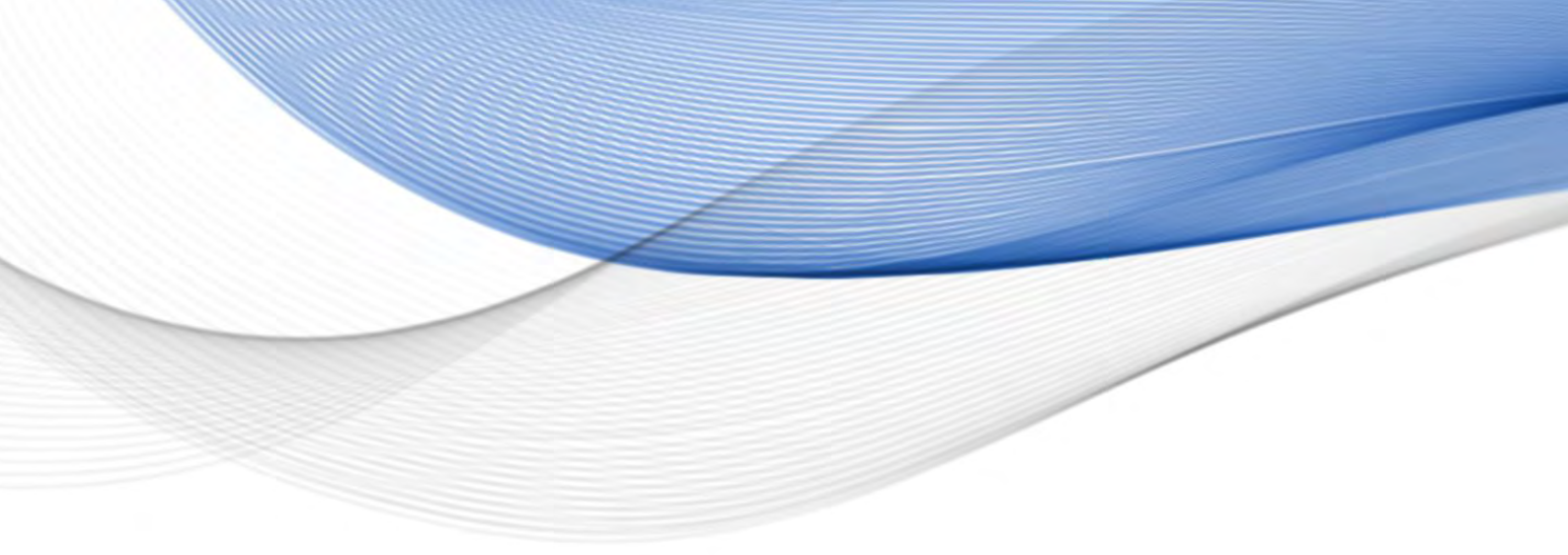




Guanfacyna (Paxneury[®]) w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży

Analiza kliniczna

Warszawa, 2025

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
Słowa kluczowe	12
1 Cel analizy klinicznej	13
2 Analiza problemu decyzyjnego	14
2.1 Dane epidemiologiczne	15
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	16
3 Metody	18
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	18
3.1.1 Kryteria włączenia	18
3.1.2 Kryteria wykluczenia	19
3.2 Strategie wyszukiwania badań	20
3.3 Selekcja informacji	21
3.4 Źródła danych.....	21
3.5 Ocena wiarygodności badań	21
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	22
3.7 Analiza statystyczna	22
4 Wyniki przeglądu systematycznego	24
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	24
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych	36
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	40
4.2.1 Metody badań randomizowanych	42
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	46
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	47
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	49
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	50
4.2.6 Chorzy, którzy przegrali badanie	52
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	54
5 Ocena skuteczności	56
5.1 Skala ADHD-RS-IV	58
5.1.1 Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem	61
5.2 Skala CGI-S	63
5.2.1 Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem	63
5.3 Skala CGI-I.....	64
5.3.1 Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem	65
5.4 Skala WFIRS-P.....	66

6	Ocena bezpieczeństwa	68
6.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	69
6.1.1	Analiza liczby zdarzeń	72
6.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane	73
6.2.1	Analiza liczby zdarzeń	78
6.3	Elektrokardiogram i parametry życiowe	80
6.4	Skala BPRS-C	80
6.5	Ocena ryzyka samobójstwa w skali C-SSRS	80
7	Dodatkowe dowody naukowe	83
7.1	van Stralen 2020	83
7.2	Wilens 2012	86
8	Analiza efektywności praktycznej	91
8.1	Ocena jakości badań efektywności praktycznej	97
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	100
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	100
9.2	Europejska Agencja Leków	100
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	101
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	102
10	Ograniczenia	103
11	Dyskusja	107
12	Wyniki końcowe z przeglądu badań	112
13	Wnioski	118
14	Aneks	120
14.1	Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i opracowań wtórnych	120
14.2	Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej	122
14.3	Strategia wyszukiwania badań dodatkowych GXR + stymulant	124
14.4	Strategia wyszukiwania badań dodatkowych ATX vs stymulant po nieskuteczności stymulanta	129
14.5	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	134
14.6	Arkusze oceny wg skali Jadad	139
14.7	Ocena ryzyka błędów systematycznych	140
14.8	Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	142
14.8.1	Wersja dla badań kohortowych	142
14.9	Skale	144
14.9.1	ADHD-RS-IV	144
14.9.2	CGI-S	144
14.9.3	CGI-I	144
14.9.4	WFIRS-P	145
14.9.5	BPRS-C	145

14.9.6 C-SSRS	145
14.10 Metoda Buchera	146
14.11 Spis badań włączonych	147
14.12 Spis badań wykluczonych	149
14.13 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	159
14.14 Refundowane technologie medyczne	167
14.15 Zgodność z minimalnymi wymaganiami	170
Spis rysunków	172
Spis tabel	174
Bibliografia	178

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ADHD	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>)
ADHD-RS-IV	<i>ADHD Rating Scale-IV</i>
ATX	atomoksetyna
bd	brak danych
C-SSRS	<i>Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i>
CGI-I	<i>Clinical Global Impression-Improvement</i>
CGI-S	<i>Clinical Global Impression-Severity</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CrI	przedział wiarygodności (ang. <i>credible interval</i>)
GXR	guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu (ang. <i>guanfacine extended-release</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
IRD	bezwzględna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate difference</i>)
IRR	względna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate ratio</i>)
MAIC	<i>matching-adjusted indirect comparison</i>
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
NNH _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLA	placebo
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
WFIRS-P	<i>Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent</i>
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

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

Miejsce terapeutyczne guanfacyny, zgodnie z wytycznymi klinicznymi *National Health Service Lanarkshire* z 2024 roku i *Netherlands Psychiatric Association* z 2019 roku (NHS 2024, NPA 2019), jest zbliżone do pozycjonowania atomoksetyny, przy odmiennym mechanizmie działania. Obydwa leki można uznać za równoważne terapeutycznie. W Polsce atomoksetyna jest refundowana u dzieci od 6 roku życia i młodzieży jako element pełnego programu leczenia ADHD, w tym w przypadku współistniejących zaburzeń lub nietolerancji stymulantów. W związku z tym atomoksetyna stanowi jedyny odpowiedni komparator dla guanfacyny (Paxneury®) (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z **lekiem stymulującym**) w leczeniu dzieci i **młodzieży** w wieku od 6 do 17 lat, dla **których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne**.

Metody

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 7 listopada 2025 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w porównaniu z atomoksetyną, oraz badań oceniających efektywność praktyczną guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). W ramach strategii poszukiwania badań z uwagi na spodziewany brak dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych kryteria włączenia rozszerzono do populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), bez określenia wcześniejszego stosowania leków stymulujących.

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

Z uwagi na brak odnalezienia badań randomizowanych oceniających stosowanie guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w porównaniu z atomoksetyną, w ramach dodatkowych dowodów poszukiwano badań randomizowanych oceniających stosowanie guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w porównaniu z dowolnym komparatorem u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem. Odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne (Wilens 2012, van Stralen 2020), w których oceniano

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

stosowanie guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym (metylofenidat, amfetamina) w porównaniu ze stosowaniem placebo w skojarzeniu z lekiem stymulującym, u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem. Nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie atomoksetyny w porównaniu z lekiem stymulującym (metylofenidat, amfetamina), przeprowadzonych u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem, a więc przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe.

Do przeglądu włączono także 8 opracowań wtórnych oraz 3 raporty HTA.

W zakresie oceny efektywności praktycznej guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu do analizy włączono 2 badania (Lachaine 2019, van Stralen 2021).

Analiza skuteczności

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

- **redukcja wyniku całkowitego skali ADHD-RS-IV była istotnie statystycznie większa w grupie guanfacyny niż w grupie atomoksetyny** (MD=-5,30 pkt [95%CI: -8,47; -2,13], p=0,001);
 - o wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotnie statystycznie większą redukcję** wyniku skali ADHD-RS-IV w grupie guanfacyny w **porównaniu do obserwowanej** w grupie atomoksetyny, w zakresie **wyniku całkowitego, domeny „nadpobudliwość/ impulsywność” oraz domeny „nieuwaga”** (odpowiednio: MD=-5,1 pkt [95%CI: -8,15; -2,05], p<0,05; MD=-2,8 pkt [95%CI: -5,06; -0,54], p<0,05 oraz MD=-2,5 pkt [95%CI: -4,83; -0,17], p<0,05);
 - o w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotnie statystycznie większą redukcję wyniku całkowitego skali ADHD-RS-IV** w grupie guanfacyny w **porównaniu do obserwowanej** w grupie atomoksetyny (MD=-8,0 pkt [95%CI: -13,08; -2,92], p<0,05);
- odsetki chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawą w skali CGI-I (chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa”) były porównywalne w grupach guanfacyny i atomoksetyny (odpowiednio: OR=1,60 [95%CI: 0,94; 2,71], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,25], p=ns; NNT_{10/13 tyg.}=na oraz OR=1,45 [95%CI: 0,85; 2,48], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,04; 0,22], p=ns; NNT_{10/13 tyg.}=na);
 - o w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem odsetki chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV były istotnie statystycznie większe w grupie guanfacyny niż w grupie atomoksetyny (odpowiednio: OR=2,51 [95%CI: 1,08; 5,86], p=0,03; RD=0,22 [95%CI: 0,02; 0,42], p=0,03; NNT_{10/13 tyg.}=5 [95%CI: 3; 41] oraz OR=2,50 [95%CI: 1,01; 6,19], p=0,05; RD=0,19 [95%CI: 0,01; 0,38], p=0,04; NNT_{10/13 tyg.}=6 [95%CI: 3; 106]);
- wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S podczas stosowania guanfacyny i atomoksetyny (MD=11,6% [95%CI: -5,02; 28,22], p=ns);
 - o w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem w grupie guanfacyny odsetki chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S były istotnie statystycznie większe niż w grupie atomoksetyny (OR=3,23 [95%CI: 1,18; 8,85], p=0,02; RD=0,21 [95%CI: 0,04; 0,38], p=0,02; NNT_{10/13 tyg.}=5 [95%CI: 3; 27]);

- odsetki chorych z poprawą w skali CGI-I (chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa”) były porównywalne w grupach guanfacyny i atomoksetyny (OR=1,56 [95%CI: 0,91; 2,67], p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,02; 0,23], p=ns; NNT_{10/13 tyg.}=na);
 - o w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem odsetki chorych z poprawą w skali CGI-I (chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa”) były porównywalne w grupach guanfacyny i atomoksetyny (OR=1,92 [95%CI: 0,84; 4,37], p=ns; RD=0,16 [95%CI: -0,04; 0,36], p=ns; NNT_{10/13 tyg.}=na);
- wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic podczas stosowania guanfacyny i atomoksetyny w zmianie wyników skali WFIRS-P od wartości początkowej w zakresie wyniku całkowitego oraz domen „nauka i szkoła”, „rodzina”, „umiejętności życiowe”, „samoocena dziecka”, „działalność społeczna”, „ryzykowne działania”, (odpowiednio: MD=-0,06 pkt [95%CI: -0,21; 0,08], p=ns; MD=-0,06 pkt [95%CI: -0,26; 0,15], p=ns; MD=-0,12 pkt [95%CI: -0,33; 0,09], p=ns; MD=-0,03 pkt [95%CI: -0,19; 0,13], p=ns; MD=0,03 pkt [95%CI: -0,17; 0,23], p=ns; MD=-0,12 pkt [95%CI: -0,32; 0,08], p=ns oraz MD=-0,02 pkt [95%CI: -0,12; 0,09], p=ns).

