



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Intuniv (guanfacyna)
we wskazaniu:
leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej
z deficytem uwagi

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.37.2021
(Aneks do opracowania nr: OT.4311.17.2018)

Data ukończenia: 1 grudnia 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	9
3.2. Opis badań włączonych do analizy	9
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	15
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	22
3.5. Podsumowanie	22
4. Opinie ekspertów klinicznych	25
5. Podsumowanie	26
6. Źródła.....	28
7. Załączniki.....	30
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji	30

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: OT.4311.17.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr: 46/2018 z dnia 7 maja 2018 (nr BIP 51/2018) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr: 45/2018 z dnia 16 maja 2018 (nr BIP 51/2018) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej guanfacyna (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Pierwotny wniosek dotyczył pojedynczego pacjenta w wieku 13 lat. W przedmiotowym wniosku wskazano, iż w latach 01.01.2020 – 01.10.2021 wydano pojedynczą zgodę na import 7 opakowań (dawka 2 mg) we wskazaniu: zespół Tourette'a

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 12.11.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG/>);
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych;

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: ADHD, Attention-Deficit Hyperactivity Disorder.

Odnaleziono 5 rekomendacji: EAGG 2021, WF of ADHD 2021, CADDRA 2020, APP 2019, CPS 2018. We wszystkich dokumentach odniesiono się do stosowania guanfacyny, natomiast w 4 z nich wskazano bezpośrednio na guanfacynę XR (ang. extended release, o przedłużonym uwalnianiu). Oceniany lek jest najczęściej wskazywany jako jedna z opcji leczenia 2 linii (po zastosowaniu stymulantów w ramach 1 linii). W większości wytycznych odniesiono się również do ryzyka związanego z nagłym zaprzestaniem terapii, co może prowadzić do groźnego dla zdrowia obniżenia ciśnienia krwi oraz tętna serca. Z tego powodu zalecane jest stopniowe odstawianie leczenia. Przedstawione rekomendacje są zgodne z zaleceniami z poprzedniego raportu Agencji (OT.4311.17.2018).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
EAGG 2021 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania z ADHD u dzieci i młodzieży – przegląd dostępnych rekomendacji wydanych przez inne organizacje</u></p> <p>Oceniana technologia lekowa została uwzględniona w części z wytycznych uwzględnionych w dokumencie.</p> <p>Poniżej przedstawiono schematy leczenia farmakologicznego zawarte w poszczególnych wytycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NICE 2018 (Wielka Brytania, dzieci w wieku szkolnym i młodzież): <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 linia – metylofenidat; ○ 2 linia – lisdeksamfetamina (jeżeli nie jest tolerowana, należy rozważyć dekstroamfetaminę); ○ 3 linia – atomoksetyna lub guanfacyna; • DGKJP 2018 (Niemcy): <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 linia – stymulanty; ○ 2 linia - atomoksetyna lub guanfacyna; ○ ADHD + zaburzenia lękowe – stymulanty lub atomoksetyna; ○ ADHD + nadużywanie substancji – długo działające stymulanty lub atomoksetyna lub guanfacyna; ○ ADHD + tiki nerwowe – stymulanty lub atomoksetyna lub guanfacyna; • Zorgstandaard ADHD 2019 (Królestwo Niderlandów): <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 linia – metylofenidat; ○ 2 linia – dekstroamfetamina; ○ 3 linia - atomoksetyna lub guanfacyna; • TDAH 2017 (Hiszpania): <ul style="list-style-type: none"> ○ brak wskazania zaleceń dla poszczególnych linii, rekomendowane leki: metylofenidat, lisdeksamfetamina, atomoksetyna i guanfacyna; • AAP 2019 (USA): <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 linia – stymulanty; ○ 2 linia – atomoksetyna, guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu, klonidyna o przedłużonym uwalnianiu ○ dowody są szczególnie mocne w przypadku leków pobudzających i wystarczające ale słabsze, w przypadku atomoksetyny, guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu i klonidyny o przedłużonym uwalnianiu (w tej kolejności); • CADDRA 2018 (Kanada): <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 linia - długo działające stymulanty;

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> ○ 2 linia – atomoksetyna, guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu, krótko/średnio działające psychostymulanty; ○ 3 linia - bupropion, klonidyna, imipramina i modafinil. <p>Poniżej przedstawiono wskazane w poszczególnych zaleceniach problemy wymagające monitorowania w trakcie terapii z pomocą guanfacyny;</p> <ul style="list-style-type: none"> • DGKJP 2018 (Niemcy): uspokojenie, senność, zmęczenie; • Zorgstandaard ADHD 2019 (Królestwo Niderlandów): uspokojenie, senność, zmęczenie; • AAP 2019 (USA): senność, suchość w ustach, zawroty głowy, drażliwość, ból głowy, bradykardia, niedociśnienie i ból brzucha; • CADDRA 2018 (Kanada): senność, sedacja, ryzyko niedociśnienia, bradykardia, omdlenia, podwyższone ciśnienie krwi i rytm serca po nagłym przerwaniu leczenia, odstęp QTc (należy monitorować, jeśli choroby współistniejące lub inne leki zwiększają ryzyko wydłużenia odstępu QTc) <p><i>W przypadku przedstawionych opcji leczenia / wytycznych nie przedstawiono informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>WF of ADHD 2021 (Świat)</p>	<p><u>Oświadczenie Międzynarodowej Federacji ADHD: 208 opartych na dowodach wniosków na temat zaburzenia</u></p> <p>Oceniana technologia lekowa została uwzględniona w niektórych z przedstawionych zaleceń:</p> <p><u>Jakie leki są bezpieczne i skuteczne w leczeniu ADHD?</u></p> <p>Jak ustaliły rządowe agencje regulacyjne na całym świecie, kilka leków jest bezpiecznych i skutecznych w leczeniu objawów ADHD. Ustalenia zostały poczynione na podstawie randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, które zazwyczaj badają pacjentów przez kilka tygodni. Leki te (...) są klasyfikowane jako stymulanty (metylofenidat i amfetamina) lub leki niestymulujące (atomoksetyna, guanfacyna XR i klonidyna o przedłużonym uwalnianiu).</p> <p><u>Wpływ leków na objawy: wyniki randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych</u></p> <p>Metaanaliza sieciowa wykazała (...), że guanfacyna XR (7 badań, 1930 uczestników) doprowadziła do umiarkowanej poprawy u dzieci. Biorąc pod uwagę skutki uboczne, lekami o najlepszym stosunku korzyści do ryzyka były metylofenidat dla dzieci i młodzieży oraz amfetamina dla dorosłych (Cortese 2018).</p> <p><u>Działania niepożądane leków na ADHD</u></p> <p>W zbiorczym przeglądzie metaanaliz sieciowych i metaanaliz RCT oraz badań kohortowych zbadano 78 zdarzeń niepożądanych w 19 kategoriach dla 80 leków psychotropowych u dzieci i młodzieży z zaburzeniami psychicznymi, w tym dane z: 9 metaanaliz sieciowych, 39 metaanaliz, 90 indywidualnych badań RCT oraz osiemiu badań kohortowych, obejmujących łącznie 337 686 dzieci i młodzieży (Solmi i wsp., 2020). Pięć leków na ADHD wiązało się ze znacznie gorszą anoreksją (atomoksetyna, d-amfetamina, lisdeksamfetamina, metylofenidat, modafinil), cztery z bezsennością (d-amfetamina, lisdeksamfetamina, metylofenidat, modafinil), trzy z utratą masy ciała (atomoksetyna, modafinil), oraz po dwa: z bólem brzucha (metylofenidat, guanfacyna), przerwaniem leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego (lisdeksamfetamina, guanfacyna), nadciśnieniem (atomoksetyna, lisdeksamfetamina) i sedacją (klonidyna, guanfacyna) oraz jeden z wydłużeniem odstępu QT (guanfacyna).</p> <p><i>W przypadku przedstawionych opcji leczenia / wytycznych nie przedstawiono informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>CADDRA 2020 (Kanada)</p>	<p><u>Wytyczne postępowania z pacjentami z ADHD</u></p> <p>Oceniana technologia lekowa została uwzględniona w niektórych z przedstawionych zaleceń</p> <p><u>Leczenie 2 linii</u></p> <p>Atomoksetyna, guanfacyna XR i krótko/średnio działające psychostymulanty są lekami drugiego rzutu. Leki drugiego rzutu to leki zatwierdzone przez Health Canada do leczenia ADHD, ale mogą mieć: mniejsze efekty, suboptymalny czas działania, zmniejszoną tolerancję oraz profil korzyści i ryzyka, w porównaniu z leczeniem pierwszego rzutu. Mogą być stosowane u pacjentów, którzy doświadczają znaczących skutków ubocznych, mieli suboptymalną odpowiedź na leki stosowane w 1 linii lub nie mają dostępu do leków pierwszego rzutu. Środki niestymulujące mogą być również stosowane w połączeniu z lekami pierwszego rzutu jako potencjalny środek wspomagający dla suboptymalnych odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu. Środki niestymulujące drugiego rzutu są również odpowiednie, gdy środki pobudzające są przeciwwskazane, na przykład w przypadkach gdy istnieje wysokie ryzyko niewłaściwego użycia środków pobudzających.</p> <p><u>Psychiatryczne i medyczne środki ostrożności lub przeciwwskazania, specyficzne dla agonistów alfa-2 (w tym guanfacyny)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeciwwskazania: niezdolność rodziców lub pacjentów do zapewnienia regularnej dawki dziennej (ze względu na ryzyko nadciśnienia z odbicia w przypadku nagłego przerwania terapii); • Szczególne środki ostrożności - wcześniejsze schorzenia u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> ○ zaburzenia czynności wątroby; ○ uszkodzenie nerek. • Należy monitorować podczas leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ senność i sedację; ○ ciśnienie krwi, ryzyko niedociśnienia; ○ bradykardię, omdlenia; ○ podwyższone ciśnienie krwi i rytm serca po nagłym odstawieniu;

