidate: A post hoc analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2011; 5(1):35
- Jain 2013** Jain R, Babcock T, Burtea T, Dirks B, Adeyi B, Scheckner B, Lasser R, Renna J, Duncan D. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and recent methylphenidate use. *Adv Ther* 2013; 30(5):472-486
- Joseph 2017** Joseph A, Ayyagari R, Xie M, Cai S, Xie J, Huss M, Sikirica V. Comparative efficacy and safety of attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017; 26(8):875-897
- Kratochvil 2007** Kratochvil CJ, Faries D, Vaughan B, et al. Emotional expression during attention-deficit/hyperactivity disorders treatment: initial assessment of treatment effects. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17:51–62.
- 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; 54(9):6655-6669
- Lipowska 2011** Lipowska M. Dysleksja i ADHD współwystępujące zaburzenia rozwoju. Neuropsychologiczna analiza deficytów pamięci. Wydawnictwo Naukowe SCHOLAR. Warszawa 2011.
- 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; 8:229
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjal-

nego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- Nagy 2016** Nagy P, Hage A, Coghil DR, Caballero B, Adeyi B, Anderson CS, Sikirica V, Cardo E. Functional outcomes from a head-to-head, randomized, double-blind trial of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and an inadequate response to methylphenidate. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016; 25(2):141-149
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- 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; doi: 10.1007/s00787-018-1125-0 (epub)
- Pappas 2006** Pappas D. ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretation. *Journal of Psychoeducational Assessment*. 2006;24(2):172-178.
- PAR 2015** MHRA Regulating Medicines and Medical Devices. Public Assessment Report. Decentralised Procedure Elvanse 30mg, 50mg and 70mg capsules, hard Lisdexamfetamine dimesylate. UK/H/3326/001-03/DC.
- Riley 2004** Riley AW, Forrest CB, Starfield B, et al. The Parent Report Form of the CHIP-Child Edition Reliability and Validity. *Med Care* 2004; 42: 210-220.
- Roskell 2014** Roskell NS, Setyawan J, Zimovetz EA, Hodgkins P. Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(8):1673-1685
- Setyawan 2013** Setyawan J, Guerin A, Hodgkins P, Gauthier G, Cloutier M, Wu E, Erder MH. Treatment persistence in attention deficit/hyperactivity disorder: a retrospective analysis of patients initiated on lisdexamfetamine vs other medications. *J Med Econ* 2013; 16(11):1275-1289
- Setyawan 2013a** Setyawan J, Hodgkins P, Guerin A, Gauthier G, Cloutier M, Wu E, Erder MH. Comparison of therapy augmentation and deviation rates from the recommended once-daily dosing regimen between LDX and commonly prescribed long-acting stimulants for the treatment of ADHD in youth and adults. *J Med Econ* 2013; 16(10):1203-1215
- Setyawan 2013b** Setyawan J, Hodgkins P, Guerin A, Gauthier G, Cloutier M, Wu EQ, Erder MH. Comparing treatment adherence of lisdexamfetamine and other medications for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: a retrospective analysis. *J Med Econ* 2013; 16(7):962-975
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sikirica 2015** Sikirica V, Flood E, Dietrich CN, et al. Unmet needs associated with attention-deficit/hyperactivity disorder in eight european countries as reported by caregivers and adolescents: results from qualitative research. *Patient* (2015) 8:269-281.
- Tarver 2014** Tarver J, Daley D, Sayal K. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) an updated review of the essential facts. *Child Care Health Dev*. 2014 Nov, 40(6):762-74
- WHO-UMC 2018** *VigiAccess™* database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 05.11.2018 r.
- Wigal 2009** Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Squires L, Brams M, Childress A, Lerner MA, Moon E, Turn-

bow JM, Vince B. A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2009; 3(1):17

Wigal 2010 Wigal SB, Jun A, Wong AA, Stehli A, Steinberg-Epstein R, Lerner MA. Does prior exposure to stimulants in children with ADHD impact cardiovascular parameters from lisdexamfetamine dimesylate?. *Postgrad Med* 2010; 122(5):27-34

Wigal 2012 Wigal SB, Maltas S, Crinella F, Stehli A, Steinhoff K, Lakes K, Schuck S. Reading performance as a function of treatment with lisdexamfetamine dimesylate in elementary school children diagnosed with ADHD. *J Atten Disord* 2012; 16(1):23-33

Zawadzki 2009 Zawadzki B, Popiel A, Pragłowska E. Charakterystyka psychometryczna polskiej adaptacji kwestionariusza depresji BDI-II Aarona T. Becka. *Psychologia – Etologia – Genetyka*, tom 19, 2009, ISSN 1508-583X, s.71-95.