Analiza bezpieczeństwa

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

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

- o senności: IRD=2,02 [95%CI: 1,29; 2,75], $p<0,0001$; IRR=2,87 [95%CI: 1,92; 4,29], $p<0,0001$;
 - o zwiększonego apetytu: IRD=0,36 [95%CI: 0,08; 0,64], $p=0,0127$; IRR=3,67 [95%CI: 1,22; 11,05], $p=0,0209$;
 - o biegunki: IRD=0,43 [95%CI: 0,14; 0,71], $p=0,0031$; IRR=5,22 [95%CI: 1,52; 17,9], $p=0,0087$;
- w grupie guanfacyny obserwowano istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie atomoksetyny częstość występowania następujących spośród poszczególnych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych:
 - o nudności (OR=0,51 [95%CI: 0,27; 0,99], $p=0,05$; RD=-0,11 [95%CI: -0,22; -0,004], $p=0,04$; NNH_{13/16} tyg.=na);
 - o zmniejszony apetyt (OR=0,40 [95%CI: 0,20; 0,78], $p=0,008$; RD=-0,15 [95%CI: -0,25; -0,04], $p=0,006$; NNH_{13/16} tyg.=na);
 - o wymioty (OR=0,29 [95%CI: 0,11; 0,76], $p=0,01$; RD=-0,11 [95%CI: -0,19; -0,03], $p=0,008$; NNH_{13/16} tyg.=na);
- w grupie guanfacyny obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie atomoksetyny liczby zdarzeń na pacjentorok dla:
 - o nudności: IRD=-1,2 [95%CI: -1,76; -0,63], $p<0,0001$; IRR=0,34 [95%CI: 0,2; 0,58], $p=0,0001$;
 - o zmniejszonego apetytu: IRD=-0,82 [95%CI: -1,35; -0,3], $p=0,0021$; IRR=0,44 [95%CI: 0,26; 0,75], $p=0,0026$;
 - o wymiotów: IRD=-0,71 [95%CI: -1,12; -0,31], $p=0,0005$; IRR=0,27 [95%CI: 0,12; 0,59], $p=0,0010$;
- pozostałe raportowane w badaniu poszczególne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obu grupach;
- liczby zdarzeń na pacjentorok dla pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych były porównywalne w grupach guanfacyny i atomoksetyny.
- w badaniu Hervas 2014 generalnie nie obserwowano klinicznie istotnych zmian parametrów elektrokardiogramu (EKG) i QTc związanych ze stosowaniem guanfacyny. Jednakże, podczas wizyty 15 (tydzień 10/13) u chorych otrzymujących guanfacynę zaobserwowano średni spadek od wartości wyjściowych w zakresie pulsu, skurczowego ciśnienia krwi i rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej (odpowiednio -3,3 uderzeń na minutę [bpm], -2,3 mmHg i -2,2 mmHg), natomiast u chorych otrzymujących atomoksetynę - wzrost tych parametrów (odpowiednio +2,7 bpm, +1,7 mmHg i +2,6 mmHg). Żaden chory nie został wycofany z badania z powodu jakichkolwiek nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramu lub w zakresie ciśnienia krwi;
- nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku skali BPRS-C od wartości początkowej podczas stosowania guanfacyny i atomoksetyny (MD=-1,80 [95%CI: -4,10; 0,50], $p=ns$);
- w grupach guanfacyny i atomoksetyny obserwowano zbliżone odsetki chorych udzielających 1 lub więcej odpowiedzi „tak” w skali *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) w trakcie leczenia (OR=0,58 [95%CI: 0,13; 2,48], $p=ns$; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03]; $p=ns$; NNH_{10/13} tyg.=na).

Opracowania wtórne

Do przeglądu włączono 8 opracowań wtórnych oraz 3 raporty HTA dotyczące stosowania guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną w analizowanym wskazaniu.

W większości spośród włączonych opracowań wtórnych wykazano zbliżoną skuteczność guanfacyny i atomoksetyny (Catala-Lopez 2017, Correll 2021, Cortese 2018, Li 2017, Luan 2017, CADTH 2014) i w części z nich nie przedstawiono wniosków specyficznie dla porównania obu leków. Większą skuteczność guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną wykazano w opracowaniach Joseph 2017, NICE 2018 i Padilha 2018, w zakresie oceny objawów ADHD (NICE 2018, ATX vs GXR: MD=8,90 pkt [95%CI: 5,57; 12,23], $p<0,00001$) i poprawy w skali CGI (Padilha 2018, ATX vs GXR: MD=1,65 pkt [95%CI: 0,65; 4,17], $p<0,05$). W opracowaniu Joseph 2017 wykazano, że wśród leków niestymulujących guanfacyna okazała się bardziej skuteczna niż atomoksetyna w zakresie zmiany całkowitego wyniku ADHD-RS-IV (prawdopodobieństwo większej skuteczności 93,91%) i odpowiedzi CGI-I (prawdopodobieństwo większej skuteczności 76,13%). Wśród leków niestymulujących prawdopodobieństwo częstszego przerwania leczenia guanfacyną niż atomoksetyną z powodu zdarzeń niepożądanych wynosiło 92,26% (Joseph 2017). Większą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych podczas stosowania guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną wykazano także w opracowaniu Li 2017, natomiast brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami w tym zakresie - w opracowaniach Cortese 2018, Luan 2017 i NICE 2018.

W opracowaniu Farhat 2025 wykazano, że stosowanie guanfacyny było związane ze zmniejszeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz pulsu u dzieci i młodzieży względem atomoksetyny.

Na podstawie przeprowadzonej oceny w raporcie SMC 2016 guanfacyna została zaakceptowana w Szkocji w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne. Leczenie musi być stosowane w ramach kompleksowego programu leczenia ADHD, zazwyczaj obejmującego działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne (SMC 2016).

Dodatkowe dowody

W badaniach oceniających stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo, stosowanymi jako terapie dodane do standardowej terapii lekiem stymulującym, u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem (Wilens 2012, van Stralen 2020), wykazano, że **stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu ze stymulantem jest związane z istotnie statystycznie większą poprawą m.in. w zakresie zmiany wyników skali ADHD-RS-IV w porównaniu do stosowania placebo w skojarzeniu ze stymulantem i nie generuje żadnych nowych sygnałów w zakresie bezpieczeństwa stosowania.**

Ocena efektywności praktycznej

Odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniające stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, spełniające kryteria włączenia i wykluczenia. W badaniu Lachaine 2019 wykazano, że przerwanie leczenia guanfacyną w ciągu 12 mies. obserwacji wyniosło 55,5%, natomiast w ciągu 24 mies. obserwacji - 65,2%. W badaniu van Stralen 2021 wykazano, że w kanadyjskiej rutynowej praktyce klinicznej u większości dzieci i młodzieży z ADHD leczonych guanfacyną o przedłużonym uwalnianiu zaobserwowano poprawę objawów ADHD (70,3%) oraz poprawę funkcjonowania zarówno w szkole (64,5%), jak i w domu (63,3%).

Wnioski

Stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu związane jest z istotnie statystycznie większą poprawą wyniku skali ADHD-RS-IV niż stosowanie atomoksetyny, przy zbliżonych odsetkach chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S, chorych z poprawą w skali CGI-I oraz chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawą w skali CGI-I.

Wyniki w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem były spójne z wynikami w populacji całkowitej badania Hervas 2014.

Stosowanie guanfacyny było związane ze zwiększonymi względem stosowania atomoksetyny częstościami wystąpienia senności, zwiększonego apetytu i biegunki, oraz zmniejszonymi częstościami wystąpienia nudności, zmniejszonego apetytu i wymiotów (Hervas 2014). Terapia guanfacyną związana była także ze zmniejszeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz pulsu u dzieci i młodzieży w porównaniu do stosowania atomoksetyny (Farhat 2025).

Schemat i częstość występowania zdarzeń niepożądanych są zgodne ze znanymi i opublikowanymi profilami bezpieczeństwa zarówno dla guanfacyny, jak i dla atomoksetyny.

Wykazano pozytywny profil ryzyka i korzyści w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) dawkami guanfacyny do 7 mg (0,05-0,12 mg/kg/dobę). Guanfacyna stanowi zatem dodatkową opcję terapeutyczną do istniejących klas leków skutecznych w leczeniu ADHD.

Stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu ze stymulantem jest związane z istotnie statystycznie większą poprawą m.in. w zakresie zmiany wyników skali ADHD-RS-IV w porównaniu do stosowania placebo w skojarzeniu ze stymulantem i nie generuje żadnych nowych sygnałów w zakresie bezpieczeństwa stosowania.

Wprowadzenie finansowania guanfacyny umożliwi dzieciom i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) **dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, która otrzymała pozytywne rekomendacje refundacyjne w Szkocji, Walii, Francji, Holandii i Australii (SMC 2016, AWMSG 2025, HAS 2017, ZN 2016, PBAC 2017, PBAC 2018), a także została uwzględniona we wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży (CBT 2023, CBH 2024, AADPA 2022, CADDRA 2020, NHS 2024, NICE 2019, AWMF 2018, NPA 2019).**

Wprowadzenie refundacji guanfacyny **znaczaco poszerza spektrum farmakoterapii dostępnej dla dzieci i młodzieży z ADHD, umożliwiając lepsze dopasowanie leczenia do indywidualnych potrzeb młodych pacjentów. Lek ten działa w sposób odmienny, lecz równoważny terapeutycznie wobec atomoksetyny, a zatem będzie stanowił alternatywę dla aktualnie istniejącej terapii bazującej na atomoksetynie.**

Słowa kluczowe

guanfacyna, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, ADHD, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

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

Miejsce terapeutyczne guanfacyny, zgodnie z wytycznymi klinicznymi *National Health Service Lanarkshire* z 2024 roku i *Netherlands Psychiatric Association* z 2019 roku (NHS 2024, NPA 2019), jest zbliżone do pozycjonowania atomoksetyny, przy odmiennym mechanizmie działania. Obydwa leki można uznać za równoważne terapeutycznie. W Polsce atomoksetyna jest refundowana u dzieci od 6 roku życia i młodzieży jako element pełnego programu leczenia ADHD, w tym w przypadku współistniejących zaburzeń lub nietolerancji stymulantów. W związku z tym **atomoksetyna stanowi jedyny odpowiedni komparator dla guanfacyny (Paxneury®) (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne.** Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Paxneury).

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

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Paxneury). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury®) (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne.
Interwencja (I)	Guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury®) w terapii dodanej do kompleksowego programu leczenia ADHD w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Paxneury), stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym.*
Komparatory (C)	Atomoksetyna
Efekty zdrowotne (O)	<u>Ocena skuteczności:</u> • zmiana wyniku skali <i>ADHD Rating Scale-IV</i> (ADHD-RS-IV); • zmiana wyniku skali <i>Clinical Global Impression-Severity</i> (CGI-S); • zmiana wyniku skali <i>Clinical Global Impression-Improvement</i> (CGI-I); • zmiana wyniku skali <i>Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent</i> (WFIRS-P). <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> • zdarzenia niepożądane łącznie; • zdarzenia niepożądane łącznie; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu; • zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu; • zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu; • zgony; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • poszczególne zdarzenia niepożądane; • elektrokardiogram i parametry życiowe; • zmiana wyniku skali <i>Brief Psychiatric Rating Scale for Children</i> (BPRS-C); • ocena ryzyka samobójstwa w skali <i>Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i> (C-SSRS).
Typ badań (S)	• efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

* metylofenidatem w warunkach polskich

2.1 Dane epidemiologiczne

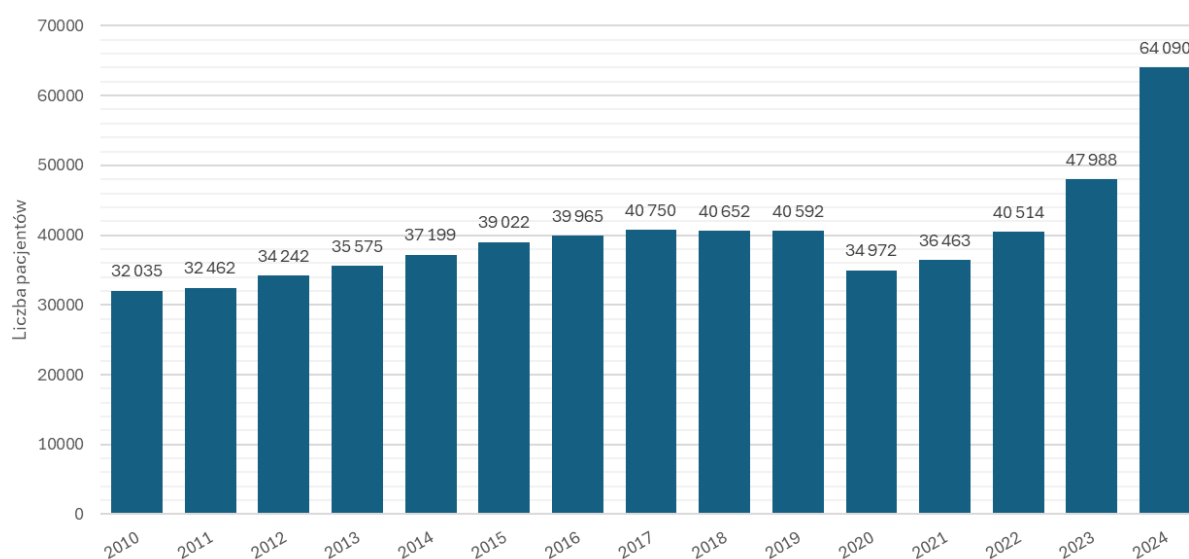
Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń neurorozwojowych w dzieciństwie i okresie dorastania, które zazwyczaj po raz pierwszy diagnozuje się w wieku dziecięcym i często utrzymuje się w dorosłości (Salari 2023).

W najnowszym przeglądzie zbiorczym, obejmującym trzynaście metaanaliz systematycznych (588 badań pierwotnych) z udziałem ponad 3 milionów uczestników, stwierdzono, że globalna częstość występowania ADHD u dzieci i młodzieży wynosiła 8,0%. Szacowana częstość występowania była dwukrotnie wyższa u chłopców (10%) w porównaniu z dziewczynkami (5%). Spośród trzech podtypów ADHD, najbardziej powszechnym typem ADHD okazał się typ nieuwagi (ADHD-I), a następnie typ nadpobudliwości (ADHD-HI) i typ mieszany (ADHD-C) (Ayano 2023).

W Europie ADHD pozostaje istotnym zaburzeniem neurorozwojowym w populacji dzieci i młodzieży, choć jego odsetek w najnowszych badaniach może być niższy niż w niektórych historycznych oszacowaniach. Z systematycznego przeglądu i metaanalizy obejmującej badania populacyjne dzieci i nastolatków w Europie (lata 2015-2020) wynika, że zbiorcze rozpowszechnienie ADHD wynosi około 2,9% (95% CI: 1,2-6,9%) (Sacco 2024). W meta-przeglądzie systematycznych przeglądów (umbrella review), raportowano średnią częstość ADHD u dzieci i młodzieży w Europie na poziomie 7,2%, chociaż autorzy zwracają uwagę na dużą zmienność metodologiczną między badaniami (Chaulagain 2023).