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>o odstęp QTc (należy monitorować, jeśli choroby podstawowe lub inne leki, zwiększają ryzyko wydłużenia odstępu QTc).</p> <p><u>Uwagi specjalne - łączenie leków w celu uzyskania efektów dodatkowych</u></p> <p>Tylko guanfacyna XR została zatwierdzona przez Health Canada do leczenia wspomagającego ADHD w połączeniu z psychostymulantami.</p> <p><u>Kiedy zmniejszyć dawkę lub odstawić lek?</u></p> <p>Leki niestymulujące (np. atomoksetyna, guanfacyna XR, bupropion) muszą być przyjmowane w sposób ciągły, aby uzyskać efekt kliniczny. W szczególności podczas przerwania terapii agonistami alfa-2, ze względu na znaczne niebezpieczeństwo wystąpienia objawów odstawiennych (np. przełomu nadciśnieniowego w przypadku guanfacyny XR i klonidyny) należy je odstawiać stopniowo.</p> <p><u>Jak przerywać leczenie?</u></p> <p>Terapia z pomocą agonistów alfa-2 (np. guanfacyna XR (GXR), klonidyna) nie powinna być nagle przerywana i dawka leków zawsze powinna być stopniowo zmniejszana (np. zmniejszanie o nie więcej niż 1 mg co trzy do siedmiu dni) ze względu na ryzyko gwałtownego spadku ciśnienia krwi w przypadku nagłego zaprzestania leczenia. Klinicyści powinni przepisywać różne dawki w celu zmniejszenia GXR i doradzać swoim pacjentom, aby w celu zmniejszenia dawki nie dzielić pigułek GXR, ponieważ zakłóciłoby to sposób wchłaniania i zwiększyłoby natychmiastowe uwalnianie leku, zwiększając w ten sposób ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i skracając czas trwania efektu klinicznego.</p> <p><u>Jak postępować w przypadku wystąpienia skutków ubocznych terapii – efekty somatyczne</u></p> <p>Wiele leków stosowanych w leczeniu ADHD działa poprzez system katecholaminergiczny. Uważa się, że wyjaśnia to wiele efektów działania stymulantów, atomoksetyny i guanfacyny XR, na obwodowy układ nerwowy. Klinicyści powinni spodziewać się i monitorować potencjalne wahania częstości akcji serca i ciśnienia krwi (wzrost w przypadku psychostymulantów i atomoksetyny, podczas gdy spadek w przypadku guanfacyny XR), suchość w ustach, ból głowy, zmniejszony apetyt, początkowa bezsenność w porównaniu z codzienną sedacją, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i inne zaburzenia obwodowego układu nerwowego. Kluczowe kwestie związane z powyższymi działaniami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fizyczne skutki uboczne czasami ustępują lub ustępują w ciągu kilku dni przy stałym dziennym dawkowaniu; • minimalizacja spożycia kofeiny i innych środków sympatykomimetycznych czasami eliminuje lub zmniejsza skutki uboczne; • działania niepożądane leków są odwracalne; • wrażliwość i ciężkość mogą być większe w przypadku wcześniej istniejących schorzeń, na które wpływa obwodowa czynność OUN, takich jak: choroba naczyń obwodowych, zaburzenia tikowe, jaskra z wąskim kątem lub dysfunkcja układu moczowego. <p><i>W przypadku przedstawionych opcji leczenia / wytycznych nie przedstawiono informacji o sile zaleceń.</i></p>
APP 2019 (USA)	<p><u>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnozowania, oceny i leczenia ADHD u dzieci i młodzieży</u></p> <p>Oceniana technologia lekowa została uwzględniona w niektórych z przedstawionych zaleceń</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia dzieci i młodzieży z ADHD</u></p> <p>Dzieci w wieku szkolnym i gimnazjalnym: od 6 lat do 12. roku życia - szczególnie mocne dowody wskazują na stosowanie leków pobudzających. Wystarczające, ale nie tak silne dowody wskazują na zasadność stosowania (w podanej kolejności): atomoksetyny, guanfacyny XR i klonidyny o przedłużonym uwalnianiu.</p> <p><u>Działania niepożądane</u></p> <p>Wśród leków niestymulujących, podobnie jak w przypadku stymulantów, ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych jest niezwykle niskie. Trzy niestymulujące leki zatwierdzone przez FDA do leczenia ADHD (tj. atomoksetyna, guanfacyna i klonidyna) mogą wiązać się ze zmianami parametrów sercowo-naczyniowych lub innymi poważnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Zdarzenia te mogą obejmować: podwyższone tętno serca i ciśnienie krwi (atomoksetyna) oraz obniżone tętno serca i ciśnienie krwi (guanfacyna i klonidyna). Zaleca się, aby klinicyści nie tylko uzyskali podmiotowy i rodzinny wywiad kardiologiczny, ale także, jeśli występują czynniki ryzyka, przed rozpoczęciem przyjmowania leków niestymulujących przeprowadzili dodatkową ocenę (np. wykonali elektrokardiogram (EKG) i jeśli EKG nie jest normalne skierowali pacjenta do kardiologa dziecięcego).</p> <p>W przypadku guanfacyny XR i klonidyny o przedłużonym uwalnianiu, działania niepożądane obejmują: senność, suchość w ustach, zawroty głowy, drażliwość, ból głowy, bradykardię, niedociśnienie i ból brzucha. Ponieważ zaobserwowano nadciśnienie z odbicia po nagłym odstawieniu guanfacyny i klonidyny, leki te należy odstawiać stopniowo, a nie nagle przerywać leczenie.</p> <p><u>Terapia wspomagająca</u></p> <p>Terapie wspomagające można rozważyć, jeśli terapia stymulantami nie jest w pełni skuteczna lub ograniczona przez działania niepożądane. Tylko guanfacyna XR i klonidyna o przedłużonym uwalnianiu mają dowody wystarczające do uzyskania zatwierdzenia przez FDA, do ich stosowania jako terapii wspomagającej z lekami pobudzającymi. Inne leki były stosowane w skojarzeniu poza wskazaniami rejestracyjnymi, przy czym dostępne są ograniczone dowody potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atomoksetyny w połączeniu z lekami pobudzającymi w celu wspomagania leczenia ADHD.</p> <p><i>W przypadku przedstawionych opcji leczenia / wytycznych nie przedstawiono informacji o sile zaleceń.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
CPS 2018 (Kanada)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia ADHD u dzieci i młodzieży</p> <p>Oceniana technologia lekowa została uwzględniona w niektórych z przedstawionych zaleceń</p> <p>Zalecane dawkowanie guanfacyny XR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka początkowa 1 mg/d; • zakres stosowanych dawek: od 0,05 mg/kg/d do 0,12 mg/kg/d; • dawka maksymalna do stosowania w ramach terapii skojarzonej u pacjentów w wieku 6-17 lat – 4 mg/d; • dawka maksymalna do stosowania w ramach monoterapii u pacjentów w wieku 6-12 lat – 4 mg/d; • dawka maksymalna do stosowania w ramach monoterapii u pacjentów w wieku 13-17 lat – 7 mg/d; <p>Informacje dodatkowe: niebezpieczeństwo nadciśnienia z odbicia po nagłym przerwaniu terapii, aby przerwać leczenie należy stopniowo zmniejszać dawkę o 1 mg co 3 do 7 dni.</p> <p><u>Leki niestymulujące</u></p> <p>Dwa długo działające niestymulanty: atomoksetyna i chlorohydrat guanfacyny XR, zostały zatwierdzone przez Health Canada do leczenia ADHD u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki niestymulujące są interwencjami drugiego rzutu w leczeniu ADHD. Są one zwykle stosowane, gdy stymulanty są przeciwwskazane, nieskuteczne lub nietolerowane. • W przypadku osób z ADHD i zaburzeniami związanymi z nadużywaniem substancji w wywiadzie należy rozważyć, jako część multimodalnego planu interwencji, leczenie lekami niestymulującymi lub krótko działającymi stymulantami, o niższym ryzyku nadużycia i użycia rekreacyjnego. Potrzebne są dalsze badania, aby dostarczyć opartych na dowodach zaleceń dotyczących skuteczności atomoksetyny w łagodzeniu lęku u dzieci i młodzieży. • Przed rozpoczęciem leczenia, po zwiększeniu dawki i okresowo w trakcie leczenia, należy u pacjentów przyjmujących leki alfa-adrenergiczne (np. guanfacynę XR i klonidynę), monitorować ciśnienie krwi. • Pacjenci i ich rodziny muszą być poinformowani o niebezpieczeństwach związanych z nagłym odstawieniem guanfacyny lub klonidyny. <p><i>W przypadku przedstawionych opcji leczenia / wytycznych nie przedstawiono informacji o sile zaleceń.</i></p>

APP - American Academy of Pediatrics; CADDRA - Canadian ADHD Resource Alliance; CPS - Canadian Paediatric Society; EAGG - European ADHD Guidelines Group; WF of ADHD - The World Federation of ADHD;

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających guanfacynę w leczeniu ADHD. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.11.2021 w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 16.04.2018, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.17.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Tabela 2. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dzieci i młodzież z zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi	inne
Interwencja	guanfacyna	inne
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono:

- 5 przeglądów systematycznych, w tym 3 przeglądy z metaanalizą (Baker 2021, Pan 2021, Solmi 2020, Newcorn 2020, Cortese 2018);
- 1 badanie randomizowane, porównujące guanfacynę o przedłużonym uwalnianiu z placebo (Huss 2018);
- jednoramienne, przedłużone badanie 3 fazy, oceniające guanfacynę o przedłużonym uwalnianiu przez okres 2 lat (Van Stralen 2018);
- 2 badania dotyczące skuteczności praktycznej (Pang 2021, Van Stralen 2021).