Analiza trendu czasowego ujawnia dynamiczny wzrost liczby pacjentów z ADHD w Polsce. W 2010 roku zarejestrowano 32 035 pacjentów, podczas gdy w 2024 roku liczba ta osiągnęła 64 090 osób, co oznacza wzrost o 100,1% w ciągu 15 lat. Do 2017 roku obserwowano stopniowy, ale stały wzrost liczby pacjentów, z 32 035 w 2010 roku do 40 750 w 2017 roku. Następnie nastąpiła względna stabilizacja w latach 2018-2019, z niewielkim spadkiem liczby pacjentów do około 40 600 osób. Rok 2020 przyniósł znaczący spadek do 34 972 pacjentów, co z dużą dozą prawdopodobieństwa można wiązać z pandemią COVID-19 i związanymi z nią ograniczeniami w dostępie do opieki zdrowotnej. Był to jedyny rok w całym analizowanym okresie, w którym odnotowano spadek względem roku poprzedniego. Największy wzrost nastąpił po 2022 roku. Liczba pacjentów wzrosła z 40 514 w 2022 roku do 47 988 w 2023 roku (+18,5%), a następnie do 64 090 w 2024 roku (+33,5%). Ten skok w ciągu zaledwie dwóch lat odpowiada za ponad połowę całkowitego wzrostu obserwowanego w 15-letnim okresie (NFZ 2025, Ciuryło-Siek 2025).

Ryc. 1. Liczba pacjentów z ADHD w Polsce - lata 2010-2024 (NFZ 2025).



Wskaźnik chorobowości rejestrowanej dla Polski wynosi około 171,0 pacjentów na 100 tysięcy mieszkańców oraz około 829,6 pacjentów na 100 tysięcy mieszkańców w populacji dzieci i młodzieży (0-17 lat) (NFZ 2025, GUS 2025).

Nie odnaleziono danych dotyczących zapadalności na ADHD w Polsce. Współczynnik ten można jednak szacunkowo obliczyć na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów z ADHD w kolejnych latach. Uwzględniając wzrost liczby rozpoznań od 32 035 chorych w 2010 roku do 64 090 chorych w 2024 roku w Polsce diagnozowano średnio 2 290 chorych rocznie (NFZ 2025). Przyjmując liczebność populacji Polski na poziomie ok. 37,5 mln, współczynnik zapadalności na ADHD w Polsce można oszacować na 6,1 na 100 tysięcy mieszkańców oraz na 25,6 w populacji dzieci i młodzieży (0-17 lat) (NFZ 2025, GUS 2025).

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Guanfacyna (Paxneury®) nie jest obecnie refundowana w Polsce w żadnym wskazaniu (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży refundowane są obecnie: metylofenidat i atomoksetyna.

Leki te należą do dwóch niezależnych grup terapeutycznych:

- metylofenidat - lek z grupy leków stymulujących - pierwsza linia leczenia ADHD;
- atomoksetyna - lek z grupy leków niestymulujących - druga linia leczenia ADHD.

Szczegółowe informacje wraz z zakresami wskazań objętych refundacją zostały zamieszczone w poniższej tabeli.

Tab. 2. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży, wraz z dokładnymi zakresami wskazań.

Nr. grupy	Nazwa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza-rejestrowanych objętych refundacją
185.0	Leki psychoanaleptyczne - metylfenidat	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD, wg ICD-10 F90) wyłącznie jako element kompleksowego (zawierającego oddziaływania psychospołeczne) leczenia u dzieci powyżej 6 r.ż.	-
185.1	Leki psychoanaleptyczne - atomoksetyna	Nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette'a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 roku życia oraz u młodzieży.	-

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie 14.14.

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) z atomoksetyną w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne. Włączono badania spełniające ściśle zdefiniowane kryteria włączenia.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne.³

Interwencja:

- guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury®) w terapii dodanej do kompleksowego programu leczenia ADHD w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Paxneury), stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym.

Komparatory:

- atomoksetyna.

Punkty końcowe:

Ocena skuteczności:

- zmiana wyniku skali *ADHD Rating Scale-IV* (ADHD-RS-IV);
- zmiana wyniku skali *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S);
- zmiana wyniku skali *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I);
- zmiana wyniku skali *Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent* (WFIRS-P);
- zmiana wyniku skali *Brief Psychiatric Rating Scale for Children* (BPRS-C);
- zmiana wyniku skali *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS).

Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie;

³ w ramach strategii poszukiwania badań z uwagi na spodziewany brak dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych kryteria włączenia rozszerzono do populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), bez określenia wcześniejszego stosowania leków stymulujących.

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

Rodzaje badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w analizowanej populacji chorych. Włączono badania przeprowadzone w populacji od 200 chorych leczonych guanfacyną o przedłużonym uwalnianiu. Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Poszukiwano najnowszych (opublikowanych od 2017 roku) badań/opracowań wtórnych, wykazujących cechy przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE i/lub *the Cochrane Library*), oraz raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną w analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

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

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),

- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników,
- badania przeprowadzone w subpopulacji chorych z ADHD, np. z ADHD i współistniejącymi zaburzeniami ze spektrum autyzmu, zaburzeniami tikowymi, padaczką, zespołem Downa, zaburzeniami regulacji nastroju, wrodzonym przerostem nadnerczy;
- badania przeprowadzone w populacji chorych z Japonii,
- opracowania wtórne opublikowane przed 2017 rokiem,
- badania efektywności praktycznej przeprowadzone w populacji mniejszej niż 200 chorych z analizowanej populacji leczonych guanfacyną o przedłużonym uwalnianiu,
- brak publikacji pełnotekstowej.

3.2 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 7 listopada 2025 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Zastosowane strategie wyszukiwania dla badań randomizowanych i opracowań wtórnych ograniczały się jedynie do uwzględnienia nazwy choroby, analizowanej substancji czynnej i komparatora. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących punktów końcowych oraz języka publikacji. Zastosowane strategie wyszukiwania dla badań efektywności praktycznej ograniczały się jedynie do uwzględnienia nazwy choroby i analizowanej substancji czynnej. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących obecności i rodzaju komparatora, punktów końcowych oraz języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano randomizowanych kontrolowanych badań pierwotnych i opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z atomoksetyną, oraz badań oceniających efektywność praktyczną guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w analizowanej populacji chorych zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy. Strategie wyszukiwania badań randomizowanych i opracowań wtórnych dla guanfacyny (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w porównaniu z atomoksetyną w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) przedstawiono w aneksie 14.1, natomiast strategie wyszukiwania badań efektywności praktycznej dla guanfacyny w analizowanej populacji - w aneksie 14.2.

3.3 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (osiągnięto pełną zgodność między analitykami). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.4 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla guanfacyny:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 7 listopada 2025 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 7 listopada 2025 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 7 listopada 2025 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 7 listopada 2025 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Dnia 7 listopada 2025 r. przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWTC (*All Wales Therapeutics and Toxicology Centre*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków (■■■■■■).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu COCHRANE, patrz rozdz.4.2.2.

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - o wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - o równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - o wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 14.13 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk*

difference, RD). W niektórych badaniach włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci ryzyka względnego (ang. *risk ratio*, RR).

Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH w indeksie dolnym podano horyzont czasowy obserwacji. Dla zmiennych ciągłych różnicę oceniono z wykorzystaniem średniej różnicy (MD, ang. *mean difference*). Dla powyższych miar wyznaczono również 95% przedziały ufności [95%CI].

Analizę liczby zdarzeń przeprowadzono z wykorzystaniem bezwzględnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate difference*, IRD) oraz względnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate ratio*, IRR). Wartości te wyznaczono zgodnie z następującymi wzorami:

$$\text{IRD} = \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Int}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Int}}} - \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Komp}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Komp}}}$$
$$\text{IRR} = \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Int}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Int}}} / \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Komp}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Komp}}}$$

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 365. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.

Z uwagi na brak przedstawienia wyników dla średnich zmian niektórych parametrów od wartości początkowych w poszczególnych analizowanych w badaniu grupach, a jedynie zmian dla guanfacyny i atomoksetyny w porównaniu z placebo, w celu porównania pośredniego guanfacyny i atomoksetyny wykorzystano metodę Buchera (patrz rozdz. 14.10).

Porównanie pośrednie metodą Buchera jest zgodne z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) oraz jest zgodne z praktyką prowadzenia analiz w przypadku braku innych możliwości porównania technologii.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) w porównaniu z atomoksetyną, przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z data odcięcia 7 listopada 2025 r.

Strategie wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdziale 3.2 i aneksie 14.1.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania guanfacyny (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w porównaniu z atomoksetyną w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury.

W bazach przeszukiwanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 22 publikacje, spośród których 13 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 14.12). Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono 2 publikacje, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu.

Ostatecznie do przeglądu włączono **8 opracowań wtórnych oraz 3 raporty HTA**.

Diagram wg QUOROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Listę włączonych i wykluczonych opracowań wtórnych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.11 i 14.12.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę i wyniki włączonych do przeglądu opracowań wtórnych.

Tab. 3. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Catala-Lopez 2017	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oceniający skuteczność i bezpieczeństwo interwencji farmakologicznych i nefarmakologicznych u dzieci i młodzieży z ADHD	Dzieci i młodzież z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Interwencje farmakologiczne i nefarmakologiczne	Badania RCT	• odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę objawów ADHD lub ogólnego funkcjonowania w standaryzowanych skalach oceny); • przerwanie leczenia niezależnie od przyczyny.
Correll 2021	Przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo interwencji farmakologicznych, psychologicznych i stymulacji mózgu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami psychicznymi	Dzieci i młodzież z zaburzeniami psychicznymi, w tym z ADHD	Interwencje farmakologiczne, psychologiczne i stymulacja mózgu	Metaanalizy i metaanalizy sieciowe uwzględniające badania RCT	• redukcja objawów choroby; • przerwanie leczenia niezależnie od przyczyny
Cortese 2018	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oceniający skuteczność i bezpieczeństwo interwencji farmakologicznych stosowanych u dzieci i młodzieży oraz dorosłych z ADHD	Dzieci i młodzież oraz dorośli z ADHD	Interwencje farmakologiczne, w tym guanfacyna i atomoksetyna	Badania RCT	• ocena podstawowych objawów ADHD (m.in. skalą ADHD-RS); • przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; • przerwanie leczenia niezależnie od przyczyny; • ocena ciężkości ADHD (skala CGI); • zmiana masy ciała; • zmiana ciśnienia krwi.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Farhat 2025	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oceniający bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe terapii stosowanych w leczeniu dzieci i młodzieży oraz dorosłych z ADHD	Dzieci i młodzież lub dorośli z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Farmakoterapie stosowane w leczeniu ADHD, w tym guanfacyna i atomoksetyna	Badania RCT	• skurczowe ciśnienie krwi; • rozkurczowe ciśnienie krwi; • puls; • puls EKG; • inne parametry EKG (odstęp PR, zespół QRS i skorygowany o częstotliwość rytmu serca odstęp QT [QTc]).
Joseph 2017	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oceniający skuteczność i bezpieczeństwo interwencji farmakologicznych stosowanych u dzieci i młodzieży z ADHD	Dzieci i młodzież w wieku 6-17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Interwencje farmakologiczne, w tym guanfacyna i atomoksetyna	Badania RCT	• zmiana wyniku skali ADHD-RS-IV; • odpowiedź w skali <i>Clinical Global Impression-Improvement</i> (CGI-I); • skala <i>Clinical Global Impression-Severity</i> (CGI-S); • skala Conners' Parent Rating Scales; • przerwanie leczenia niezależnie od przyczyny; • przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.
Li 2017	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oceniający skuteczność i bezpieczeństwo interwencji farmakologicznych stosowanych u dzieci i młodzieży z ADHD	Dzieci i młodzież w wieku 4-17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Interwencje farmakologiczne, w tym guanfacyna i atomoksetyna	Badania RCT	• Bd

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Luan 2017	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oceniający skuteczność i bezpieczeństwo interwencji farmakologicznych stosowanych u dzieci i młodzieży z ADHD	Dzieci i młodzież w wieku 6-18 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Interwencje farmakologiczne, w tym guanfacyna i atomoksetyna	Badania RCT	- zmiana wyniku skali ADHD-RS; - przerwanie leczenia niezależnie od przyczyny; - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; - przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności; - nudności; - ból brzucha; - zmęczenie.
NICE 2018	Raport HTA zawierający przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający efektywność kliniczną i kosztową interwencji farmakologicznych stosowanych u dzieci i młodzieży oraz dorosłych z ADHD	Dzieci i młodzież oraz dorośli z ADHD	Farmakoterapie stosowane w leczeniu ADHD, w tym guanfacyna i atomoksetyna	Badania RCT i przeglądy systematyczne	- ocena podstawowych objawów ADHD; - ocena ciężkości ADHD (skala CGI); - jakość życia; - zdarzenia niepożądane.
Padilha 2018	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oceniający skuteczność i bezpieczeństwo interwencji farmakologicznych stosowanych u dzieci i młodzieży z ADHD	Dzieci i młodzież z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Farmakoterapie stosowane w leczeniu ADHD	Badania RCT bezpośrednio porównujące oceniane terapie	- wyniki skuteczności przedstawione jako skale psychometryczne; - zdarzenia niepożądane.
CADTH 2014	Raport HTA zawierający przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający	Dzieci i młodzież w wieku 6-12 lat z zespołem	Guanfacyna w porównaniu z amfetaminami,	Badania RCT (opublikowane lub nieopublikowane)	wyniki behawioralne, funkcjonalne, rozwojowe

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
	skuteczność i bezpieczeństwo guanfacyny w porównaniu z wybranymi komparatorami u dzieci i młodzieży z ADHD	nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	metylofenidatem, atomoksetyną, klonidyną, placebo, brakiem leczenia lub terapią behawioralną		lub poznawcze oceniane za pomocą sprawdzonych skal; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane.
SMC 2016	Raport HTA zawierający przegląd systematyczny bez metaanalizy oceniający skuteczność i bezpieczeństwo guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną i klonidyną u dzieci i młodzieży z ADHD	Dzieci i młodzież w wieku 6-17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Guanfacyna w porównaniu z atomoksetyną i klonidyną	Badania RCT	• Bd

Tab. 4. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Catala-Lopez 2017	PubMed/MEDLINE, the Cochrane Database of Systematic Reviews (The Cochrane Library) z data odcięcia do kwietnia 2016 r.	Tak/tak/tak	190 badań, w tym 1 badanie dla GXR vs ATX (Hervas 2014)	<u>ATX vs GXR:</u> - odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę objawów ADHD lub ogólnego funkcjonowania w standaryzowanych skalach oceny): OR=0,91 [95%CI: 0,58; 1,41], p=ns; - przerwanie leczenia niezależnie od przyczyny: OR=0,92 [95%CI: 0,61; 1,41], p=ns.	Mogą istnieć różnice kliniczne między leczeniem farmakologicznym i nefarmakologicznym stosowanym w leczeniu ADHD. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć niepewność dotyczącą terapii oraz równowagę między korzyściami, kosztami i potencjalnymi zdarzeniami niepożądanymi. Istnieje pilna potrzeba przeprowadzenia wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych dotyczących wielorakich metod leczenia ADHD u dzieci i młodzieży. Brak wniosków specyficznie dla porównania guanfacyny z atomoksetyną.
Correll 2021	PubMed, PsycINFO i Cochrane z datą odcięcia do 9 stycznia 2021	Podane słowa kluczowe/tak/tak	104 opracowania wtórne (metaanalizy lub metaanalizy sieciowe)	<u>GXR vs ATX:</u> - przerwanie leczenia niezależnie od przyczyny: OR=0,92 [95%CI: 0,61; 1,41], p=ns; - przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności: OR=0,79 [95%CI: 0,49; 1,30], p=ns; <u>ATX vs GXR:</u>	Wyniki przeglądu interwencji stosowanych w przypadku zaburzeń psychicznych u dzieci i młodzieży dostarczają opartych na dowodach informacji, które mogą być przydatne w podejmowaniu

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
				odpowiedź na leczenie: OR=1,09 [95%CI: 0,70; 1,72], p=ns.	decyzji klinicznych. Brak wniosków specyficznie dla porównania guanfacyny z atomoksetyną.
Cortese 2018	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 i Irlandia), ProQuest Dissertations and Theses, WHO International Trials Registry Platform, w tym ClinicalTrials.gov z datą odcięcia do 7 kwietnia 2017 r.	Tak/tak/tak	133 badania RCT (brak włączonych badań bezpośrednio porównujących GXR i ATX)	<u>ATX vs GXR:</u> - ocena podstawowych objawów ADHD, ocena nauczyciela: MD=0,31 pkt [95%CI: -0,79; 1,42], p=ns; - ocena podstawowych objawów ADHD, ocena klinicysty: MD=0,11 pkt [95%CI: -0,09; 0,32], p=ns; - ocena podstawowych objawów ADHD, ocena opiekuna: MD=-0,37 pkt [95%CI: -1,06; 0,31], p=ns; - poprawa w skali Clinical Global Impression: OR=0,63 [95%CI: 0,32; 1,22], p=ns; - zmiana masy ciała: MD=-0,94 kg [95%CI: -1,54; -0,33], p<0,05; - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: OR=0,57 [95%CI: 0,22; 1,47], p=ns; - przerwanie leczenia niezależnie od przyczyny: OR=1,05 [95%CI: 0,62; 1,77], p=ns.	Biorąc pod uwagę skuteczność i bezpieczeństwo, dowody z tej metaanalizy potwierdzają, że metylofenidat u dzieci i młodzieży oraz amfetaminy u dorosłych są preferowanymi lekami pierwszego wyboru w krótkotrwałym leczeniu ADHD. Brak wniosków specyficznie dla porównania guanfacyny z atomoksetyną u dzieci z ADHD.
Farhat 2025	BIOSIS Previews, CINAHL, the Cochrane CENTRAL, Embase, ERIC, MEDLINE, PsycINFO, PubMed, OpenGrey, Web of Science Core	Tak/tak/tak	102 badania RCT, w tym 1 badanie dla GXR vs ATX (Hervas 2014)	<u>ATX vs GXR:</u> - skurczowe ciśnienie krwi: MD=3,9 mmHg [95%CI: 2,73; 5,07], p<0,05; - puls: MD=9,64 ud./min [95%CI: 8,04; 11,25], p<0,05; <u>GXR vs ATX:</u>	Stosowanie guanfacyny było związane ze zmniejszeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz pulsu u dzieci i młodzieży względem

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
	Collection, ProQuest Dissertations and Theses, WHO International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov z data odcięcia do 18 stycznia 2024 r.			- rozkurczowe ciśnienie krwi: MD=-4,28 mmHg [95%CI: -5,37; -3,19], p<0,05; - QTc: MD=0,21 ms [95%CI: -0,1; 0,51], p=ns.	placebo. Brak wniosków specyficznie dla porównania guanfacyny z atomoksetyną.
Joseph 2017	MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL, Science Citation Index z datą odcięcia do maja 2016 r.	Tak/tak/tak	36 badań RCT włączonych do metaanalizy sieciowej, w tym 1 badanie dla GXR vs ATX (Hervas 2014)	<u>GXR vs ATX:</u> - zmiana wyniku ADHD-RS-IV: GXR vs PLA: MD=-8,68 pkt [95%CrI: -10,63; -6,72], p<0,05; ATX vs PLA: MD=-6,88 pkt [95%CrI: -8,22; -5,49], p<0,05; - poprawa w skali CGI-I: GXR vs PLA: OR=3,34 [95%CrI: 2,16; 5,22], p<0,05; ATX vs PLA: OR=2,69 [95%CrI: 1,52; 5,03], p<0,05; - przerwanie leczenia niezależnie od przyczyny: GXR vs PLA: OR=0,82 [95%CrI: 0,58; 1,18], p=ns; ATX vs PLA: OR=0,83 [95%CrI: 0,63; 1,11], p=ns; - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: GXR vs PLA: OR=4,50 [95%CrI: 2,14; 10,31], p<0,05; ATX vs PLA: OR=2,35 [95%CrI: 1,27; 4,37], p<0,05.	Wśród leków niestymulujących guanfacyna okazała się bardziej skuteczna niż atomoksetyna w zakresie zmiany całkowitego wyniku ADHD-RS-IV (prawdopodobieństwo większej skuteczności 93,91%) i odpowiedzi CGI-I (prawdopodobieństwo większej skuteczności 76,13%). Wśród leków niestymulujących prawdopodobieństwo częstszego przerwania leczenia guanfacyną niż atomoksetyną z powodu zdarzeń niepożądanych wynosiło 92,26%.
Li 2017	PubMed, Embase, The Cochrane Central Register of	Nie/tak/nie	36 badań RCT włączonych do metaanalizy sieciowej,	<u>GXR vs ATX:</u> zmiana wyniku ADHD-RS: MD=-0,46 pkt [95%CI: -3,38; 2,28], p=ns;	Guanfacyna charakteryzuje się wysoką skutecznością w zakresie poprawy ADHD-RS i Conners' Parent Rating

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
	Controlled Trials (CENTRAL) z datą odcięcia do kwietnia 2016 r.		w tym 1 badanie dla GXR vs ATX (Hervas 2014)	- przerwanie leczenia niezależnie od przyczyny: OR=0,95 [95%CI: 0,66; 1,37], p=ns; - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: OR=2,54 [95%CI: 1,38; 5,21], p<0,05; - przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności: OR=0,86 [95%CI: 0,53; 1,35], p=ns.	Scale. Jej stosowanie jest związane z większą częstością przerwania leczenia. Brak wniosków specyficznie dla porównania guanfacyny z atomoksetyną.
Luan 2017	PubMed, Embase, Cochrane library i CNKI z datą odcięcia do 29 marca 2017 r.	Podane słowa kluczowe/bd/tak	73 badania, w tym 1 badanie dla GXR vs ATX (Hervas 2014)	<u>GXR vs ATX:</u> - zmiana wyniku ADHD-RS: MD=-0,19 pkt [95%CI: -4,90; 4,59], p=ns; - przerwanie leczenia niezależnie od przyczyny: OR=0,92 [95%CI: 0,66; 1,28], p=ns; - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: OR=2,29 [95%CI: 1,20; 4,57], p=ns; - przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności: OR=0,79 [95%CI: 0,49; 1,30], p=ns; <u>ATX vs GXR:</u> - nudności: OR=0,51 [95%CI: 0,26; 0,96], p<0,05; - ból brzucha: OR=1,22 [95%CI: 0,82; 1,86], p=ns; - wymioty: OR=1,68 [95%CI: 0,89; 3,39], p=ns.	Lisdeksamfetamina i metylofenidat charakteryzują się wysoką skutecznością i są dobrze tolerowane przez pacjentów. Spośród leków niestymulujących, klonidynę można rozważyć ze względu na jego znaczną skuteczność i tolerancję. Atomoksetyna i guanfacyna są zalecane z umiarkowaną siłą. Brak wniosków specyficznie dla porównania guanfacyny z atomoksetyną.
NICE 2018	Medline (OVID), EMBASE (OVID), The Cochrane Library	Tak/tak/tak	82 badania, w tym 70 badań RCT	<u>ATX vs GXR:</u>	U dzieci i młodzieży z ADHD przeprowadzono jedno badanie

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisanie etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
	(Wiley), PsycINFO (ProQuest) z datą odcięcia do 28 kwietnia 2017 r.		u dzieci i młodzieży w wieku 5-18 lat (w tym 1 badanie dla GXR vs ATX - Hervas 2014)	- ocena objawów ADHD, ocena badacza: MD=8,90 pkt [95%CI: 5,57; 12,23], $p<0,00001$; - poprawa w skali CGI: RR=0,84 [95%CI: 0,68; 1,04], $p=ns$; - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: RR=0,57 [95%CI: 0,20; 1,65], $p=ns$.	bezpośrednio porównujące atomoksetynę z guanfacyną, które ogólnie wykazało klinicznie istotną korzyść guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną.
Padilha 2018	PubMed, The Cochrane Library, IPA, EMBASE, Science Direct, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, SCIELO, LILACS, PSYCOInfo z datą odcięcia do lutego 2017 r.	Tak/tak/tak	48 badań RCT (brak włączonych badań bezpośrednio porównujących GXR i ATX)	<u>ATX vs GXR:</u> - poprawa w skali CGI: MD=1,65 pkt [95%CrI: 0,65; 4,17], $p<0,05$; - zaburzenia snu: OR=1,90 [95%CrI: 0,73; 5,04], $p=ns$; - zmniejszony apetyt: OR=0,40 [95%CrI: 0,18; 0,89], $p<0,05$; - wydarzenie behawioralne: OR=1,72 [95%CrI: 0,39; 6,84], $p=ns$; - zdarzenia niepożądane łącznie: OR=1,53 [95%CrI: 0,56; 3,89], $p=ns$.	Stosowanie guanfacyny było bardziej skuteczne niż stosowanie atomoksetyny w populacji dzieci i młodzieży z ADHD. Stosowanie atomoksetyny było związane ze zwiększoną częstością występowania zmniejszenia apetytu.
CADTH 2014	EMBASE i Medline z datą odcięcia do 8 stycznia 2014 r.	Tak/tak/tak	8 badań RCT, w tym 1 badanie dla GXR vs ATX (Hervas 2014, nieopublikowane)	<u>GXR vs ATX (analiza MAIC Wnioskodawcy na podstawie 3 badań RCT):</u> - zmiana wyniku skali ADHD-RS - GXR LOW 0,046 mg/kg do 0,075 mg/kg/d vs ATX: - MD=-17,3 pkt [95%CI: -19,9; -14,7] vs MD=-13,6 pkt [95%CI: -16,6; -10,6], $p=0,07$; - zmiana wyniku skali ADHD-RS - GXR MID 0,075 mg/kg do 0,090 mg/kg/d vs ATX: - MD=-19,6 pkt [95%CI: -23,9; -15,3] vs MD=-13,6 pkt [95%CI: -16,6; -10,6], $p=0,02$;	Monoterapia guanfacyną miała podobny wpływ na wskaźniki ADHD, jak monoterapia atomoksetyną w jednym krótkoterminowym badaniu RCT.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisanie etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
				- zmiana wyniku skali ADHD-RS - GXR MID 0,075 mg/kg do 0,090 mg/kg/d vs ATX: -MD=-20,6 pkt [95%CI: -16,6; -10,6] vs MD=-13,6 pkt [95%CI: -16,6; -10,6], p<0,01; <u>Wyniki badania Hervas 2014 (częściowo zaczerpnięte):</u> - stosowanie GXR i ATX było istotnie statystycznie bardziej skuteczne od placebo w domenie nauki/szkoły WFIRS (różnice w porównaniu z placebo: -0,22, p=0,003 dla GXR; -0,16, p=0,026 dla ATX) i w wyniku globalnym (różnice w porównaniu z placebo: -0,17, p=0,001 dla GXR; -0,10, p=0,048 dla ATX) tego kwestionariusza, ale tylko; - stosowanie GXR było istotnie statystycznie bardziej skuteczne od placebo w domenie rodzinnej WFIRS (różnice w porównaniu z placebo -0,21, p=0,006 dla GXR; -0,09, p=0,242 dla ATX).	
SMC 2016	Bd	Bd/bd/bd	Badanie Hervas 2014	<u>GXR vs ATX (Hervas 2014):</u> - zmiana wyniku skali ADHD-RS-IV: MD=-5,1 pkt [95%CI: -8,2; -2,0], p=0,001; - chorzy z poprawą w skali CGI-I: 68% vs 56%; - zmiana wyniku WFIRS-P domena „nauka i szkoła” vs placebo: MD=-0,22 pkt [95%CI: -0,36; -0,08], p=0,003 dla GXR i MD=-0,16 pkt [95%CI: -0,31; -0,02], p=0,026 dla ATX; - zmiana wyniku WFIRS-P domena „rodzinna” vs placebo: MD=-0,21 pkt [95%CI: -0,36; -0,06], p=0,006 dla GXR	Na podstawie przeprowadzonej oceny guanfacyna została zaakceptowana w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne. Leczenie

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisanie etapów selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
				i MD=-0,09 pkt [95%CI: -0,24; -0,06], p=ns dla ATX; • zdarzenia niepożądane łącznie: 77% vs 68%; • zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu: 7% vs 1,8%; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia: 7,9% vs 4,5%; • senność: 44% vs 18%; • ból głowy: 26% vs 20%; • zmęczenie: 25% vs 21%.	musi być stosowane w ramach kompleksowego programu leczenia ADHD, zazwyczaj obejmującego działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne.