Charakterystykę ww. badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania wtórne			
Baker 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Brak. <u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowane konflikty interesów w publikacji pełnotekstowej.	Cel: Ocena skuteczności kombinacji leków stosowanych u dzieci i młodzieży z ADHD. Typ badania: Przegląd systematyczny Wyszukiwanie: MEDLINE, MEDLINE Epub Ahead of Print and In-Process & Other Non-Indexed Citations, PsycINFO, EMBASE, Cochrane Przedział czasowy wyszukiwania: od 1987 r. do 2019 r.	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • badania skupiające się na zaburzeniach zdrowia psychicznego lub wskazaniach dotyczących zdrowia behawioralnego; • badania dotyczące dwóch lub więcej leków psychotropowych, nie licząc suplementów; • dzieci i młodzież (<18 lat) z ADHD; • badania RCT, nierandomizowane, RCR z udziałem ≥ 10 badanych; • badania musiały posiadać grupę kontrolną (w przypadku badań otwartych lub przeglądów wykresów 	<ul style="list-style-type: none"> • Związane z efektywnością leczenia (nawet jeśli nie był to pierwszorzędny punkt końcowy).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Wyszukiwane hasła: słowa kluczowe dla populacji.</p>	<p>dopuszczalne były badania pretest/posttest);</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania musiały posiadać punkt końcowy związany z efektywnością leczenia (nawet jeśli nie był to pierwszorzędny punkt końcowy) i nie odnosiły się tylko do bezpieczeństwa. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opisy przypadków. <p>Do przeglądu włączono 1 metaanalizę, 17 badań RCT, 10 badań nierandomizowanych, 3 badania RCR i 1 analizę efektywności kosztowej. W 16 badaniach przedmiotem oceny był agonista alfa-2 (klonidyna lub guanfacyna).</p>	
<p>Cortese 2018 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Stichting Eunethydis (European Network for Hyperkinetic Disorders), and the UK National Institute for Health Research Oxford Health Biomedical Research Centre.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowane konflikty interesów publikacji pełnotekstowej.</i></p>	<p>Cel: Oszacowanie skuteczności i tolerancji doustnych leków na ADHD u dzieci, młodzieży i dorosłych.</p> <p>Typ badania: Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Wyszukiwanie: PubMed, BIOSIS Previews, CINAHL, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, ERIC, MEDLINE, PsycINFO, OpenGrey, Web of Science Core Collection, ProQuest Dissertations and Theses (UK and Ireland), ProQuest Dissertations and Theses, WHO International Trials, ClinicalTrials.gov</p> <p>Przedział czasowy wyszukiwania: do 7 kwietnia 2017 r.</p> <p>Wyszukiwane hasła: słowa kluczowe dla populacji oraz wskazanych leków na ADHD</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opublikowane i nieopublikowane randomizowane, podwójnie zaślepiene badania kontrolowane (z grupami równoległymi, crossover lub randomizacja klastrami) • populacja: dzieci (w wieku ≥ 5 lat i < 12 lat), nastolatki (w wieku ≥ 12 lat i < 18 lat), lub dorośli (≥ 18 lat) z pierwotnym rozpoznaniem ADHD według DSM-III, DSM III-R, DSM-IV(TR), DSM-5, ICD-9, lub ICD-10. • badania porównujące amfetaminy (w tym lisdexamfetaminę), atomoksetynę, bupropion, klonidynę, guanfacynę, metylofenidat oraz modafinil ze sobą lub z placebo. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania w których przeprowadzono wstępną selekcję pacjentów pod względem odpowiedzi na badany lek (np. badania, do których włączano tylko pacjentów reagujących na lek w fazie wstępnej) <p>Do metaanalizy włączono 133 badania randomizowanych, w tym 81 badań dotyczyło dzieci i młodzieży.</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana w nasileniu podstawowych objawów ADHD na podstawie oceny klinicystów dla dzieci, nastolatków i dorosłych; • w przypadku dzieci i młodzieży uwzględniono również oceny nauczycieli, jako uzupełnienie oceny klinicystów; • odsetek pacjentów, którzy opuścili badanie z powodu jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana w nasileniu podstawowych objawów ADHD na podstawie oceny rodziców dla dzieci i nastolatków oraz samooceny dla dorosłych; • ogólne funkcjonowanie kliniczne mierzone za pomocą skali CGI-I; • akceptowalność tj. odsetek pacjentów, którzy opuścili badanie z jakiegokolwiek powodu) • zmiana masy ciała i ciśnienia tętniczego • Oceniano wyniki, które były dostępne w czasie najbliższym 12 tygodni (pierwszorzędowy punkt końcowy), 26 tygodni i 52 tygodni.
<p>Pan 2021 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Tri-Service General Hospital, the Ministry of National Defense, Taiwan (R.O.C), and the Swedish Research Council</i> <u>Konflikt interesów:</u></p>	<p>W publikacji przedstawiono dwa przeglądy systematyczne odpowiadające na dwa pytania kontrolne:</p> <p>1) <i>Czy częstość występowania bólu głowy różni się między dziećmi i młodzieżą z ADHD i bez ADHD?</i></p> <p>Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Wyszukiwanie: Embase, Medline, PsycInfo</p>	<p>1) Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczno-kontrolne i przekrojowe/długoterminowe; • populacja: dzieci i młodzież (w wieku ≤ 18) z rozpoznaniem ADHD na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> • DSM (-III, -III-R, -IV, -IV-TR lub 5); • HKD według ICD (-8, -9, -10), stwierdzonym na podstawie oceny klinicznej lub zatwierdzonych instrumentów • pozytywnej odpowiedzi na pytanie do 	<p>Ból głowy w ocenie bezpieczeństwa, uzyskany poprzez:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spontaniczne zgłoszenie zdarzenia niepożądanego; • pytania otwarte (np. czy ma Pan/Pani jakiegokolwiek dolegliwości fizyczne?) • kwestionariuszy/list kontrolnych dotyczących zdarzeń niepożądanych. <p>OR był główną miarą</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Nie zadeklarowano konfliktów interesów.</p>	<p>Przedział czasowy wyszukiwania: do 26 stycznia 2021 r.</p> <p>2) Czy stosowanie popularnych leków na ADHD wiąże się z bólami głowy u dzieci i młodzieży?</p> <p>Typ badania: przeгляд systematyczny z metaanalizą</p> <p>Wyszukiwanie: PubMed, BIOSIS Previews, CINAHL, Cochrane Library, EMBASE, ERIC, MEDLINE, PsycINFO, OpenGrey, Web of Science Core Collection, ProQuest Dissertations & Theses: UK & Ireland, ProQuest Dissertations & Theses A&I, and WHO International Trials Registry Platform (CTRP), ClinicalTrials.gov</p> <p>Przedział czasowy wyszukiwania: aktualizacja przeglądu z 16 czerwca 2020 r. (Cortese 2018), do 26 stycznia 2021 r.</p>	<p>rodziców: "Czy lekarz/specjalista ds. zdrowia kiedykolwiek powiedział Państwu, że Państwa dziecko ma ADHD?".</p> <p>Do przeglądu włączono 13 badań, z czego 8 odnosiło się do guanfacyny.</p> <p>2) Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT z podwójnym zaślepieniem w układzie równoległym lub crossover z ramieniem placebo i okresem leczenia przez co najmniej 7 kolejnych dni; • populacja: dzieci i młodzież (w wieku ≥ 5 lat i ≤ 18 lat) z rozpoznaniem ADHD według DSM (III, III-R, IV, IV-TR lub 5) lub HKD według ICD (-8, -9, -10). <p>Do przeglądu włączono 58 badań, z czego 8 odnosiło się do guanfacyny.</p>	<p>podsumowującą przy porównywaniu bólów głowy u dzieci i młodzieży z ADHD i bez ADHD</p>
<p>Solmi 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> E.G. Ostinelli is supported by the National Institute for Health Research (NIHR) Oxford Cognitive Health Clinical Research Facility and the NIHR Oxford Health Biomedical Research Centre (grant BRC-1215-20005).</p>	<p>Cel: Przedstawienie bezpieczeństwa 80 leków przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych, przeciw zaburzeniom uwagi/nadpobudliwości psychoruchowej i stabilizatorów nastroju u dzieci.</p> <p>Typ badania: Przeгляд systematyczny, przeprowadzony zgodnie z protokołem <i>a priori</i> (do analizy wybrano 78 zdarzeń niepożądanych oraz 80 leków psychotropowych).</p> <p>Wyszukiwanie: PubMed, PsycINFO</p> <p>Przedział czasowy wyszukiwania: do 7 września 2019 r.</p> <p>Wyszukiwane hasła: słowa kluczowe dla leków psychotropowych oraz niepożądanych wyników zdrowotnych</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metaanaliza sieciowa, metaanaliza, badania RCT, badania kohortowe (tj. lek vs. placebo/brak leku u osób dotkniętych tym samym zaburzeniem); • dane dotyczące związku między lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpsychotycznymi, przeciw zaburzeniom psychoruchowym lub stabilizatorami nastroju, a niepożądanymi wynikami zdrowotnymi; • populacja dzieci i/lub nastolatków z jakimkolwiek zaburzeniem psychicznym. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania dotyczące innych wskazań niż zaburzenia psychiczne (np. padaczka); • badania porównujące pacjentów przyjmujących leki ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej; • projekt badania inny niż wskazany w kryteriach włączenia; • brak danych na temat związku pomiędzy lekami docelowymi, a niepożądanymi wynikami zdrowotnymi. <p>Do przeglądu włączono 3 NMA, 11 MA, 5 badań RCT (nieuwzględnionych w NMA/MA) i 5 badań kohortowych dotyczących leków przeciw ADHD. W tym 3 badania odnosiły się do guanfacyny.</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba zdarzeń niepożądanych istotnie gorszych niż placebo/brak leczenia w stosunku do liczby zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie, dla leków uwzględnionych w analizie. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lista zdarzeń niepożądanych związanych z każdym z leków, wielkością ich efektu $\pm 95\%$ CI oraz jakością badania

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Newcorn 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Shire Development LLC</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR) na objawy ADHD, u dzieci i młodzieży z lub bez współwystępujących zaburzeń opozycyjno-rozwojowych (ODD).</p> <p>Typ badania: Analiza danych z czterech badań RCT.</p> <p>Interwencja: GXR</p> <p>Komparator: placebo</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci (w wieku 6-12 lat) oraz młodzież (w wieku 13-17 lat) z ADHD z badań: SPD503-307, SPD503-312, SPD503-316 i SPD503-314; do badania SPD503-307 przeprowadzonego w USA zakwalifikowano dzieci z wyjściową skalą ADHD-RS-IV ≥ 24, CGI-S ≥ 4 oraz skalą CPRS-R ≥ 14 dla chłopców i ≥ 12 dla dziewcząt; do badania SPD503-312 przeprowadzonego w USA zakwalifikowano młodzież z wyjściową skalą ADHD-RS-IV ≥ 32, CGI-S ≥ 4; do badania SPD503-316 przeprowadzonego w Europie i Ameryce Północnej zakwalifikowano dzieci i młodzież z wyjściową skalą ADHD-RS-IV ≥ 32, CGI-S ≥ 4; do badania SPD503-316 przeprowadzonego w Europie i Ameryce Północnej zakwalifikowano dzieci i młodzież z wyjściową skalą ADHD-RS-IV ≥ 28, CGI-S ≥ 4. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z współwystępującą diagnozą psychiatryczną (poza ODD), byli wyłączeni ze wszystkich ww. badań. <p>Do analizy włączono 1084 pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> SPD503-307 (GXR = 136, PLC = 78) SPD503-312 (GXR = 157, PLC = 155) SPD503-316 (GXR = 114, PLC = 111) SPD503-314 (GXR = 221, PLC = 112) 	<ul style="list-style-type: none"> Punkt końcowy zdefiniowano jako czas do wystąpienia poprawy klinicznej, umożliwiającej obniżenie dawki leku (liczony w tygodniach, od momentu randomizacji)
Badania pierwotne			
<p>Huss 2018 (SPD503-318)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak sponsora.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> J Gu i B Robertson są pracownikami firmy Shire i posiadają akcje lub opcje na akcje. B Dirks jest byłym pracownikiem firmy Shire. Autorzy otrzymali wynagrodzenie za pełnienie funkcji konsultantów lub prelegentów dla wskazanych firm lub organizacji, a także oni sami lub instytucje, dla których pracują, otrzymały wsparcie badawcze lub</p>	<p>Cel badania: Ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w dzieci i młodzieży z ADHD.</p> <p>Typ badania: otwarte, jednoramienne, przedłużone badanie 3 fazy</p> <p>Interwencja: guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu; (1-7 mg/dobę) przez okres do 2 lat</p> <p>Okres obserwacji: Badanie odbyło się w okresie od 20.03.2012 r. do 15.09.2015 r. Średnia długość ekspozycji na GXR w badaniu wyniosła 564,5 dnia; w połączeniu z czasem trwania badań poprzedzających, średnia długość ekspozycji wyniosła 649,2 dnia.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z Europy, którzy brali udział w badaniach 3 fazy SPD503-316 i SPD503-315; do powyższych badań kwalifikowano dzieci (w wieku 6-12 lat) i młodzież (w wieku 13-17 lat) z wynikiem co najmniej 32 w skali ADHD-RS-IV oraz skalą CGI-S wynoszącą co najmniej 4 punkty na początku badania; pacjenci z badania SPD503-316 musieli ukończyć ocenę z zastosowanie podwójnego zaślepienia, odbyć wizytę końcową, ukończyć 2-tygodniowy okres dostosowywania dawki i uczestniczyli w wizycie kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa; pacjenci z badania SPD503-315 musieli spełniać kryteria odpowiedzi dla wejścia do podwójnie zaślepionego, randomizowanego okresu wycofania, ukończyć okres randomizowanego wycofania, ukończyć 2-tygodniowy okres dostosowania dawki oraz uczestniczyć w wizycie kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa; pomiar ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej poniżej 95. percentyla dla wieku, płci i wzrostu. 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> długoterminowe bezpieczeństwo i tolerancja GXR na podstawie zdarzeń nieporządných związanych z leczeniem (TEAE), parametrów życiowych, parametrów EKG i wzrostu. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> objawy ADHD w ciągu 2 lat leczenia GXR w oparciu o całkowity wynik ADHD-RS-IV oraz wyniki w podskalach nadpobudliwości/impulsywności i nieuwagi, a także skalę CGI-S (wszystkie były oceniane na początku i w trakcie wizyt kontrolnych nr: 3-19).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>honoraria autorskie: pełne informacje w publikacji pełnotekstowej.</i></p>		<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek współistniejące rozpoznanie psychiatryczne (z wyjątkiem ODD); • historia nadużywania lub uzależnienia od alkoholu lub innych substancji; • wskaźnik masy ciała (BMI) podczas badania przesiewowego powyżej 95. percentyla; • masa ciała podczas badania przesiewowego mniejsza niż 25 kg w wieku 6-12 lat lub mniej niż 34 kg w wieku \geq 13 lat; • ryzyko samobójstwa (w opinii badacza), wcześniejsza próba samobójcza lub historia ideacji samobójczej; • obecność klinicznie znaczących wyników elektrokardiogramu (EKG), według oceny badacza; • historia lub obecność strukturalnych zaburzeń serca, poważnych zaburzeń rytmu serca, omdleń, zdarzeń sercowych związanych z wysiłkiem fizycznym, klinicznie istotna bradykardia. <p>Liczba pacjentów: Z 215 pacjentów włączonych do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 214 zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa; • 133 ukończyło badanie. 	
<p>Van Stralen 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Shire Canada Inc (Grant/Award IST CAN-000549)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Dr. van Stralen otrzymuje lub otrzymywał dotacje od Shire, Janssen, and Purdue Pharma. She acts or has acted on advisory board, for Janssen, Purdue Pharma and Shire. She has served as a speaker and a consultant for Janssen, Purdue Pharma and Shire. Dr. van Stralen has received research funding from Janssen, Purdue Pharma, and Shire.</p>	<p>Cel badania: Ocena skuteczności guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo, jako terapii uzupełniającej zwykłe leczenie w poprawie funkcji wykonawczych u dzieci w wieku od 6 do 12 lat z rozpoznaniem ADHD.</p> <p>Typ badania: Jednoośrodkowe, podwójnie zaślepienie, badanie kontrolowane placebo typu crossover.</p> <p>Interwencja: GXR</p> <p>Komparator: placebo</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci pediatryczni w wieku od 6 do 12 lat; • pierwotna diagnoza dominującego, nieuważnego, nadpobudliwego/impulsywnego lub podtypu łączonego ADHD w oparciu o DSM; • wcześniejsze leczenie stabilną dawką leku stymulującego (metylofenidat lub amfetamina); • pacjenci wykazujący suboptymalne funkcje wykonawcze; • funkcje intelektualne odpowiednie do wieku; • zdolność do polykania całych tabletek; • wynik pomiaru ciśnienia krwi w zakresie 95. percentyla dla wieku, płci i wzrostu; • gotowość i zdolność pacjenta i rodzica/prawnie upoważnionego przedstawiciela (LAR) do przestrzegania protokołu badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • współwystępująca inna diagnoza psychiatryczna (z wyjątkiem ODD); • inna istotna klinicznie choroba; • znana historia występowania lub obecność: strukturalnych nieprawidłowości serca, choroby sercowo-naczyniowej lub naczyniowo-mózgowej, poważnych zaburzeń rytmu serca, omdleń, tachykardii, zaburzeń przewodzenia w sercu oraz zdarzenia sercowe związane z wysiłkiem 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BRIEF-P – 90 punktowy kwestionariusz zaprojektowany do pomiaru rzeczywistej funkcji wykonawczych wypełniany przez rodziców. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADHD-RS-IV; • CGI-S; • CGI-I; • ADHD-RS-IV w oparciu o kryteria diagnostyczne DSM-IV-TR (18 punktowe narzędzie mierzące objawowość ADHD); • bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		fizycznym, w tym omdlenia, stan przedomdleniowe lub klinicznie istotna bradykardia. Liczba pacjentów: Z 50 pacjentów włączonych do badania, 39 chorych ukończyło badanie: <ul style="list-style-type: none"> • 19 pacjentów w sekwencji GXR-PLB • 20 pacjentów w sekwencji PLB-GXR 	
Skuteczność praktyczna			
Pang 2021 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak sponsora.</i>	<u>Typ badania:</u> retrospektywne, przeprowadzone w celu analizy zdarzeń niepożądanych (AE, ang. adverse event) leków niestymulujących stosowanych w USA u pacjentów z ADHD, na podstawie bazy danych FAERS Analizowano dane z okresu: 01.01.2003 – 30.06.2020 Baza danych zawierała wtedy > 20 mln. rekordów. Wyszukiwano informacji na temat 3 interwencji: atomoksetyny, klonidyny i guanfacyny	Pacjenci z ADHD.	Przedstawiono informacje o 20 najczęściej raportowanych AE dla poszczególnych interwencji. Nieskuteczność terapii została uznana za jedno z AE. Dodatkowo przedstawiono informacje dotyczące AE omówionych w ChPL poszczególnych terapii
Van Stralen 2021 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Takeda Canada, Inc.</i>	Retrospektywny przegląd rejestrów z 10 kanadyjskich ośrodków. Ocena efektów zastosowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR), u dzieci i młodzieży z ADHD. Analizowano zarówno GXR w monoterapii jak i w ramach leczenia skojarzonego. Analizę rejestrów rozpoczęto 5.10.2016, zakończono 16.01.2017.	<u>Kryteria włączenia:</u> Dzieci (6-12 lat) i młodzież (13-17 lat) z zdiagnozowanym ADHD. W publikacji uwzględniono pacjentów, dla których były dostępne dane dla stosowania GXR \geq 6 miesięcy (z okresem follow up po zaprzestaniu terapii dla \geq 1 miesiąca – jeżeli dane były dostępne). Włączono pacjentów wcześniej leczonych i nieleczonych farmakologicznie na ADHD. W przypadku wcześniej leczonych pacjentów analizowano również dane za okres 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii za pomocą GXR. Odcięcie analizy danych nastąpiło po \leq 12 miesiącach terapii GXP. <u>Charakterystyka populacji</u> Do analizy włączono dane 330 pacjentów (w tym 242 dzieci i 88 nastolatków), z czego w ciągu 12 przed rozpoczęciem terapii GXR, 92% stosowało inne leczenie farmakologiczne ADHD, a 42% stosowało leczenie niefarmakologiczne ADHD. Współwystępujące choroby psychiczne raportowano u 215/330 (65,2%) pacjentów. W trakcie stosowania GXR, 270 pacjentów (81,8%) stosowało inne leczenie farmakologiczne na ADHD lub inne choroby psychiczne.	W badaniu analizowano następujące dane: <ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa terapii (z użyciem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), v.20); - w momencie diagnozy ADHD: data, status socjodemograficzny, historia medyczna, choroby współwystępujące. - w momencie rozpoczęcia terapii GXR: przyczyna rozpoczęcia terapii tym lekiem, wcześniejsze niefarmakologiczne i farmakologiczne formy leczenia ADHD oraz chorób współistniejących. - terapia GXR: dawkowanie leku oraz inne przyjmowane leki na ADHD i inne choroby psychiczne, przyczyna przerwania terapii, dalsze leczenie ADHD W publikacji uwzględniono (jeżeli były dostępne) wyniki następujących pomiarów/skal: <ul style="list-style-type: none"> - General Physician Symptom Assessment. - General Physician Functional Assessment. - Swanson, Nolan, and Pelham-IV (SNAP-IV-26). - National Institute for Children's Health Quality (NICHQ)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			- Vanderbilt Assessment Scale and Follow-up-Parent Information - Conners 3-Parents (Conners 3-P) - The Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report (WFIRSP) Pacjenci byli przypisywani do stanu: poprawa/ brak zmian/ pogorszenie, na podstawie uzyskania takich samych wyników (poprawy/ braku zmian/ pogorszenia) w trakcie 2 kolejnych wizyt kontrolnych.

ADHD-RS-IV – Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale IV; CGI-S - Clinical Global Impressions-Severity of Illness, CPRS-R - Conners Parent Rating Scale —Revised; DSM - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; HKD – hyperkinetic disorder; ICD - International Classification of Diseases and Related Health Problems; FAERS - Federal Drug Administration Adverse Event Reporting System) GXR - guanfacine extended release; ODD - Oppositional Defiant Disorder TEAE - treatment-emergent adverse events

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Badania wtórne

Baker 2021

Wyniki:

W największej liczbie badań (n=16) łączono lek pobudzający z agonista alfa-2 (klonidyna lub **guanfacyna**), stwierdzając ich większą skuteczność niż w przypadku stosowania samego alfa-agonisty.

Wnioski autorów publikacji:

Najlepszym przebadanym połączeniem jest lek pobudzający z agonista alfa-2 . Dodanie alfa-agonisty do leku pobudzającego wydaje się skuteczne w przypadku objawów ADHD.

Pan 2021

Wyniki:

- 1) Czy częstość występowania bólu głowy różni się między dziećmi i młodzieżą z ADHD i bez ADHD?

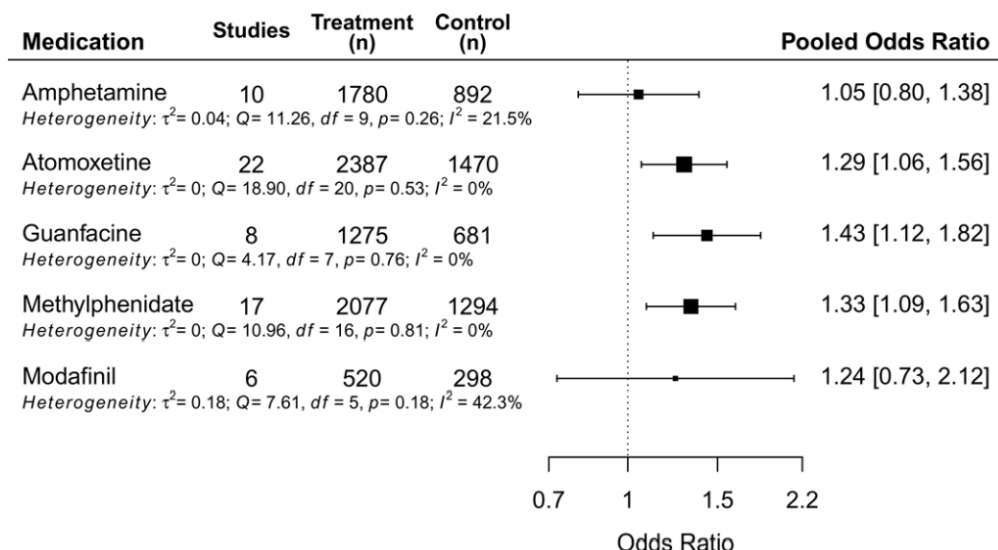
Na podstawie badań, w których uwzględniono następujące czynniki rokownicze: płeć, wiek, rasa oraz inne czynniki socjoekonomiczne (n=4), wykazano IS dodatni wpływ ADHD na występowanie bólów głowy ogólnie: OR = 1,98 (95%CI: 1,60; 2,45).

Łączny współczynnik występowania bólów głowy w okresie od 1 roku do całego życia, u pacjentów pediatrycznych z ADHD, określony na podstawie wyników 11 badań, wynosił: 26,6% (95%CI: 14,2; 41,3). Wykazano wysoki poziom heterogeniczności poszczególnych badań.

- 2) Czy stosowanie popularnych leków na ADHD wiąże się z bólami głowy u dzieci i młodzieży?

Częstość występowania bólu głowy dla poszczególnych terapii wynosiła, w grupach otrzymujących aktywne leczenie: od 14,8% (amfetamina) do 23,0% (**guanfacyna**), natomiast w grupach kontrolnych od 12,2% (metylofenidat) do 17,3% (**guanfacyna**).

W żadnym z ośmiu badań uwzględnionych w metaanalizie, dotyczących **guanfacyny**, nie odnotowano IS różnicy w ryzyku wystąpienia bólu głowy pomiędzy grupami otrzymującymi leczenie i placebo. Jednak łączny wynik metaanalizy wskazywały, że prawdopodobieństwo wystąpienia bólu głowy w grupie leczonej było 1,43 razy większe niż w grupie placebo [łączne OR (95% CI): 1,43 (1,12 - 1,82)] – różnica IS.



Rysunek 1. Forest plot ryzyka wystąpienia bólu głowy w okresach leczenia w porównaniu z placebo jako punkt odniesienia

Solmi 2020

Wyniki:

Wszystkie siedem leków przeciw ADHD miało dane o zdarzeniach niepożądanych omówione w literaturze. Dostępna literatura obejmowała 7,7-32,1% (średnia 19,0%, mediana 17,9%) ocenianych zdarzeń niepożądanych. Wśród leków przeciw ADHD z co najmniej 20% ocenianymi zdarzeniami nieporządnymi, metylofenidat miał najlepszy stosunek bezpieczeństwa do objętego zakresu (5/25 zdarzeń niepożądanych objętych istotnie gorszych), podczas gdy **gaufacyna** i atomoksetyna miały najgorszy stosunek bezpieczeństwa do zakresu (odpowiednio 4/16 i 5/20). Pięć leków anty-ADHD było związanych z istotnie gorszą anoreksją (atomoksetyna, d-amfetamina, lisdexamfetamina, metylofenidat, modafinil), cztery z bezsennością (d-amfetamina, lisdexamfetamina, metylofenidat, modafinil), trzy z utratą wagi (atomoksetyna, metylofenidat, modafinil), dwa z bólem brzucha (metylofenidat, **guanfacyna**), dwa z przerwaniem leczenia z powodu działania niepożądanego (lisdeksamfetamina, **guanfacyna**), dwa z nadciśnieniem tętniczym (atomoksetyna, lisdeksamfetamina) oraz dwa z uspokojeniem (klonidyna, guanfacyna) i jedno z wydłużeniem odstępu QT (**guanfacyna**).

Wnioski autorów publikacji:

Podsumowując, wyniki tego przeglądu mają szereg implikacji klinicznych, które mogą ukierunkować stosowanie leków psychotropowych u dzieci i młodzieży. Potencjalnie najmniej preferowanymi środkami w oparciu o bezpieczeństwo są prawdopodobnie wenlafaksyna wśród leków przeciwdepresyjnych, olanzapina wśród leków przeciwpsychotycznych, atomoksetyna i guanfacyna wśród leków przeciw nadpobudliwości psychoruchowej oraz walproinian wśród leków stabilizujących nastrój.