4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badania wtórne oceniono między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

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

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

Szczegółową ocenę poszczególnych opracowań wtórnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 5. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Catala-Lopez 2017	Correll 2021	Cortese 2018	Farhat 2025	Joseph 2017	Li 2017	Luan 2017	NICE 2018	Padilha 2018	CADTH 2014	SMC 2016
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Tak	Częścio wo tak	Tak	Tak	Tak	Częścio wo tak	Częścio wo tak	Tak	Częścio wo tak	Tak	Nie
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Brak danych	Brak danych	Tak	Tak	Brak danych
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Brak danych	Brak danych	Tak	Brak danych	Brak danych	Brak danych
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Częścio wo tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Catala-Lopez 2017	Correll 2021	Cortese 2018	Farhat 2025	Joseph 2017	Li 2017	Luan 2017	NICE 2018	Padilha 2018	CADTH 2014	SMC 2016
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Tak	Częściowo tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Częściowo tak	Tak	Tak	Tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak	Nie dotyczy	Tak	Tak	Nie	Nie	Brak danych	Tak	Nie	Nie	Nie
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie	Nie	Nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Catala-Lopez 2017	Correll 2021	Cortese 2018	Farhat 2025	Joseph 2017	Li 2017	Luan 2017	NICE 2018	Padilha 2018	CADTH 2014	SMC 2016
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie
Ogólna ocena	Wysoka	Krytycznie niska	Umiarkowana	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z atomoksetyną w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych i wtórnych przedstawiono poniżej (Ryc. 2).

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

Osiągnięto pełną zgodność między analizami.

Z uwagi na brak odnalezienia badań randomizowanych oceniających stosowanie guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w porównaniu z atomoksetyną, w ramach dodatkowych dowodów poszukiwano badań randomizowanych oceniających stosowanie guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w porównaniu z dowolnym komparatorem u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem (patrz aneks 14.3). Odnaleziono **2 randomizowane badania kliniczne (Wilens 2012, van Stralen 2020)**, w których oceniano stosowanie guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym (metylofenidat, amfetamina) w porównaniu ze stosowaniem placebo w skojarzeniu z lekiem stymulującym, u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem.

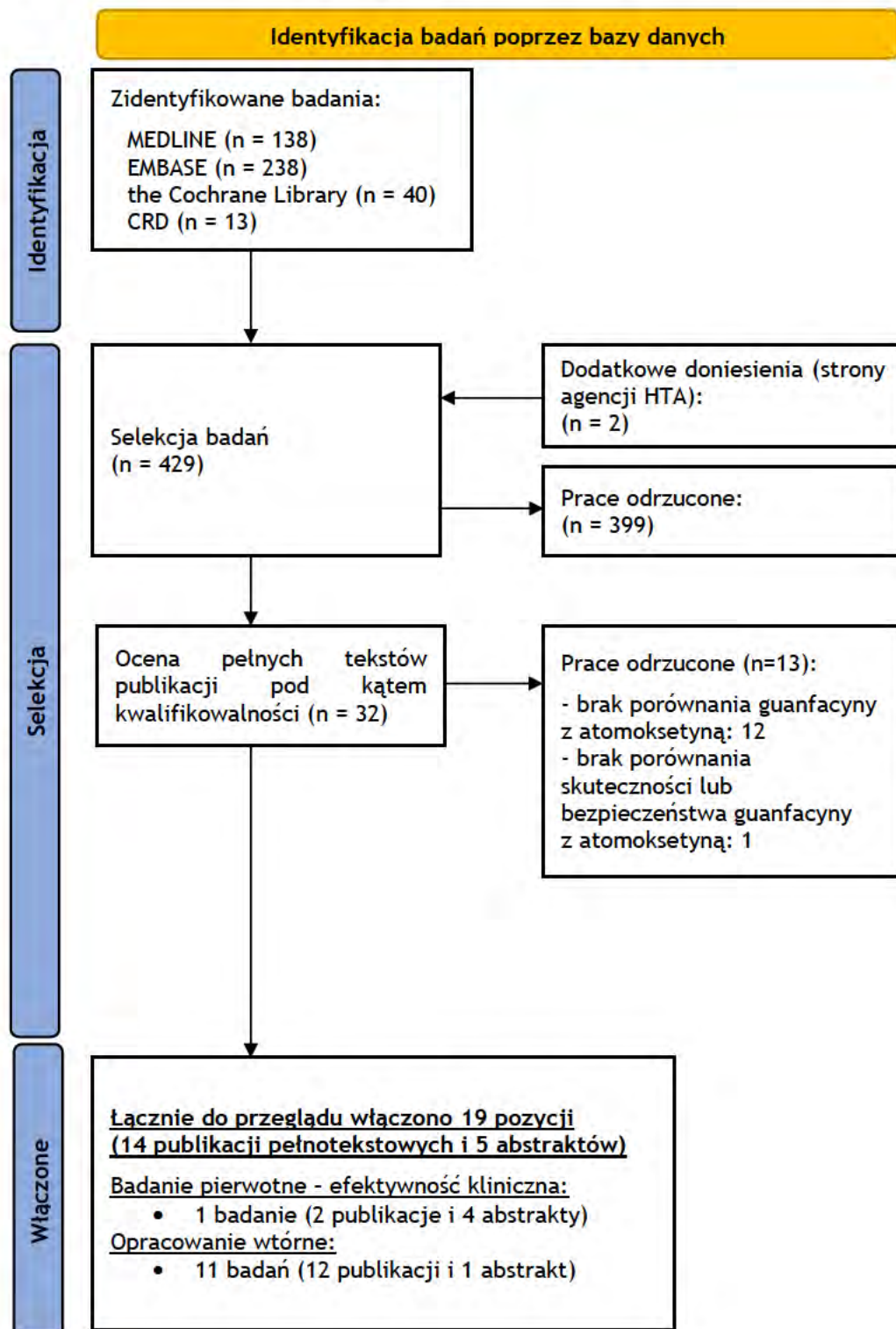
Nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie atomoksetyny w porównaniu z lekiem stymulującym (metylofenidat, amfetamina), przeprowadzonych u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem (patrz aneks 14.4), a więc przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe.

Badania Wilens 2012 i van Stralen 2020 opisano w ramach dodatkowych dowodów w rozdz. 7.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.11.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.12.

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych i opracowań wtórnych dla guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi - porównanie z atomoksetyną (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Badanie **Hervas 2014** było międzynarodowym, wieloośrodkowym randomizowanym badaniem klinicznym. Celem badania była optymalizacja dawki oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR) w porównaniu z placebo u dzieci i młodzieży z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Ramię atomoksetyny (ATX) zostało dołączone, aby zapewnić dane referencyjne w porównaniu z placebo. Badanie przeprowadzono w 58 ośrodkach w 11 krajach europejskich (Austria, Francja, Niemcy, Irlandia, Włochy, Polska, Rumunia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania i Ukraina), USA i Kanadzie w okresie od stycznia 2011 r. do maja 2013 r.

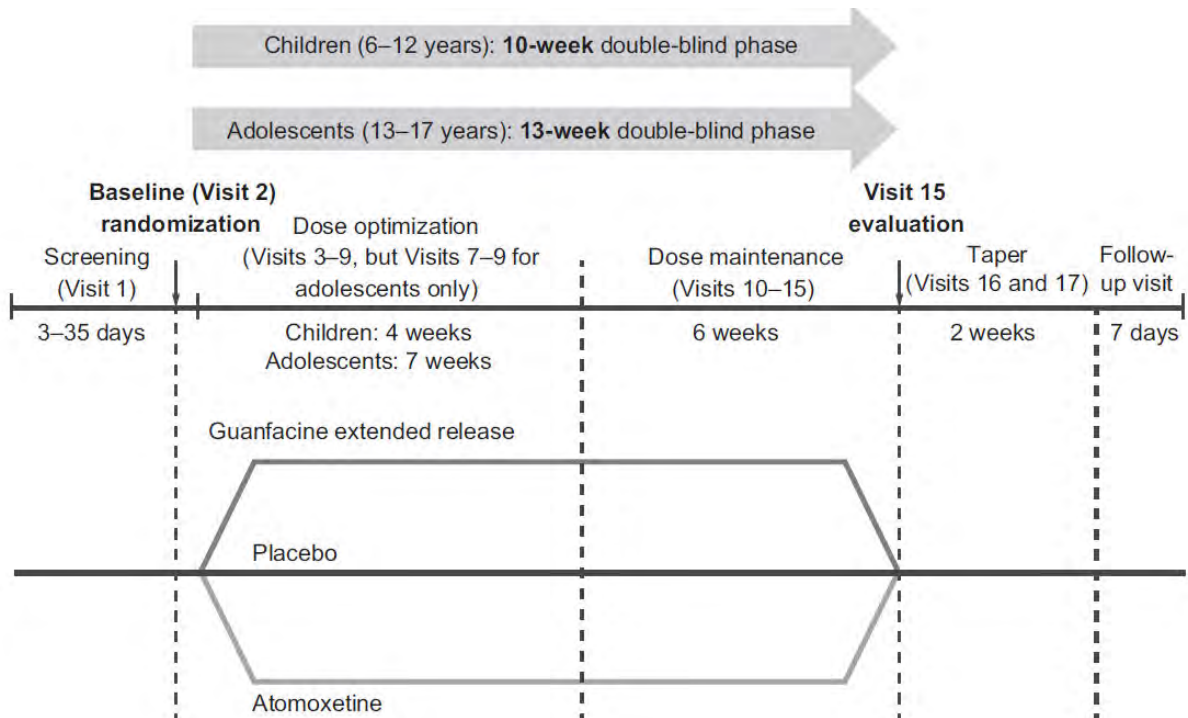
Do badania włączono dzieci i młodzież płci męskiej i żeńskiej (w wieku 6-17 lat) z rozpoznaniem ADHD o co najmniej umiarkowanym nasileniu, zdefiniowanym na podstawie wyjściowego wyniku w skali ADHD-RS-IV z wynikiem całkowitym wynoszącym 32 lub wyższym i minimalnym wynikiem w skali *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S) wynoszącym 4. Włączono osoby z odpowiednim do wieku funkcjonowaniem intelektualnym: pomiary ciśnienia krwi w 95. percentylu dla wieku, płci i wzrostu, oraz ze zdolnością do połykania tabletek lub kapsułek. Dziewczeta w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego z moczu podczas badania przesiewowego i wyjściowego oraz spełniać wszelkie wymagania protokołu dotyczące antykoncepcji. Ponadto uczestnicy i ich rodzice/opiekunowie prawni musieli być chętni i zdolni w pełni przestrzegać procedur badania i ograniczeń określonych w protokole. Osoby, które przyjmowały od 80% do 120% całkowitej ilości przyjmowanych leków, były uznawane za przestrzegające protokołu badania.

Pierwsze 4 tygodnie badania (7 tygodni w przypadku młodzieży od 13 lat) stanowił okres optymalizacji dawki, po którym następował 6-tygodniowy okres podtrzymywania dawki, 2-tygodniowy okres zmniejszania dawki oraz wizyta kontrolna tydzień po ostatniej dawce (patrz poniższy schemat). Całkowity czas trwania leczenia w badaniu po okresie przesiewowym wynosił 10 tygodni dla dzieci (6-12 lat) i 13 tygodni dla młodzieży (13-17 lat), aby umożliwić wszystkim uczestnikom osiągnięcie optymalnej dawki od 0,05 mg/kg/dzień do 0,12 mg/kg/dzień guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR).

Można zaobserwować dodatkowe korzyści ze stosowania guanfacyny przy wyższych dawkach, ale tylko wtedy, gdy dawki te są dobrze tolerowane. Niektórzy chorzy mogą odpowiednio reagować na niższe dawki guanfacyny, ale optymalizacja dawki jest zalecana we wszystkich przypadkach. W badaniu Hervas 2014 dostosowanie dawki guanfacyny zależało od decyzji lekarza.

Chorzy włączeni do badania byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do grup guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR), atomoksetyny (ATX) lub placebo.

Ryc. 3. Schemat badania Hervas 2014.



Przydział do leczenia był stratyfikowany w zakresie grupy wiekowej (6-12 lub 13-17 lat) i kraju.

Chorzy otrzymali instrukcje dotyczące przyjmowania przypisanego leku raz dziennie, o podobnej porze, każdego ranka. Zalecono im również konsekwentne podawanie leków, uwzględniając porę posiłku i rodzaj posiłku (unikanie posiłków o wysokiej zawartości tłuszczu). Lek wydawano podczas wizyty początkowej, każdej wizyty dotyczącej optymalizacji dawki, każdej wizyty podtrzymującej oraz pierwszej wizyty w ramach zmniejszania dawki, na kolejny okres dawkowania.

Badanie zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Guanfacynę podawano w tabletkach (1, 2, 3 i 4 mg), a atomoksetynę w kapsułkach (10, 18, 25, 40 i 60 mg). W przypadku guanfacyny podawano jedną tabletkę leku (jeśli zoptymalizowano leczenie do dawki 1-4 mg) lub dwie tabletki (jeśli zoptymalizowano leczenie do dawki 5-7 mg). Dawkowanie guanfacyny u dzieci rozpoczynano od 1 mg/dobę i zwiększano o 1 mg po co najmniej 1 tygodniu, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki 4 mg/dobę. Dawkowanie guanfacyny u młodzieży rozpoczynano od 1 mg/dobę i zwiększano o 1 mg po upływie tygodnia do maksymalnej dawki 4, 5, 6 lub 7 mg/dobę, jeśli masa ciała mieściła się w przedziale odpowiednio 34,0-41,4, 41,5-49,4, 49,5-58,4 oraz 58,5-91,0 kg. W przypadku atomoksetyny podawano jedną kapsułkę leku lub odpowiadającą jej kapsułkę placebo (jeśli zoptymalizowano leczenie do dawki 60 mg/dobę) lub dwie kapsułki (jeśli zoptymalizowano leczenie do dawki ponad 60 mg). Dawkowanie atomoksetyny rozpoczynano od 0,5 mg/kg/dobę u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 70 kg na początku badania i zwiększano do dawki docelowej około 1,2 mg/kg/dobę, a jeśli była dobrze tolerowana po upływie minimalnej 1 tygodnia, do maksymalnie 1,4 mg/kg/dobę. Dawkowanie atomoksetyny u dzieci i młodzieży o masie ciała 70 kg lub większej na początku (wizyta 2) rozpoczęto od 40 mg/dobę. Dawkę zwiększono do 80 mg/dobę, a następnie, po 1 tygodniu,

zwiększono ponownie do 100 mg/dobę (całkowita dopuszczalna maksymalna dawka dobową), jeśli było to konieczne.

Za optymalną odpowiedź na leczenie uznawano redukcję całkowitego wyniku kwestionariusza ADHD-RS-IV o co najmniej 30% w stosunku do wartości wyjściowej oraz ocenę *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I) na poziomie 1 („bardzo duża poprawa”) lub 2 („duża poprawa”), przy braku problemów związanych z bezpieczeństwem lub tolerancją. U chorych, u których nie uzyskano powyższej redukcji, ale którzy nadal tolerowali leczenie, badacz mógł zdecydować o zmianie dawki na wyższą. Jeśli uzyskano 30% lub więcej redukcji całkowitego wyniku ADHD-RS-IV w stosunku do wartości początkowej, a optymalna dawka była dobrze tolerowana i możliwe było osiągnięcie potencjalnej dodatkowej redukcji objawów, dawkę można było zwiększyć do następnej dawki. W razie potrzeby dawkę można było zmniejszyć w 4. tygodniu lub przed w przypadku dzieci lub w 7. tygodniu lub przed w przypadku młodzieży. Po zmianie do optymalnej dawki kontynuowano codzienne dawki poranne przez kolejne 6 tygodni. Po zakończeniu badania lub jego przedwczesnym zakończeniu dawki stopniowo zmniejszano w ciągu 2 tygodni. Wizyta kontrolna w celu sprawdzenia bezpieczeństwa odbyła się tydzień po podaniu ostatniej dawki badanego leku.

Szczegółową charakterystykę badania Hervas 2014 włączonego do analizy zamieszczono w poniższych tabelach.

Tab. 6. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas trwania leczenia	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
Hervas 2014	Międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	58 ośrodkach w 11 krajach europejskich (Austria, Francja, Niemcy, Irlandia, Włochy, Polska, Rumunia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania i Ukraina), USA i Kanadzie	338	4 (u dzieci) lub 7 (u młodzieży) tygodni optymalizacja dawki, 6 tygodni faza podtrzymania dawki, 2 tygodnie faza zmniejszania dawki, 1 tydzień obserwacji	Dzieci i młodzież w wieku 6-17 lat z rozpoznaniem ADHD o co najmniej umiarkowanym nasileniu, zdefiniowanym na podstawie wyjściowego wyniku w skali ADHD-RS-IV z wynikiem całkowitym wynoszącym 32 lub wyższym i minimalnym wynikiem w skali <i>Clinical Global Impression-Severity</i> (CGI-S) wynoszącym 4	• GXR, 1-7 mg/d, w zależności od masy ciała[^] N=115,* • ATX, 1,2-1,4 mg/kg/d lub 80/100 mg/d, w zależności od masy ciała^{^^} N=112, • PLA, N=111.

* jeden chory nie otrzymał leczenia i został wykluczony z analizy skuteczności i bezpieczeństwa; [^] dawkowanie guanfacyny u dzieci rozpoczynano od 1 mg/dobę i zwiększano o 1 mg po co najmniej 1 tygodniu, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki 4 mg/dobę. Dawkowanie guanfacyny u młodzieży rozpoczynano od 1 mg/dobę i zwiększano o 1 mg po upływie tygodnia do maksymalnej dawki 4, 5, 6 lub 7 mg/dobę, jeśli masa ciała mieściła się w przedziale odpowiednio 34,0-41,4, 41,5-49,4, 49,5-58,4 oraz 58,5-91,0 kg; ^{^^} dawkowanie atomoksetyny rozpoczynano od 0,5 mg/kg/dobę u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 70 kg na początku badania i zwiększano do dawki docelowej około 1,2 mg/kg/dobę, a jeśli była dobrze tolerowana po upływie minimalnej 1 tygodnia, do maksymalnie 1,4 mg/kg/dobę. Dawkowanie atomoksetyny u dzieci i młodzieży o masie ciała 70 kg lub większej na początku (wizyta 2) rozpoczęto od 40 mg/dobę. Dawkę zwiększono do 80 mg/dobę, a następnie, po 1 tygodniu, zwiększono ponownie do 100 mg/dobę (całkowita dopuszczalna maksymalna dawka dobową), jeśli było to konieczne.

Tab. 7. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Hervas 2014	Tak	Opisane	Shire Development, LLC	Tak*	<i>Superiority</i> **	Tak

* skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; ** domyślnie przyjęto hipotezę *superiority*.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie ze skalą Jadad oraz zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2 wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2 ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2 oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

- zmiana wyniku skali *ADHD Rating Scale-IV* (ADHD-RS-IV);
- wynik "norma/na granicy normy" w skali *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S);
- poprawa w skali *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I);
- zmiana wyniku skali *Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent* (WFIRS-P);
- zdarzenia niepożądane łącznie;
- ciężkie zdarzenia niepożądane.

Ocenę jakości włączonego do niniejszej analizy badania wg skali Jadad przedstawiono w Tab. 8. Zgodnie ze skalą Jadad oceniono opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Badanie Hervas 2014 oceniono na 4 pkt. w skali Jadad, co świadczy o jego umiarkowanie wysokiej jakości. W badaniu nie opisano metod zaślepienia.

Tab. 8. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
Hervas 2014	2*	1**	1	4	IIA

* randomizacja automatyczna, poprzez interaktywny system odpowiedzi głosowej; ** brak opisu metod zaślepienia.

Szczegółową ocenę badania zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration (RoB 2) w formie tabelarycznej przedstawiono w aneksie 14.7. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Ryc. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo.

ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	D1	D2	D3	D4	D5	Ogólny błąd		
Hervas 2014	GXR	ATX	zmiana wyniku skali ADHD-RS-IV	1	+	?	+	+	+	?	+	Niskie ryzyko
Hervas 2014	GXR	ATX	wynik "norma/na granicy normy" w skali CGI-S	1	+	?	+	+	+	?	?	Pewne zastrzeżenia
Hervas 2014	GXR	ATX	poprawa w skali CGI-I	1	+	?	+	+	+	?	-	Wysokie ryzyko
Hervas 2014	GXR	ATX	zmiana wyniku skali WFIRS-P	1	+	?	+	+	+	?	D1	Proces randomizacji
Hervas 2014	GXR	ATX	zdarzenia niepożądane	1	+	?	+	+	+	?	D2	Odchylenie od zaplanowanych interwencji
Hervas 2014	GXR	ATX	ciężkie zdarzenia niepożądane	1	+	?	+	+	+	?	D3	Brakujące dane wynikowe
											D4	Pomiar efektu
											D5	Selekcja raportowanych wyników

W domenie „odchylenie od zaplanowanych interwencji” zidentyfikowano pewne zastrzeżenia wynikające z braku opisu metod zaślepienia. W pozostałych domenach uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego. Pewne zastrzeżenia w zakresie ogólnego błędu wynikały z braku opisu metod zaślepienia w badaniu Hervas 2014 - patrz Ryc. 4.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do randomizowanego badania włączonego do analizy.

Tab. 9. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Hervas 2014	• dzieci i młodzież płci męskiej i żeńskiej; • wiek: 6-17 lat; • rozpoznanie ADHD o co najmniej umiarkowanym nasileniu, zdefiniowanym na podstawie wyjściowego wyniku w skali ADHD-RS-IV z sumą punktów 32 lub wyższą oraz minimalnym wynikiem w skali <i>Clinical Global Impression-Severity</i> (CGI-S) wynoszącym 4; • odpowiednie do wieku funkcjonowanie intelektualne; • pomiary ciśnienia krwi mieszczące się w 95. percentylu dla wieku, płci i wzrostu; • zdolność do polykania tabletek lub kapsułek; • ujemny wynik testu ciążowego z moczu podczas badania przesiewowego i spełnienie wymagań protokołu dotyczących antykoncepcji u dziewcząt w wieku rozrodczym; • uczestnicy i ich rodzice/opiekunowie prawni musieli chcieć i być w stanie w pełni przestrzegać procedur badania i ograniczeń określonych w protokole (za osoby przestrzegające protokołu badania uznawano osoby, które przyjmowały od 80% do 120% całkowitej dawki leków).	• klinicznie istotna choroba, w tym klinicznie istotna nieprawidłowa wizyta przesiewowa; • aktualne, współistniejące rozpoznania psychiatryczne (z wyjątkiem zaburzeń opozycyjno-buntowniczych [ODD]); • historia/obecność nieprawidłowości serca, chorób sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych, poważnych nieprawidłowości rytmu serca, omdleń, tachykardii, problemów z przewodzeniem serca, zdarzeń sercowych związanych z wysiłkiem fizycznym lub klinicznie istotnej bradykardii; • niedociśnienie ortostatyczne i/lub znana historia nadciśnienia, napadów padaczkowych i jaskry; • historia rodzinna nagłej śmierci sercowej, arytmii komorowej lub wydłużenia odstępu QT; • historia nadużywania alkoholu lub substancji psychoaktywnych; • poważne zaburzenia tikowe, w tym zespół Tourette'a.

4.2.4 Charakterystyka populacji

Średni wiek chorych włączonych do badania Hervas 2014 wynosił 11 lat. 71-73% chorych było w grupie wiekowej 6-12 lat, natomiast 27-29% - w grupie wiekowej 13-17 lat. Mężczyźni stanowili od 67% w grupie guanfacyny do 78% w grupie atomoksetyny.

Zdecydowana większość chorych miała mieszany podtyp ADHD (82-88%). Podtyp z przewagą braku uwagi zdiagnozowano u 9-13%, natomiast podtyp z przewagą nadpobudliwości i impulsywności - u 3-5%.

Czas od diagnozy ADHD wynosił od 2,0 roku w grupie atomoksetyny do 2,3 roku w grupie guanfacyny.

Wynik skali ADHD-RS-IV u chorych na początku badania wynosił 43,1 pkt w grupie guanfacyny, 43,7 pkt w grupie atomoksetyny i 43,2 pkt w grupie placebo. Zgodnie z wynikami skali CGI-S 18-30% chorych było umiarkowanie chorych, 44-53% - znacznie chorych, a 24-29% - ciężko chorych (w tym 2-3% skrajnie ciężko chorych).

U większości chorych w badaniu nie zdiagnozowano aktualnie współistniejących chorób psychicznych (85-90%). Zaburzenia opozycyjno-buntownicze rozpoznano u 9-15% chorych, natomiast objawy opozycyjno-buntownicze - u 53-62% chorych.

Stosowanie co najmniej jednego leku stymulującego w przeszłości zgłosiło około 50% wszystkich chorych (GXR: 54 [47,4%]; ATX: 57 [50,9%]; placebo: 56 [50,5%]), a stosowanie leków psychotropowych niebędących lekami stymulującymi ani przeciwpsychotycznymi zgłosiło 20,8% pacjentów (GXR: 30 [26,3%]; ATX: 22 [19,6%]; placebo: 18 [16,2%]).

Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badania Hervas 2014 była podobna we wszystkich grupach poddanych leczeniu (patrz poniższa tabela).

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji w badaniu klinicznym włączonym do niniejszej analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 10. Charakterystyka pacjentów w badaniu Hervas 2014.