Newcorn 2020

Wyniki:

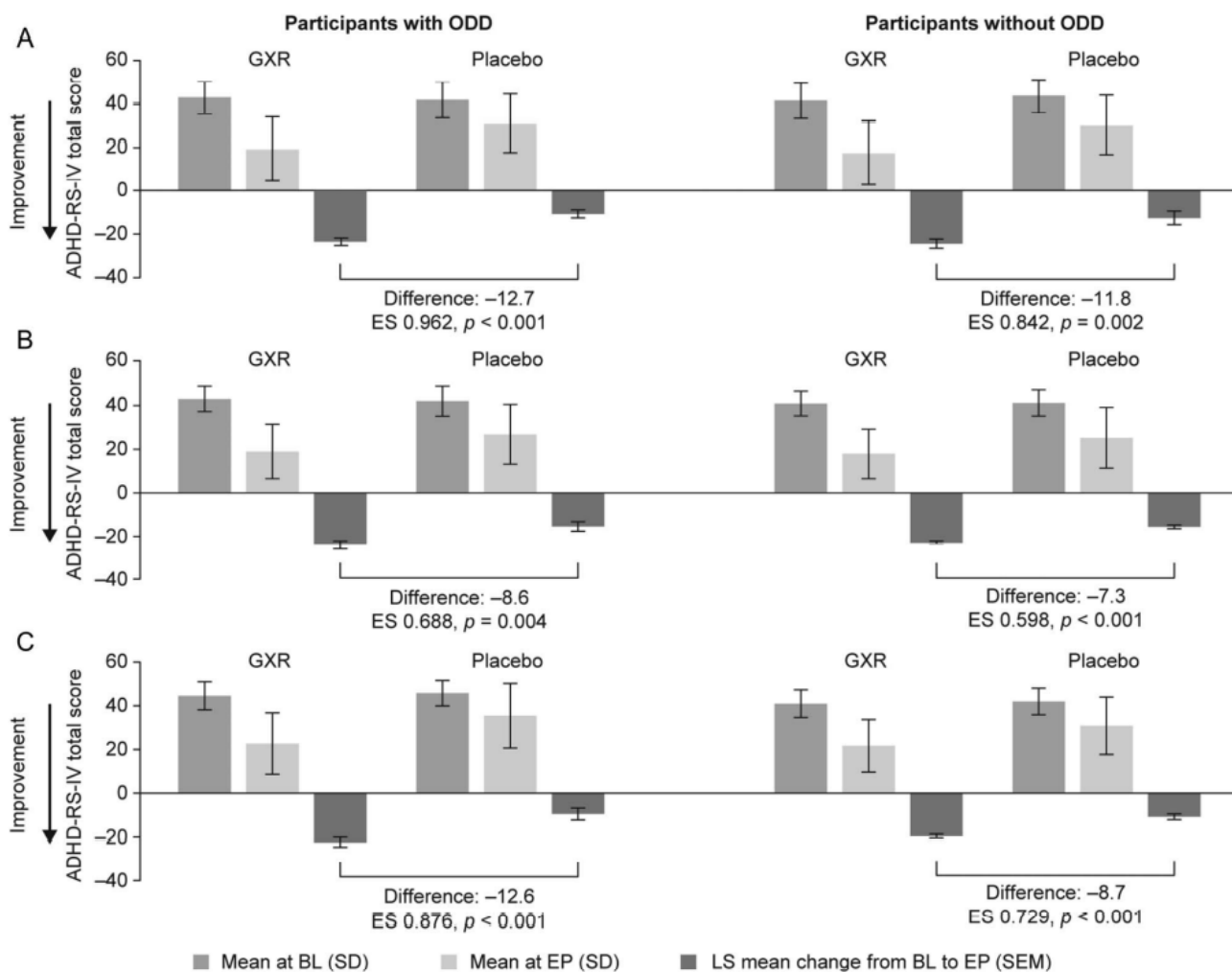
GXR był powiązany z istotną poprawą w zakresie podstawowych objawów ADHD w punkcie końcowym u uczestników z ODD i bez ODD ($p < 0,01$ we wszystkich badaniach).

Zmiany średnich najmniejszych kwadratów skorygowanych o placebo (ang. placebo-adjusted least-squares mean) od poziomu wyjściowego do punktu końcowego w skali ADHD-RS-IV, u uczestników z i bez ODD, wynosiły odpowiednio:

- w połączonych danych z badań SPD503-312 i SPD503-316:
 - z ODD - LS mean = -8,6 (95%CI: -14,8; -2,8);
 - bez ODD - LS mean = -7,3 (95%CI: -9,5; -5,0);
- w badaniu SPD503-314:
 - z ODD - LS mean = -12,6 (95%CI: -19,6; -5,7);
 - bez ODD - LS mean = -8,7 (95%CI: -11,8; -5,5)

- w badaniu SPD503-307:
 - z ODD - LS mean = -12,7 (95%CI: -17,3; 28,1);
 - bez ODD - LS mean = -11,8 (95%CI: -19,3; -4,4).

Odpowiednie wielkości efektu wynosiły 0,688 i 0,598 w SPD503-312 i SPD503-316; 0,876 i 0,729 w SPD503-314 oraz 0,962 i 0,842 w SPD503-307.



Rysunek 2. Średnia zmiana LS w punktacji łącznej ADHD-RS-IV u uczestników z lub bez aktualnej diagnozy współistniejącego ODD otrzymujących GXR lub placebo w (A) badaniu SPD503-307, (B) badaniach SPD503-312/SPD503-316 i (C) badaniu SPD503-314 (pełny zestaw analiz). Średnią zmianę LS, ES i wartości p określono na podstawie sumy kwadratów typu III sumy kwadratów z modelu analizy kowariancji dla zmiany od linii podstawowej. ADHD - attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-RS-IV - ADHD Rating Scale IV; BL - baseline; EP - endpoint; ES - effect size; GXR - guanfacine extended release; LS - least-square; ODD - oppositional defiant disorder.

We wszystkich badaniach leczenie GXR wiązało się z IS poprawą wyników w skali ADHD-RS-IV u pacjentów z ADHD, niezależnie od występowania ODD.

Wnioski autorów publikacji:

Przedstawione tu wyniki badań wspierają GXR jako potencjalnie użyteczną interwencję dla dzieci i młodzieży z ADHD i współwystępującym ODD. Przyszłe badania mające na celu wyodrębnienie związku między ODD, ADHD i odpowiedzią na leczenie mogą pomóc lekarzom w zapewnieniu optymalnego leczenia dla dzieci i nastolatków z tymi często współwystępującymi cechami.

Cortese 2018

Wyniki:

W przypadku podstawowych objawów ADHD ocenianych przez klinicystów u dzieci i młodzieży najbliższej 12 tygodnia, wszystkie uwzględnione leki były lepsze od placebo [SMD -0,67 (95%CI: -0,85; -0,50) dla **guanfacyny**]. Natomiast w przypadku dostępnych porównań opartych na ocenach nauczycieli, jedynie

metylofenidat [SMD -0,63 (95%ci: -1,62; 0,35)] i modafinil [SMD -0,76 (95%CI: -1,15; -0,37)] były skuteczniejsze niż placebo [SMD -0,67 (95%CI: -0,85; -0,50) dla **guanfacyny**]. U dzieci i młodzieży, amfetaminy były lepsze od **guanfacyny** [SMD -0,35 (95%CI: -0,59 ; -0,10)], jednak były to dowody słabej jakości. W odniesieniu do tolerancji guanfacyna była gorsza od placebo u dzieci i młodzieży [OR = 2,64 (95%CI: 1,20; 5,81)]. Nie znaleziono wystarczających danych dla punktów czasowych 26 tygodni i 52 tygodni.

Wnioski autorów publikacji:

Biorąc pod uwagę zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo, dowody pochodzące z tej metaanalizy przemawiają za stosowaniem metylofenidatu u dzieci i młodzieży jako preferowanego leku pierwszego wyboru w krótkotrwałym leczeniu ADHD. Guanfacyna pod względem tolerancji jest gorsza od placebo w populacji dzieci i młodzieży.

Badania pierwotne

Huss 2018

Wyniki:

Skuteczność

Objawy ADHD początkowo zmniejszyły się i w punkcie końcowym badania pozostały istotnie niższe niż w punkcie wyjściowym. W ocenie końcowej średnia zmiana całkowitej liczby punktów w skali ADHD-RS-IV w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła - 19,8 (błąd standardowy średniej, 0,84; nominalne $p < 0,0001$).

Bezpieczeństwo

Ogółem u 177 uczestników (82,7%) wystąpiły TEAE. TEAE zgłaszane u co najmniej 10% uczestników obejmowały senność (36,0%), ból głowy (28,5%), zmęczenie (20,1%) i zapalenie jamy nosowo-gardłowej (11,7%). Poważne TEAE wystąpiły u 4,7% uczestników, a TEAE prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 3,3% uczestników. Nie odnotowano zgonów. Średnie wartości z-scores dla BMI były stabilne przez cały czas trwania badania. Częstość występowania sedatywnych TEAE (senność, sedacja i nadmierna senność) osiągnęła szczyt w 3. tygodniu badania, a następnie zmniejszyła się.

Wnioski autorów publikacji:

GXR był dobrze tolerowany, a ponad 60% uczestników ukończyło 2-letnie badanie.

Van Stralen 2018

Wyniki:

Skuteczność

Tabela 4. Pierwszorzędowe i drugorzędowe miary wyników

Wskaźniki skuteczności	Średnia wyjściowa (SE)	Średnia na koniec leczenia (SE)	Średnia wyjściowa (SE)	Średnia na koniec leczenia (SE)	Średnia LS z modelu NOVA	Wartość p
	GXR		PLC			
BRIEF-P GEC	71,2 (1,20)	64,3 (1,64)	72,8 (1,25)	67,4 (1,63)	-3,0	0,0392
ADHD-RS	34,1 (1,27)	22,9 (1,29)	35,3 (1,25)	30,1 (1,83)	-6,9	<0,0001
CGI-S	4,7 (0,09)	3,3 (0,20)	4,8 (0,08)	4,2 (0,16)	-0,9	0,0007
CGI-I	-	2,6	-	3,3	-0,7	0,0030

Wynik BRIEF-P GEC był istotnie różny pomiędzy ramieniem GXR, a ramieniem PLC (średnia LS= -3,0; [95%CI: -5,9; -0,2]; $p = 0,0392$, populacja ITT). Istotna różnica pomiędzy ramieniem GXR, a ramieniem PLC została zaobserwowana dla tych punktów końcowych: wynik całkowity ADHD-RS-IV (średnia LS = -6,9 [95%CI: -9,8; -4,0]; $p < 0,0001$), CGI-S (średnia LS = -0,9; [95%CI: -1,4; -0,4]; $p = 0,0007$) i CGI-I (średnie LS = -0,7 [95%CI: -1,2; -0,3]; wartość $p = 0,0030$; populacja ITT). Uzyskane wyniki wskazują na poprawę stanu pacjentów z ADHD.

Bezpieczeństwo

Tabela 5. TEAE (ang. Treatment-Emergent Adverse Events) zaobserwowane u >10% pacjentów w grupie GXR

Zdarzenie	GXR (n = 47)	PLC (n = 48)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	41 (87%)	5 (11%)
Ból głowy	23 (49%)	16 (33%)

Ból brzucha	14 (30%)	5 (10%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	12 (26%)	18 (38%)
Zmęczenie	11 (23%)	1 (2%)
Zapalenie żołądka i jelit	6 (13%)	5 (10%)
Niestabilność	6 (13%)	1(2%)
Senność	5 (11%)	2 (4%)
Bezsenna	5 (11%)	9 (19%)
Wymioty	5 (11%)	8 (17%)

41 pacjentów (87%) zgłosiło występowanie TEAE podczas przyjmowania GXR, a 41 pacjentów (85%) zgłosiło TEAE podczas przyjmowania PLC. Większość TEAE uznano za łagodne, a tylko u 6% pacjentów w obu ramionach wystąpiły umiarkowane TEAE. Do umiarkowanych TEAE należały zaburzenia snu (2% vs. 2%), zmęczenie (2% vs. 0%), senność (2% vs. 0%), obniżony nastrój (2% vs. 0%), wymioty (0% vs. 2%) i zapalenie żołądka i jelit (0% vs. 2%), odpowiednio w ramieniu GXR i PLC. W trakcie prowadzenia tego badania nie zgłoszono żadnych ciężkich TEAE oraz nie stwierdzono zgonów. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu TEAE w ramieniu GXR, podczas gdy 8% pacjentów (4/48) w ramieniu PLC przerwało leczenie z powodu TEAE.