	GXR, N=114	ATX, N=112	PLA, N=111
Wiek, lata, średnia (SD)	10,9 (2,77)	10,5 (2,81)	11,0 (2,76)
Grupa wiekowa, n (%)			
6-12 lat	81 (71,1)	82 (73,2)	79 (71,2)
13-17 lat	33 (28,9)	30 (26,8)	32 (28,8)
Płeć męska, n (%)	76 (66,7)	87 (77,7)	86 (77,5)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	18,79 (3,02)	18,74 (2,95)	18,78 (2,76)
Podtyp ADHD, n (%)			
Z przewagą braku uwagi	15 (13,2)	10 (8,9)	11 (9,9)
Z przewagą nadpobudliwości i impulsywności	6 (5,3)	3 (2,7)	5 (4,5)
Podtyp mieszany	93 (81,6)	99 (88,4)	95 (85,6)
Czas od diagnozy ADHD, lata, średnia (SD)	2,3 (2,67)	2,0 (2,27)	2,1 (2,57)

	GXR, N=114	ATX, N=112	PLA, N=111
Wynik skali ADHD-RS-IV na początku badania, punkty, średnia (SD)	43,1 (5,47)	43,7 (5,86)	43,2 (5,60)
Wynik skali CGI-S na początku badania, n (%)			
Umiarkowanie chory	21 (18,4)	23 (20,5)	33 (29,7)
Znacznie chory	60 (52,6)	53 (47,3)	49 (44,1)
Ciężko chory	30 (26,3)	33 (29,5)	27 (24,3)
W tym skrajnie ciężko chory	3 (2,6)	3 (2,7)	2 (1,8)
Aktualnie współistniejące choroby psychiczne, n (%)			
Brak	97 (85,1)	101 (90,2)	96 (86,5)
Rozpoznanie zaburzenia opozycyjno-buntowniczego*	17 (14,9)	10 (8,9)	14 (12,6)
Inne	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)
Objawy opozycyjno-buntownicze, n (%)**	60 (53,1)^	68 (61,8)^^	60 (54,1)

* rozpoznanie zaburzeń opozycyjno-buntowniczych na podstawie raportu z historii choroby psychiatrycznej pochodzi z diagnozy zaburzeń opozycyjno-buntowniczych w sekcji dotyczącej bieżących chorób współistniejących psychicznych;

** zdefiniowane jako wynik w podskali opozycyjnej skali *Conners' Parent Rating Scales- Revised: Long* (CPRS-R:L) podczas wizyty początkowej w ≥ 14 dla chłopców i ≥ 12 dla dziewcząt; ^ N=113; ^^ N=110.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych w badaniu Hervas 2014 włączonym do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
Hervas 2014	zmiana od wartości początkowej do uzyskanej podczas wizyty 15 (tydzień 10 dla dzieci i tydzień 13 dla młodzieży) wyniku skali ADHD-RS-IV	- zmiana od wartości początkowej do uzyskanej podczas wizyty 15 wyniku skali <i>Clinical Global Impression-Improvement</i> (CGI-I) (zmienna binarna; chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa” zostali połączeni w jedną kategorię [„poprawa”], a pozostali chorzy w grupę „brak poprawy”) podczas wizyty 15; - wynik skali <i>Clinical Global Impression-Severity</i> (CGI-I) podczas wizyty 15; - zmiana od wartości początkowej do uzyskanej podczas wizyty 15 domeny WFIRS-P „nauka i szkoła” oraz domeny „rodzina”, pozostałych domen oraz wyniku całkowitego WFIRS-P; - zmiana wyniku skali <i>Brief Psychiatric Rating Scale for Children</i> (BPRS-C); - zmiana wyniku skali <i>Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i> (C-SSRS); - bezpieczeństwo, w tym zdarzenia niepożądane.

4.2.6 Chorzy, którzy przerwali badanie

Odsetki chorych przerywających badanie Hervas 2014 były porównywalne w grupach GXR i ATX (OR=1,03 [95%CI: 0,54; 1,96], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,10; 0,11], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na). Przyczyny przerywania badania w obu grupach badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 12. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania Hervas 2014.

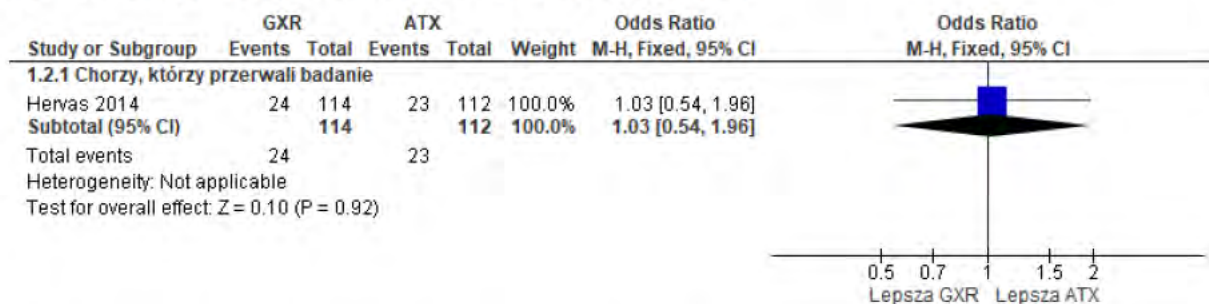
Terapia	Liczba chorych, N	Ukończenie badania, n (%)	Przerwanie badania, n (%)	Przyczyny przerwania badania				
				ZN, n (%)	Rezygnacja chorego, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Brak skuteczności, n (%)	Inne, n (%)
GXR	114	90 (78)	24 (21)	9 (8)	4 (4)	6 (5)	5 (4)	0 (0)
ATX	112	87 (78)*	23 (21)*	5 (4)	9 (8)	3 (3)	5 (4)	1 (1)

ZN - zdarzenia niepożądane; * liczby nie sumują się do łącznej liczby chorych w grupie (brak możliwości weryfikacji).

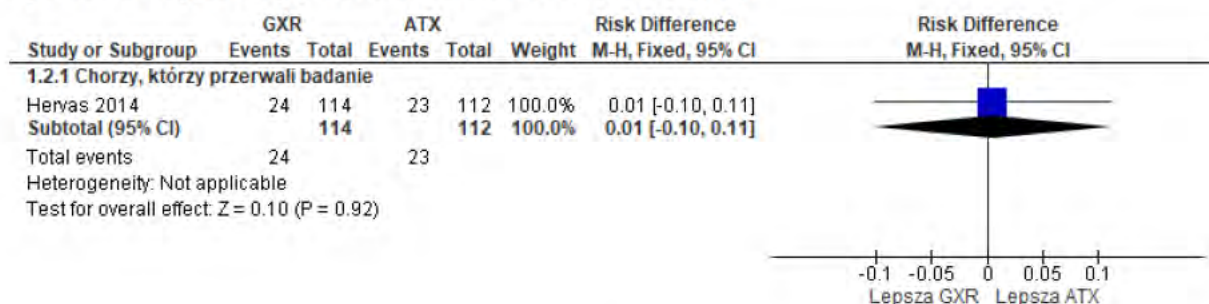
Tab. 13. Chorzy, którzy przerwali badanie Hervas 2014.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie badania	24 (21) / 23 (21)	114 / 112	1,03 [0,54; 1,96]	ns	0,01 [-0,10; 0,11]	ns	na

Ryc. 5. Chorzy, którzy przerwali badanie Hervas 2014 (OR).



Ryc. 6. Chorzy, którzy przerwali badanie Hervas 2014 (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

W celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) przeszukano listę badań klinicznych, uzyskaną wyniku przeszukiwania rejestrów *ClinicalTrials.gov* oraz *ClinicalTrialsRegister.eu*.

Podczas przeszukiwania w obydwu bazach korzystano ze słowa kluczowego „guanfacine”. W bazie *ClinicalTrials* otrzymano 94 wyniki, a w bazie *ClinicalTrialsRegister* - 10 wyników. W poniższych tabelach zestawiono wyniki dotyczące badań dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).

Tab. 14. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 12.11.2025 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT01244490	A Phase 3, Randomised, Double-blind, Multicentre, Parallel-group, Placebo- and Active-reference, Dose-optimisation Efficacy and Safety Study of Extended-release Guanfacine Hydrochloride in Children and Adolescents Aged 6-17 Years With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Dostępne wyniki; Włączone (Hervas 2014)
NCT01500694	A Phase 3, Open-label, Multicentre Study to Provide Access to Guanfacine Hydrochloride Extended-release for European Subjects With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Who Participated in Study SPD503-315 or SPD503-316	Dostępne wyniki; Włączone w ramach dodatkowych dowodów (Huss 2016)
NCT04085172	A Phase 4, Multicenter, 2-part Study Composed of a Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Active-comparator, Dose-optimization Evaluation Followed by a 1-Year Open-label Evaluation to Assess the Safety and Efficacy of Guanfacine Hydrochloride Prolonged-release (SPD503) in Children and Adolescents Aged 6 to 17 Years With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder	Brak wyników; Badanie zakończone 05.09.2025

Tab. 15. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 12.11.2025 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
2010-018579-12	A Phase 3, Randomised, Double-blind, Multicentre, Parallel-group, Placebo- and Active-reference, Dose-optimisation Efficacy and Safety Study of Extended-release Guanfacine Hydrochloride in Children and Adolescents aged 6-17 years with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Dostępne wyniki; Włączone (Hervas 2014)
2011-004668-31	A Phase 3, Open-label, Multicentre, Protocol to Provide Access to Guanfacine Hydrochloride Extended Release for European Subjects with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) who Participated in Study SPD503-315 or SPD503-316	Dostępne wyniki; Włączone w ramach dodatkowych dowodów (Huss 2016)
2018-000821-29	A Phase 4, Multicenter, 2-part Study Composed of a 1-Year Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Active-comparator, Dose-optimization Evaluation followed by a 1-Year Open-label Evaluation to Assess the Safety and Efficacy of Guanfacine Hydrochloride Prolonged release (SPD503) in Children and Adolescents aged 6 to 17 Years with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder	Brak wyników; Badanie w toku

5 Ocena skuteczności

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

Z uwagi na brak przedstawienia wyników dla średnich zmian niektórych parametrów od wartości początkowych w poszczególnych analizowanych w badaniu grupach, a jedynie zmian dla guanfacyny i atomoksetyny w porównaniu z placebo, w celu porównania pośredniego guanfacyny i atomoksetyny wykorzystano metodę Buchera (patrz rozdz. 14.10).

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

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

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

Tab. 16. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014: GXR vs ATX.

Punkt końcowy	Parametr	GXR (N=114)	N	ATX (N=112)	N
Skala ADHD-RS-IV - populacja całkowita					
Wynik całkowity, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	-23,9 (12,41)	114	-18,6 (11,91)	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	Bd			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-8,9 [-11,9; -5,8], p<0,001			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-3,8 [-6,8; -0,7], p=0,017			
Domena „nadpobudliwość/impulsywność”, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	Bd			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-4,8 [-6,4; -3,2], p<0,001			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-2,0 [-3,6; -0,4], p=0,014			
Domena „nieuwaga”, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	Bd			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-4,1 [-5,8; -2,5], p<0,001			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-1,6 [-3,3; -0,0], p=0,053			

Punkt końcowy	Parametr	GXR (N=114)	N	ATX (N=112)	N
≥50% redukcja od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawa w skali CGI-I*,**	n (%)	60 (54)	112	47 (42)	112
≥30% redukcja od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawa w skali CGI-I*,**	n (%)	72 (64)	112	62 (55)	112
Skala ADHD-RS-IV - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem					
Wynik całkowity, zmiana od wartości początkowej**	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	46	Bd	48
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	Bd			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-9,8 [-14,6; -5,1], p<0,001			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-1,8 [-6,5; -2,9], p=ns			
≥50% redukcja od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV**	n (%)	24 (53)	45	15 (31)	48
≥30% redukcja od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV**	n (%)	35 (78)	45	28 (58)	48
Skala CGI-S - populacja całkowita					
Odsetki chorych z wynikiem „norma/na granicy normy”	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	Bd			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	12,3 [0,2; 24,3], p=0,04			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	0,7 [-10,8; 12,1], p=0,69			
Skala CGI-S - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem					
Norma/na granicy normy**	n (%)	16 (35)	45	7 (15)	48
Skala CGI-I - populacja całkowita					
Poprawa*	n (%)	76 (68)	114	63 (56)	112
Skala CGI-I - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem					
Poprawa*,**	n (%)	26 (58)^	45	20 (42)^	48
Skala WFIRS-P					
Domena „nauka i szkoła”, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	Bd			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-0,217 [-0,358; -0,076], p=0,003			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-0,162 [-0,305; -0,019], p=0,026			

Punkt końcowy	Parametr	GXR (N=114)	N	ATX (N=112)	N
Domena „rodzina”, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	Bd			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-0,209 [-0,358; -0,059], p=0,006			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-0,090 [-0,241; 0,061], p=0,242			
Wynik całkowity, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	Bd			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-0,165 [-0,266; -0,064], p=0,001			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-0,104 [-0,207; -0,001], p=0,048			
Domena „umiejętności życiowe”, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	Bd			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-0,094 [-0,204; 0,017], p=0,096			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-0,067 [-0,180; 0,046], p=0,242			
Domena „samoocena dziecka”, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	Bd			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-0,049 [-0,191; 0,094], p=0,500			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-0,078 [-0,222; 0,066], p=0,288			
Domena „działalność społeczna”, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	Bd			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-0,233 [-0,374; -0,092], p=0,001			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-0,111 [-0,253; 0,031], p=0,124			
Domena „ryzykowne działania”, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	Bd			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-0,056 [-0,131; 0,018], p=0,139			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-0,039 [-0,115; 0,037], p=0,315			

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

5.1 Skala ADHD-RS-IV

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

Tab. 17. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014: GXR vs ATX.

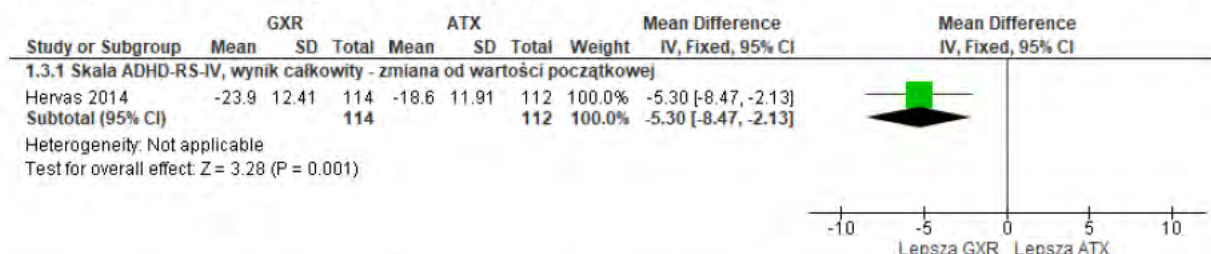
Punkt końcowy	Parametr	GXR (N=114)	N	ATX (N=112)	N
Skala ADHD-RS-IV					
Wynik całkowity, zmiana od	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	-23,9 (12,41)	114	-18,6 (11,91)	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	Bd			

Punkt końcowy	Parametr	GXR (N=114)	N	ATX (N=112)	N
wartości początkowej	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-8,9 [-11,9; -5,8], p<0,001			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-3,8 [-6,8; -0,7], p=0,017			
Domena „nadpobudliwość/impulsywność”, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	Bd			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-4,8 [-6,4; -3,2], p<0,001			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-2,0 [-3,6; -0,4], p=0,014			
Domena „nieuwaga”, zmiana od wartości początkowej	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	Bd	114	Bd	112
	MD [95%CI]: GXR vs ATX	Bd			
	MD [95%CI]: GXR vs PLA	-4,1 [-5,8; -2,5], p<0,001			
	MD [95%CI]: ATX vs PLA	-1,6 [-3,3; -0,0], p=0,053			

Tab. 18. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - skala ADHD-RS-IV, wynik całkowity, zmiana od wartości początkowej: GXR vs ATX.