Wnioski autorów publikacji:

Zastosowanie GXR jako terapii uzupełniającej do terapii stymulantami znacząco poprawia funkcje wykonawcze u dzieci z ADHD.

Badania skuteczności praktycznej

Pang 2021

Bezpieczeństwo

Dla guanfacyny raportowano łącznie 1388 AE, dla atomoksetyny raportowano łącznie 13 366 AE, dla klonidyny raportowano łącznie 431 AE. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. 20 najczęściej raportowanych AE

Guanfacyna		Atomoksetyna		Klonidyna	
AE	N (%)	AE	N (%)	AE	N (%)
Nieskuteczność terapii	173 (12,46)	Nieskuteczność terapii	1325 (9,91)	Nieskuteczność terapii	61 (14,15)
Senność	141 (10,16)	Zmęczenie	1194 (8,93)	Agresja	57 (13,23)
Agresja	128 (9,22)	Senność	1176 (8,80)	Senność	34 (7,89)
Bezsenna	72 (5,19)	Nudności	1059 (7,92)	Niepokój	32 (7,42)
Zmęczenie	72 (5,19)	Czucie się nienormalnie	875 (6,55)	Ginekomastia	28 (6,50)
Zawroty głowy	69 (4,97)	Spadek apetytu	834 (6,24)	Bezsenna	27 (6,26)
Bóle głowy	68 (4,90)	Nieprawidłowe zachowanie	822 (6,15)	Nadpobudliwość psychoruchowa	26 (6,03)
Drażliwość	66 (4,76)	Przedawkowanie	773 (5,78)	Nieprawidłowe zachowanie	23 (5,34)
Omdlenia	65 (4,68)	Bezsenna	768 (5,75)	Pogorszenie stanu	23 (5,34)
Nieprawidłowe zachowanie	64 (4,61)	Bóle głowy	765 (5,72)	Ból głowy	21 (4,87)
Wydłużenie QT	62 (4,47)	Agresja	731 (5,47)	Nieprawidłowa odpowiedź na leczenie	21 (4,87)
Próby samobójcze	62 (4,47)	Wymioty	706 (5,28)	Drażliwość	17 (3,94)
Bradykardia	62 (4,47)	Zawroty głowy	684 (5,12)	Zmęczenie	17 (3,94)
Zaburzenia uwagi	56 (4,03)	Zaburzenia uwagi	668 (5,00)	Przedawkowanie	17 (3,94)
Nadciśnienie	56 (4,03)	Próby samobójcze	636 (4,76)	Wystąpienie interakcji między lekami	16 (3,71)

Nadpobudliwość psychoruchowa	53 (3,82)	Niepokój	581 (4,35)	Próby samobójcze	15 (3,48)
Niepokój	49 (3,53)	Drażliwość	532 (3,98)	Niepokój	14 (3,25)
Złość	44 (3,17)	Spadek wagi	493 (3,69)	Wzrost masy ciała	14 (3,25)
Drgawki	42 (3,03)	Ból brzucha w górnej części	475 (3,55)	Letarg	14 (3,25)
Spadek apetytu	40 (2,88)	Nadpobudliwość psychoruchowa	464 (3,47)	Nadciśnienie	13 (3,02)

W przypadku guanfacyny stosowanej w ADHD liczba przypadków AE zgłoszonych dla zaburzeń serca wyniosła 157 (11,31%). Stratyfikowane według wieku:

- 3–11 lat było 61 zachorowań (4,39%);
- 12–17 lat było 28 zachorowań (2,02%);
- 18–64 lat było 63 zachorowania (4,54%).

Nieprawidłowe ciśnienie tętnicze zgłoszono łącznie 82 razy (5,91%). Stratyfikowane według wieku:

- 3–11 lat było 37 przypadków (2,66%);
- 12–17 lat było 16 przypadków (1,15%);
- 18–64 lat było 27 przypadków (1,95%).

Nadciśnienie z odstawienia zgłaszano łącznie 2 razy (0,14%) i wystąpiło w grupie wiekowej 12–17 lat.

Van Stralen 2021

Charakterystyka pacjentów

Najczęściej raportowane u pacjentów z ADHD współwystępujące choroby psychiczne (u $\geq 5\%$ chorych):

- zaburzenie opozycyjno-buntownicze, n = 92 (27,9%);
- trudności w uczeniu się, n = 70 (21,2%);
- zaburzenia lękowe, n = 53 (16,1%);
- zaburzenia ze spektrum autyzmu, n = 35 (10,6%);
- tiki nerwowe, n = 18 (5,5%).

Najczęściej stosowane w trakcie terapii GXR, przez pacjentów z ADHD, inne leki (u $\geq 5\%$ chorych):

- metylofenidat, n = 123 (37,3%);
- isdeksamfetamina, n = 121 (36,7%);
- melatonina, n = 26 (7,9%);
- sympatykomimetyki działające ośrodkowo, n = 24 (7,3%);
- apripazol, n = 25 (7,6%);
- risperidon, n = 18 (5,5%).

Najczęstszymi powodami rozpoczęcia terapii za pomocą GXR były:

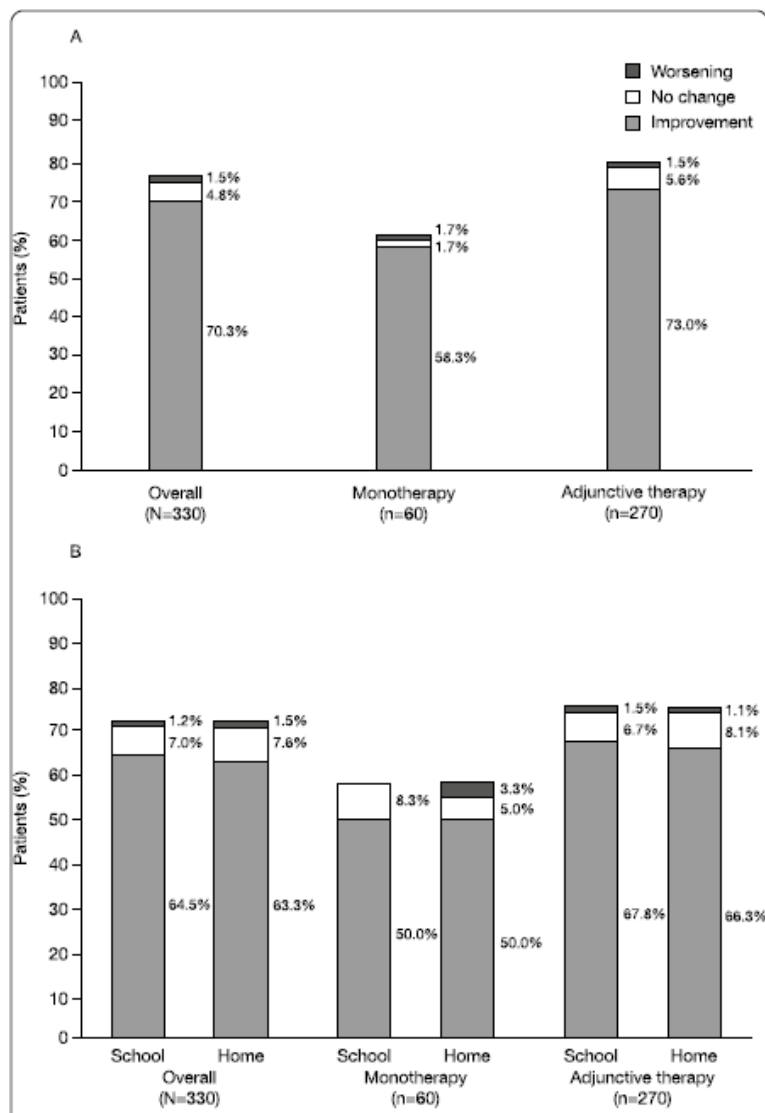
- nieoptymalna kontrola objawów ADHD;
- chęć poprawy odpowiedzi na stymulanty;
- chęć wydłużenia czasu działania stymulantów;
- chęć uniknięcia zwiększania dawek stosowanych stymulantów.

Mediana dawki początkowej GXR wynosiła 1 mg/dzień. W trakcie leczenia, zmiana dawki GXP nastąpiła u 325 (98,5%) pacjentów, u 307/325 (94,5%) zwiększono dawkę GXP i u 18/325 (5,5%) zmniejszono dawkę GXP. Średnia dawka GXR wynosiła 2,4 mg/dzień (SD = 0,5 mg/dzień). Średnia długość terapii GPX wynosiła 7,9 (SD = 3,6) miesiąca. Po medianie czasu wynoszącej 8,4 miesiąca (zakres 0,2-12 miesięcy), 80% pacjentów

kontynuowało terapię GXR, natomiast 20% ją przerwało. Najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były kwestie bezpieczeństwa/tolerancji terapii.

Skuteczność terapii GXR

Poprawa parametrów klinicznych, oceniona na podstawie uwzględnionych w badaniu skal, wystąpiła u > 70% pacjentów, w tym u 58,3% chorych stosujących GXR w monoterapii oraz u 73,0% chorych stosujących terapię skojarzoną z GXR. Poprawa funkcjonowania w szkole wystąpiła u 64,5% pacjentów (monoterapia 50%, terapia skojarzona 67,8%). Poprawa funkcjonowania w domu wystąpiła u 63,3% pacjentów (monoterapia 50%, terapia skojarzona 66,3%). Szczegółowe wartości przedstawiono na poniższym wykresie.



Wykres 1. Skuteczność kliniczna GXR w leczeniu objawów ADHD (A), oraz wpływ na funkcjonowanie w środowisku szkolnym oraz domowym (B).

Profil bezpieczeństwa GXR

W publikacji raportowano wystąpienie łącznie 349 zdarzeń niepożądanych powiązanych z terapią (ang. Treatment-Emergent Adverse Events, TEAEs). Wystąpiły one u 147 z 330 pacjentów (44,5%). Większość z raportowanych TEAEs była nie-ciężka (341/349, 97,7%), o umiarkowanym nasileniu (314/349, 90,0%) i były one powiązane ze stosowaniem GXR (263/349, 74,5%). W przypadku 185/349 (53%) TEAEs, nie było konieczności podejmowania żadnych działań. Najczęściej raportowane TEAEs (występujące u $\geq 5\%$ chorych) obejmowały:

- senność (59/330, 17,9%);
- bóle głowy (34/330, 10,3%);
- bezsenność (26/330, 7,9%);

- stan przed-omdleniowy (22/330, 6,7%);
- spadek apetytu (18/330, 5,5%).

W publikacji raportowano wystąpienie 8 poważnych TEAEs u 7 pacjentów, z czego: 6 miało umiarkowane nasilenie, 7 zostało powiązanych z GXR i w przypadku 7 udało się je wyleczyć. Do przerwania leczenia GXR z powodu poważnych TEAEs doszło u 3 pacjentów, 1 poważne TEAEs doprowadziło do chwilowej przerwy w terapii GXR i 1 poważne TEAEs doprowadziło do zmiany dawkowania GXR. Szczegółowe informacje o bezpieczeństwie terapii GXR przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Profil bezpieczeństwa GXR na podstawie TEAEs.

Parametr	Pacjenci (N=330)		
	liczba zdarzeń	liczba pacjentów	% pacjentów
TEAEs ogólnie	349	147	44,5
ciężkość TEAEs			
nie ciężkie TEAEs	341	145	43,9
ciężkie TEAEs	8	7	2,1
nasilenie TEAEs			
łagodne TEAEs	314	132	40,0
umiarkowane TEAEs	29	23	7
poważne TEAEs	6	5	1,5
TEAEs związane/niezwiązane z GXR			
TEAEs powiązane z GXR	263	126	38,2
TEAEs niepowiązane z GXR	86	55	16,7
działania w związku z TEAEs			
brak konieczności działań w związku z TEAEs	185	92	27,9
redukcja dawki GXR	60	37	11,2
wzrost dawki GXR	50	33	10,0
chwilowa przerwa w terapii GXR	6	4	1,2
przerwanie terapii GXR	48	32	9,7
status po wystąpieniu TEAEs			
wyleczony	299	133	40,3
wyleczony z nawrotem	0	0	0
w trakcie leczenia	19	16	4,8
nie wyleczony	22	18	5,5
śmierć	0	0	0
nieznany	9	9	2,7

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: senność (40,6%), ból głowy (27,4%), zmęczenie (18,1%), ból w nadbrzuszu (12,0%) i sedacja (10,2%). Do często zgłaszanych najcięższych działań niepożądanych należą: niedociśnienie tętnicze (3,2%), zwiększenie masy ciała (2,9%), bradykardia (1,5%) oraz omdlenia (0,7%). Działania niepożądane senność i sedacja występowały głównie na początku leczenia i zazwyczaj mogą utrzymywać się przez 2-3 tygodnie, a w niektórych przypadkach dłużej.

3.5. Podsumowanie

Podsumowanie wyników z poprzedniego opracowania

Wyniki przedstawione w poprzednim opracowaniu Agencji wskazywał na wyższą skuteczność guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną oraz brak istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami snu, zdarzeniami związanymi z zachowaniem i jakimikolwiek zdarzeniami

niepożądanymi (Padilha 2018). Natomiast w drugim odnalezionym przeglądzie (Luan 2017) nie wykazano istotnie statystycznych różnic w zakresie skuteczności oraz istotną statystycznie różnicę w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz nudności dla porównania guanfacyny z atomoksetyną. Wynik oznacza przewagę na korzyść atomoksetyny.

Podsumowanie nowych dowodów

Do niniejszego opracowania włączono 5 badań wtórnych (*Baker 2021, Pan 2021, Solmi 2020, Newcorn 2020, Cortese 2018*), 2 badania pierwotne (*Huss 2018, van Stralen 2018*) oraz 2 badania skuteczności praktycznej (*Pang 2021, van Stralen 2021*).

Baker 2021

Przeгляд systematyczny, w którym oceniano skuteczności kombinacji leków u młodzieży z ADHD. Do przeglądu włączono łącznie 39 badań. W największej liczbie badań (n=16) łączono lek pobudzający z agonista alfa-2 (klonidyna lub **guanfacyna**), stwierdzając większą skuteczność niż w przypadku stosowania samego agonista alfa-2. Dodanie agonista alfa-2 do leku pobudzającego wydaje się skuteczne w leczeniu objawów ADHD.

Pan 2021

Przeгляд systematyczny z metaanalizą, do którego włączali badania RCT, oceniający wpływ leków stosowanych w ADHD na ból głowy. Do analizy włączono łącznie 58 badań, z czego 8 badań dotyczyło guanfacyny. W żadnym z tych badań nie odnotowano różnicy w ryzyku wystąpienia bólu głowy pomiędzy grupami otrzymującymi leczenie i placebo. Jednak łączne szacunki wskazywały, że prawdopodobieństwo wystąpienia bólu głowy w grupie leczonej było 1,43 razy większe niż w grupie placebo [łączne OR (95% CI): 1,43 (1,12 - 1,82)].

Solmi 2020

Przeгляд systematyczny, do którego włączano metaanalizy sieciowe, metaanalizy, RCT i badania kohortowe. W badaniu analizowano leki na ADHD w tym guanfacynę oraz stosunek ich bezpieczeństwa do zdarzeń niepożądanych wybranych na podstawie literatury. Guanfacyna miała najgorszy stosunek bezpieczeństwa do zakresu zdarzeń (4/16). Do wymienianych zdarzeń niepożądanych zaliczano ból brzucha, wydłużenie odstępu QT oraz przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Guanfacyna została wskazana jako potencjalnie jeden z najmniej preferowanych środków w oparciu o bezpieczeństwo wśród leków przeciwpsychotycznych.

Newcorn 2020

Badanie polegało na analizie danych z czterech podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badań, w celu oceny skuteczności guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu (GXR) na objawy ADHD. GXR był powiązany z istotną poprawą w zakresie podstawowych objawów ADHD w punkcie końcowym u uczestników z ODD i bez ODD ($p < 0,01$ we wszystkich badaniach). GXR można uznać potencjalnie użyteczną interwencją dla dzieci i młodzieży z ADHD i współwystępującym ODD.

Cortese 2018

Przeгляд systematyczny z metaanalizą, w którym porównywano skuteczność i tolerancję doustnych leków na ADHD u dzieci, młodzieży i dorosłych. W przypadku podstawowych objawów ADHD ocenianych przez klinicystów u dzieci i młodzieży najbliższej 12 tygodnia, wszystkie uwzględnione leki były lepsze od placebo [SMD 95% CI – 0,67 (–0,85 do –0,50) dla guanfacyny]. W odniesieniu do tolerancji guanfacyna była gorsza od placebo tylko u dzieci i młodzieży [OR 95% CI 2,64 (1,20 do 5,81)]. Wyniki sugerują, że guanfacyna mimo lepszej skuteczności od placebo, jest gorsza pod względem tolerancji u dzieci i młodzieży.

Huss 2018

Celem badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży z ADHD. GXR był dobrze tolerowany, a ponad 60% uczestników ukończyło 2-letnie badanie.

Van Stralen 2018

Celem badania była ocena skuteczności guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR) w porównaniu z placebo jako terapii uzupełniającej zwykle leczenie w poprawie funkcji wykonawczych u dzieci w wieku od 6 do 12 lat z rozpoznaniem ADHD. Wynik BRIEF-P GEC był istotnie różny pomiędzy ramieniem GXR, a ramieniem PLC (średnia LS = -3,0; 95% CI [-5,9; -0,2]; $p = 0.0392$, populacja ITT). Istotna różnica pomiędzy ramieniem GXR, a ramieniem PLC została zaobserwowana dla tych punktów końcowych: wynik całkowity ADHD-RS-IV (średnia LS = -6,9; 95% CI [-9,8; -4,0]; $p < .0001$), CGI-S (średnia LS = -0,9; 95% CI [-1,4; -0,4]; $p = .0007$) i CGI-I (średnia LS = -0,7, 95% CI [-1,2; -0,3]; wartość $p = .0030$; populacja ITT). Zastosowanie GXR jako terapii uzupełniającej do terapii stymulantami znacząco poprawia funkcje wykonawcze u dzieci z ADHD.

Pang 2021

Pang 2021 to badanie retrospektywne, przeprowadzone w celu analizy zdarzeń niepożądanych leków niestymulujących stosowanych w USA u pacjentów z ADHD, na podstawie bazy danych FAERS. Dla guanfacyny raportowano łącznie 1388 AE. Liczba stwierdzonych AE zgłoszonych dla zaburzeń serca wyniosła 61 zachorowań w przedziale wiekowym pacjentów 3-11 lat (4,39% wszystkich stwierdzonych AE) oraz 28 zachorowań w przedziale 12-17 lat (2,02% wszystkich stwierdzonych AE). Nieprawidłowe ciśnienie tętnicze zgłoszono u 37 (2,66%) oraz u 16 (1,15%) pacjentów z odpowiednio przedziałów wiekowych 3-11 i 12-17 lat.

Van Stralen 2021

Badanie skuteczności praktycznej oceniające zastosowanie GXR u dzieci młodzieży z ADHD. Poprawa parametrów klinicznych, oceniona na podstawie uwzględnionych w badaniu skal, wystąpiła u > 70% pacjentów, w tym u 58,3% chorych stosujących GXR w monoterapii oraz u 73,0% chorych stosujących terapię skojarzoną z GXR. Poprawa funkcjonowania w szkole wystąpiła u 64,5% pacjentów (monoterapia 50%, terapia skojarzona 67,8%). Poprawa funkcjonowania w domu wystąpiła u 63,3% pacjentów (monoterapia 50%, terapia skojarzona 66,3%). Łącznie raportowano 349 TEAEs, z czego 263 było powiązanych z GXR. Do przerwania leczenia GXR z powodu poważnych TEAEs doszło u 3 pacjentów, 1 poważne TEAEs doprowadziło do chwilowej przerwy w terapii GXR i 1 poważne TEAEs doprowadziło do zmiany dawkowania GXR.

4. Opinie ekspertów klinicznych

W związku z brakiem zmian w ocenianym wskazaniu nie wystąpiono o opinie ekspertów.

5. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 03 listopada 2021 r. znak PLD.45340.2103.2021.2.SG Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu środka spożywczego: Intuniv, Guanfacinum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu á 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg; we wskazaniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: OT.4311.17.2018.

Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr: 46/2018 z dnia 7 maja 2018 (nr BIP 51/2018) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr: 45/2018 z dnia 16 maja 2018 (nr BIP 51/2018) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej guanfacyna (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) we wskazaniu: leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 rekomendacji: EAGG 2021, WF of ADHD 2021, CADDRA 2020, APP 2019, CPS 2018. W wszystkich dokumentach odniesiono się do stosowania guanfacyny, natomiast w 4 z nich wskazano bezpośrednio na guanfacynę XR (ang. extended release; o przedłużonym uwalnianiu). Oceniany lek jest najczęściej wskazywany jako jedna z opcji leczenia 2 linii (po zastosowaniu stymulantów w ramach 1 linii). W większości wytycznych odniesiono się również do ryzyka związanego z nagłym zaprzestaniem terapii, co może prowadzić do groźnego dla zdrowia obniżenia ciśnienia krwi oraz tętna serca. Z tego powodu zalecane jest stopniowe odstawianie leczenia. Przedstawione rekomendacje są zgodne z zaleceniami z poprzedniego raportu Agencji (OT.4311.17.2018).

Wskazanie dowodów naukowych

Baker 2021

Przegląd systematyczny, w którym oceniano skuteczności kombinacji leków u młodzieży z ADHD. Do przeglądu włączono łącznie 39 badań. W największej liczbie badań (n=16) łączono lek pobudzający z alfa-agonistą (klonidyna lub **guanfacyna**), stwierdzając większą skuteczność niż w przypadku stosowania samego alfa-agonisty. Dodanie alfa-agonisty do leku pobudzającego wydaje się skuteczne w przypadku objawów ADHD.

Pan 2021

Przegląd systematyczny z metaanalizą, do którego włączali badania RCT, oceniający wpływ leków stosowanych w ADHD na ból głowy. Do analizy włączono łącznie 58 badań, z czego 8 badań dotyczyło guanfacyny. W żadnym z tych badań nie odnotowano różnicy w ryzyku wystąpienia bólu głowy pomiędzy grupami otrzymującymi leczenie i placebo. Jednak łączne szacunki wskazywały, że prawdopodobieństwo wystąpienia bólu głowy w grupie leczonej było 1,43 razy większe niż w grupie placebo [łączne OR (95% CI): 1,43 (1,12 - 1,82)].

Solmi 2020

Przegląd systematyczny, do którego włączano metaanalizy sieciowe, metaanalizy, RCT i badania kohortowe. W badaniu analizowano leki na ADHD w tym guanfacynę oraz stosunek ich bezpieczeństwa do zdarzeń niepożądanych wybranych na podstawie literatury. Guanfacyna miała najgorszy stosunek bezpieczeństwa do zakresu zdarzeń (4/16). Do wymienianych zdarzeń niepożądanych zaliczano ból brzucha, wydłużenie odstępu QT oraz przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Guanfacyna została wskazana jako potencjalnie jeden z najmniej preferowanych środków w oparciu o bezpieczeństwo wśród leków przeciwpsychotycznych

Newcorn 2020

Badanie polegało na analizie danych z czterech podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badań, w celu oceny skuteczności guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu (GXR) na objawy ADHD. GXR był powiązany z istotną poprawą w zakresie podstawowych objawów ADHD w punkcie końcowym u uczestników z ODD i bez ODD (p < 0,01 we wszystkich badaniach). GXR można uznać potencjalnie użyteczną interwencją dla dzieci i młodzieży z ADHD i współwystępującym ODD.

Cortese 2018

Przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym porównywano skuteczność i tolerancję doustnych leków na ADHD u dzieci, młodzieży i dorosłych. W przypadku podstawowych objawów ADHD ocenianych przez klinicystów

u dzieci i młodzieży najbliżej 12 tygodnia, wszystkie uwzględnione leki były lepsze od placebo [SMD 95% CI – 0,67 (–0,85 do –0,50) dla guanfacyny]. W odniesieniu do tolerancji guanfacyna była gorsza od placebo tylko u dzieci i młodzieży [OR 95% CI 2,64 (1,20 do 5,81)]. Wyniki sugerują, że guanfacyna mimo lepszej skuteczności od placebo, jest gorsza pod względem tolerancji u dzieci i młodzieży.

Huss 2018

Celem badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży z ADHD. GXR był dobrze tolerowany, a ponad 60% uczestników ukończyło 2-letnie badanie.

Van Stralen 2018

Celem badania była ocena skuteczności guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR) w porównaniu z placebo jako terapii uzupełniającej zwykłe leczenie w poprawie funkcji wykonawczych u dzieci w wieku od 6 do 12 lat z rozpoznaniem ADHD. Wynik BRIEF-P GEC był istotnie różny pomiędzy ramieniem GXR, a ramieniem PLC (średnia LS= -3,0; 95% CI [-5,9; -0,2]; p = 0.0392, populacja ITT). Istotna różnica pomiędzy ramieniem GXR, a ramieniem PLC została zaobserwowana dla tych punktów końcowych: wynik całkowity ADHD-RS-IV (średnia LS = -6,9; 95% CI [-9,8; -4,0]; p < .0001), CGI-S (średnia LS = -0,9; 95% CI [-1,4; -0,4]; p = .0007) i CGI-I (średnie LS = -0,7, 95% CI [-1,2; -0,3]; wartość p = .0030; populacja ITT). Zastosowanie GXR jako terapii uzupełniającej do terapii stymulantami znacząco poprawia funkcje wykonawcze u dzieci z ADHD.

Pang 2021

Pang 2021 to badanie retrospektywne, przeprowadzone w celu analizy zdarzeń niepożądanych leków niestymulujących stosowanych w USA u pacjentów z ADHD, na podstawie bazy danych FAERS. Dla guanfacyny raportowano łącznie 1388 AE. Liczba stwierdzonych AE zgłoszonych dla zaburzeń serca wyniosła 61 zachorowań w przedziale wiekowym pacjentów 3-11 lat (4,39% wszystkich stwierdzonych AE) oraz 28 zachorowań w przedziale 12-17 lat (2,02% wszystkich stwierdzonych AE). Nieprawidłowe ciśnienie tętnicze zgłoszono u 37 (2,66%) oraz u 16 (1,15%) pacjentów z odpowiednio przedziałów wiekowych 3-11 i 12-17 lat.

Van Stralen 2021

Badanie skuteczności praktycznej oceniające zastosowanie GXR u dzieci i młodzieży z ADHD. Poprawa parametrów klinicznych, oceniona na podstawie uwzględnionych w badaniu skal, wystąpiła u > 70% pacjentów, w tym u 58,3% chorych stosujących GXR w monoterapii oraz u 73,0% chorych stosujących terapię skojarzoną z GXR. Poprawa funkcjonowania w szkole wystąpiła u 64,5% pacjentów (monoterapia 50%, terapia skojarzona 67,8%). Poprawa funkcjonowania w domu wystąpiła u 63,3% pacjentów (monoterapia 50%, terapia skojarzona 66,3%). Łącznie raportowano 349 TEAEs, z czego 263 było powiązanych z GXR. Do przerwania leczenia GXR z powodu poważnych TEAEs doszło u 3 pacjentów, 1 poważne TEAEs doprowadziło do chwilowej przerwy w terapii GXR i 1 poważne TEAEs doprowadziło do zmiany dawkowania GXR.

6. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Baker 2021** Megan Baker, Jonathan C. Huefner, Christopher Bellonci, Robert Hilt, and Gabrielle A. Carlson. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. Apr 2021.148-163. <http://doi.org/10.1089/cap.2020.0162>
- Cortese 2018** Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. 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. doi:10.1016/S2215-0366(18)30269-4
- Huss 2018** Biederman, J., Melmed, R., Patel, A., McBurnett, K., Donahue, J., & Lyne, A. (2008). Long-Term, Open-Label Extension Study of Guanfacine Extended Release in Children and Adolescents with ADHD. *CNS Spectrums*, 13(12), 1047-1055. doi:10.1017/S1092852900017107
- Newcorn 2020** Newcorn JH, Huss M, Connor DF, Hervás A, Werner-Kiechle T, Robertson B. Efficacy of Guanfacine Extended Release in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Oppositional Defiant Disorder. *J Dev Behav Pediatr*. 2020 Sep;41(7):565-570. doi: 10.1097/DBP.0000000000000822. PMID: 32482970.
- Pan 2021** Pan P-Y et al (2021). Headache in ADHD as comorbidity and a side effect of medications: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine* 1–12. <https://doi.org/10.1017/S0033291721004141>
- Pang 2021** Pang L, Sareen R. Retrospective analysis of adverse events associated with non-stimulant ADHD medications reported to the united states food and drug administration. *Psychiatry Res*. 2021 Jun;300:113861. doi: 10.1016/j.psychres.2021.113861. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33780716.
- Solmi 2020** Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, et al. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry*. 2020;19(2):214-232. doi:10.1002/wps.20765
- Van Stralen 2018** van Stralen JPM. A Controlled Trial of Extended-Release Guanfacine and Psychostimulants on Executive Function and ADHD. *J Atten Disord*. 2020 Jan;24(2):318-325. doi: 10.1177/1087054717751197. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29313415.
- Van Stralen 2021** van Stralen J, Gill SK, Reaume CJ, Handelman K. A retrospective medical chart review of clinical outcomes in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with guanfacine extended-release in routine Canadian clinical practice. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2021 Oct 4;15(1):55. doi: 10.1186/s13034-021-00402-5. PMID: 34607580; PMCID: PMC8491395.

Rekomendacje kliniczne

- AAP 2019** Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, Evans SW, Flinn SK, Froehlich T, Frost J, Holbrook JR, Lehmann CU, Lessin HR, Okechukwu K, Pierce KL, Winner JD, Zurhellen W; SUBCOMMITTEE ON CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVE DISORDER. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2019 Oct;144(4):e20192528. doi: 10.1542/peds.2019-2528. Erratum in: *Pediatrics*. 2020 Mar;145(3): PMID: 31570648; PMCID: PMC7067282.
- CADDRA 2020** CADDRA - Canadian ADHD Resource Alliance: Canadian ADHD Practice Guidelines, 4.1 Edition, Toronto ON; CADDRA, 2020.
- CPS 2019** Feldman ME, Charach A, Bélanger SA. ADHD in children and youth: Part 2-Treatment. *Paediatr Child Health*. 2018 Nov;23(7):462-472. doi: 10.1093/pch/pxy113. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30681665; PMCID: PMC6199639.
- EAGG 2021** Coghill, D., Banaschewski, T., Cortese, S. et al. The management of ADHD in children and adolescents: bringing evidence to the clinic: perspective from the European ADHD Guidelines Group (EAGG). *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2021). <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01871-x>

WF of ADHD 2021

Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, Newcorn JH, Gignac M, Al Saud NM, Manor I, Rohde LA, Yang L, Cortese S, Almagor D, Stein MA, Albatti TH, Aljoudi HF, Alqahtani MMJ, Asherson P, Atwoli L, Bölte S, Buitelaar JK, Crunelle CL, Daley D, Dalsgaard S, Döpfner M, Espinet S, Fitzgerald M, Franke B, Gerlach M, Haavik J, Hartman CA, Hartung CM, Hinshaw SP, Hoekstra PJ, Hollis C, Kollins SH, Sandra Kooij JJ, Kuntsi J, Larsson H, Li T, Liu J, Merzon E, Mattingly G, Mattos P, McCarthy S, Mikami AY, Molina BSG, Nigg JT, Purper-Ouakil D, Omigbodun OO, Polanczyk GV, Pollak Y, Poulton AS, Rajkumar RP, Reding A, Reif A, Rubia K, Rucklidge J, Romanos M, Ramos-Quiroga JA, Schellekens A, Scheres A, Schoeman R, Schweitzer JB, Shah H, Solanto MV, Sonuga-Barke E, Soutullo C, Steinhausen HC, Swanson JM, Thapar A, Tripp G, van de Glind G, Brink WVD, Van der Oord S, Venter A, Vitiello B, Walitza S, Wang Y. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Sep;128:789-818. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.022. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33549739; PMCID: PMC8328933.

Pozostałe publikacje**OT.4311.17.2018**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Intuniv (guanfacyna) we wskazaniu leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi

7. Załączniki

7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania 10.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Intuniv	19
2	guanfacine	1010
3	attention deficit hyperactivity disorder	27 694
4	Attention Deficit Disorder with Hyperactivity[Mesh]	31 738
5	Guanfacine[Mesh]	737
6	ADHD	28 551
7	((Intuniv) OR guanfacine) OR Guanfacine[Mesh]	1 126
8	((attention deficit hyperactivity disorder) OR Attention Deficit Disorder with Hyperactivity[Mesh]) OR ADHD	42 983
9	((((attention deficit hyperactivity disorder) OR Attention Deficit Disorder with Hyperactivity[Mesh]) OR ADHD)) AND (((Intuniv) OR guanfacine) OR Guanfacine[Mesh])	362
10	meta-analysis	228 980
11	Network Meta-Analysis[Mesh] AND Meta-Analysis as Topic[Mesh] AND Meta-Analysis [Publication Type]	1 835
12	meta analysis	228 980
13	((meta-analysis) OR (Network Meta-Analysis[Mesh] AND Meta-Analysis as Topic[Mesh] AND Meta-Analysis [Publication Type])) OR meta analysis	228 980
14	systematic review	238 061
15	(systematic review) OR (((meta-analysis) OR (Network Meta-Analysis[Mesh] AND Meta-Analysis as Topic[Mesh] AND Meta-Analysis [Publication Type])) OR meta analysis)	355 516
16	((((systematic review) OR (((meta-analysis) OR (Network Meta-Analysis[Mesh] AND Meta-Analysis as Topic[Mesh] AND Meta-Analysis [Publication Type])) OR meta analysis))) AND (((((attention deficit hyperactivity disorder) OR Attention Deficit Disorder with Hyperactivity[Mesh]) OR ADHD)) AND (((Intuniv) OR guanfacine) OR Guanfacine[Mesh]))	36
17	From 2018-2021	16

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania 10.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Intuniv.af.	150
2	guanfacine.af.	3 569
3	guanfacine.mp. or guanfacine/	3 569
4	Attention Deficit Disorder with Hyperactivity.af.	1 723
5	ADHD.af.	41 538
6	Attention Deficit Disorder with Hyperactivity.mp. or attention deficit disorder/	68 563
7	1 or 2 or 3	3 576
8	4 or 5 or 6	71 736
9	7 and 8	1 405
10	meta analysis.af.	338 984
11	systematic review.af.	406 787
12	meta analysis/	230 077
13	10 or 11 or 12	562 202
14	9 and 13	155

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
15	limit 14 to yr="2018 -Current"	39

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania 10.11.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Intuniv:ti,ab,kw	20
2	guanfacine:ti,ab,kw	325
3	attention deficit hyperactivity disorder:ti,ab,kw	5 152
4	Attention Deficit Disorder with Hyperactivity:ti,ab,kw	4 960
5	ADHD:ti,ab,kw	5 064
6	#1 or #2	325
7	#3 or #4 or #5	6 188
8	#6 and #7	131
9	#6 and #7 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to Nov 2021	69