Punkt końcowy	Ni/ Nk	MD [95%CI]	p
Skala ADHD-RS-IV, wynik całkowity, pkt			
Zmiana od wartości początkowej	114/112	-5,30 [-8,47; -2,13]	0,001

Ryc. 7. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - skala ADHD-RS-IV, wynik całkowity, zmiana od wartości początkowej: GXR vs ATX (MD).



Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję wyniku skali ADHD-RS-IV w grupie guanfacyny w porównaniu do obserwowanej w grupie atomoksetyny, w zakresie wyniku całkowitego, domeny „nadpobudliwość/impulsywność” oraz domeny „nieuwaga” (odpowiednio: MD=-5,1 pkt [95%CI: -8,15; -2,05], p<0,05; MD=-2,8 pkt [95%CI: -5,06; -0,54], p<0,05 oraz MD=-2,5 pkt [95%CI: -4,83; -0,17], p<0,05).

Tab. 19. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: GXR vs ATX. Skala ADHD-RS-IV - zmiana od wartości początkowej.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs komparator MD [95%CI], p	GXR vs ATX MD [95%CI], p
Skala ADHD-RS-IV, wynik całkowity, zmiana od wartości początkowej, pkt				
GXR PLA	1	114 111	-8,9 [-11,9; -5,8], p<0,001	-5,1 [-8,15; -2,05], p<0,05
ATX PLA	1	112 111	-3,8 [-6,8; -0,7], p=0,017	

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs komparator MD [95%CI], p	GXR vs ATX MD [95%CI], p
Skala ADHD-RS-IV, domena „nadpobudliwość/ impulsywność”, zmiana od wartości początkowej, pkt				
GXR PLA	1	114 111	-4,8 [-6,4; -3,2], p<0,001	-2,8 [-5,06; -0,54], p<0,05
ATX PLA	1	112 111	-2,0 [-3,6; -0,4], p=0,014	
Skala ADHD-RS-IV, domena „nieuwaga”, zmiana od wartości początkowej, pkt				
GXR PLA	1	114 111	-4,1 [-5,8; -2,5], p<0,001	-2,5 [-4,83; -0,17], p<0,05
ATX PLA	1	112 111	-1,6 [-3,3; -0,0], p=0,053	

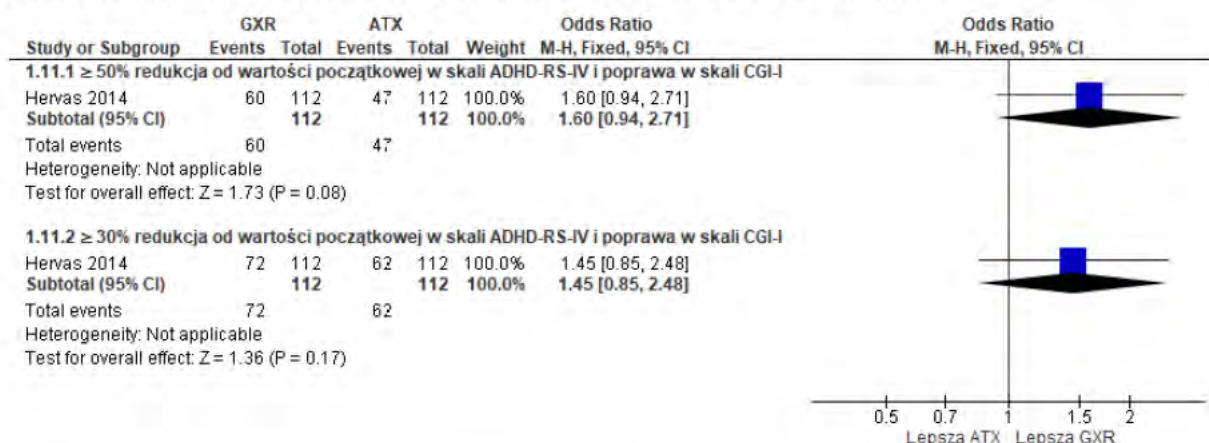
Odsetki chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawą w skali CGI-I (chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa”) były porównywalne w grupach guanfacyny i atomoksetyny (odpowiednio: OR=1,60 [95%CI: 0,94; 2,71], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,25], p=ns; NNT_{10/13 tyg.}=na oraz OR=1,45 [95%CI: 0,85; 2,48], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,04; 0,22], p=ns; NNT_{10/13 tyg.}=na).

Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcja wyniku skali ADHD-RS-IV: GXR vs ATX.

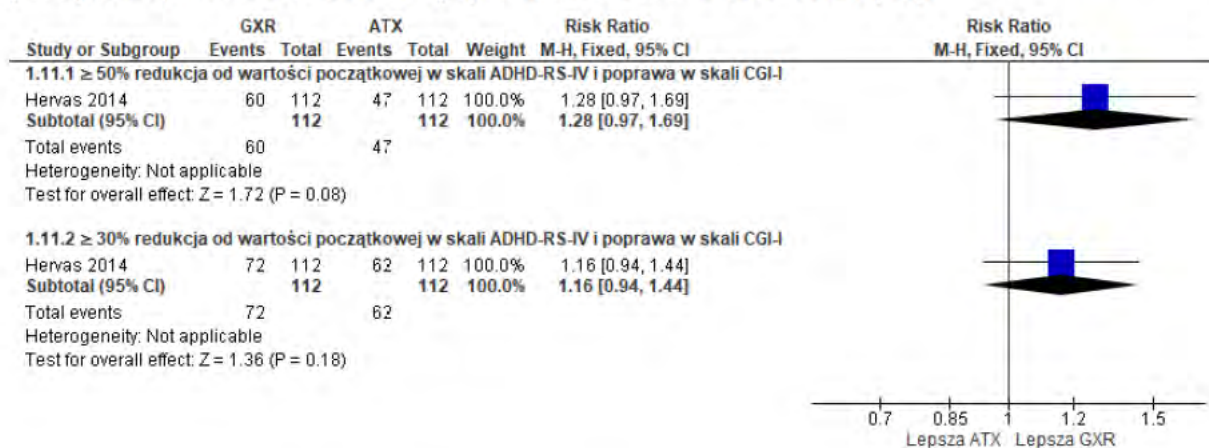
Punkt końcowy	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
$\geq 50\%$ redukcja od wartości początkowej w skali ADHD- RS-IV i poprawa w skali CGI- I ^{*,**}	60 (54)/ 47 (42)	112/ 112	1,60 [0,94; 2,71]	ns	0,12 [-0,01; 0,25]	ns	na
$\geq 30\%$ redukcja od wartości początkowej w skali ADHD- RS-IV i poprawa w skali CGI- I ^{*,**}	72 (64)/ 62 (55)	112/ 112	1,45 [0,85; 2,48]	ns	0,09 [-0,04; 0,22]	ns	na

* chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa” zostali połączeni w jedną kategorię „poprawa”; ** na podstawie publikacji Huss 2016.

Ryc. 8. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcja od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawa w skali CGI-I: GXR vs ATX (OR).



Ryc. 9. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcja od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawa w skali CGI-I: GXR vs ATX (RD).



5.1.1 Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem

W subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję wyniku całkowitego skali ADHD-RS-IV w grupie guanfacyny w porównaniu do obserwowanej w grupie atomoksetyny (MD=-8,0 pkt [95%CI: -13,08; -2,92], $p<0,05$).

Tab. 21. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem. Skala ADHD-RS-IV - zmiana od wartości początkowej.

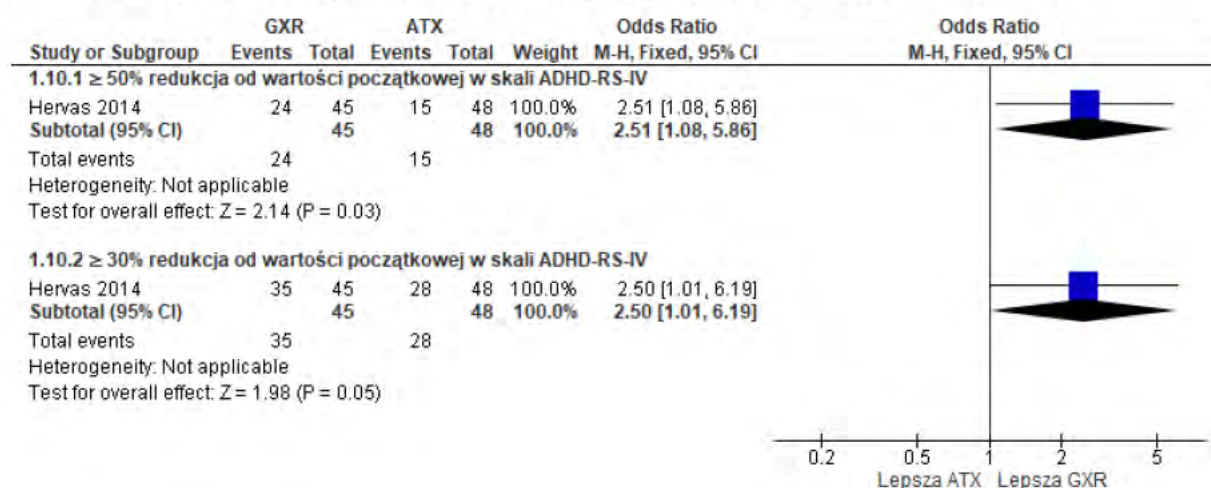
Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs komparator MD [95%CI], p	GXR vs ATX MD [95%CI], p
Skala ADHD-RS-IV, wynik całkowity, zmiana od wartości początkowej, pkt				
GXR PLA	1	46 48	-9,8 [-14,6; -5,1], $p<0,001$	-8,0 [-13,08; -2,92], $p<0,05$
ATX PLA	1	48 48	-1,8 [-6,5; 2,9], $p=ns$	

W subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem odsetki chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV były istotnie statystycznie większe w grupie guanfacyny niż w grupie atomoksetyny (odpowiednio: OR=2,51 [95%CI: 1,08; 5,86], p=0,03; RD=0,22 [95%CI: 0,02; 0,42], p=0,03; NNT_{10/13 tyg.}=5 [95%CI: 3; 41] oraz OR=2,50 [95%CI: 1,01; 6,19], p=0,05; RD=0,19 [95%CI: 0,01; 0,38], p=0,04; NNT_{10/13 tyg.}=6 [95%CI: 3; 106]).

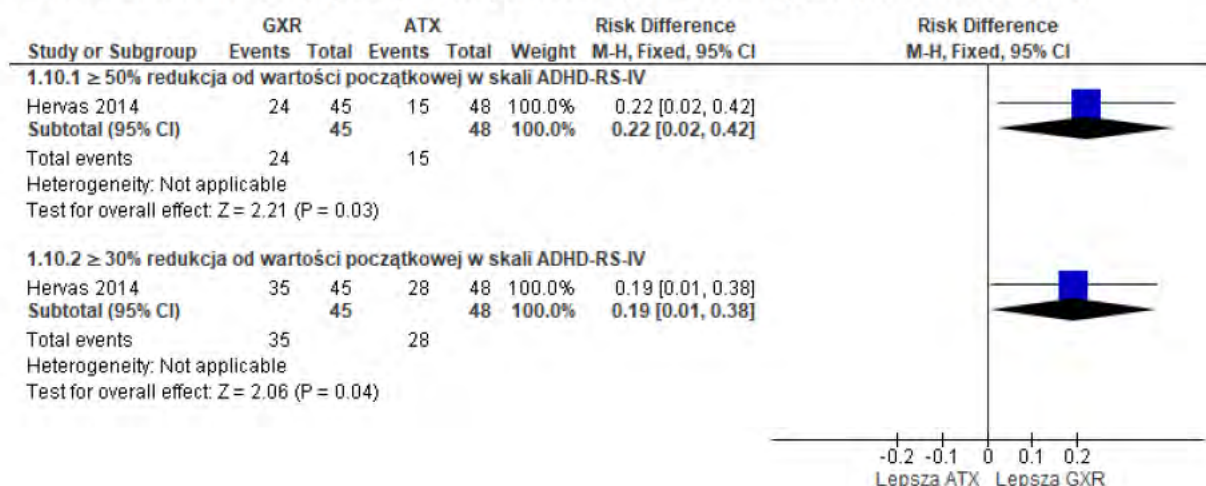
Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcja wyniku skali ADHD-RS-IV: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
$\geq 50\%$ redukcja wyniku skali ADHD-RS-IV	24 (53) / 15 (31)	45 / 48	2,51 [1,08; 5,86]	0,03	0,22 [0,02; 0,42]	0,03	5 [3; 41]
$\geq 30\%$ redukcja wyniku skali ADHD-RS-IV	35 (78) / 28 (58)	45 / 48	2,50 [1,01; 6,19]	0,05	0,19 [0,01; 0,38]	0,04	6 [3; 106]

Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcja wyniku skali ADHD-RS-IV: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem (OR).



Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcja wyniku skali ADHD-RS-IV: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem (RD).



5.2 Skala CGI-S

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S podczas stosowania guanfacyny i atomoksetyny (MD=11,6% [95%CI: -5,02; 28,22], p=ns).

Tab. 23. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: GXR vs ATX. Skala CGI-S - odsetki chorych z wynikiem norma/na granicy normy.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs komparator MD [95%CI], p	GXR vs ATX MD [95%CI], p
Skala CGI-S, odsetki chorych dla wyniku norma/na granicy normy, %				
GXR PLA	1	114 111	12,3 [0,2; 24,3], p=0,04	11,6 [-5,02; 28,22], p=ns
ATX PLA	1	112 111	0,7 [-10,8; 12,1], p=0,69	

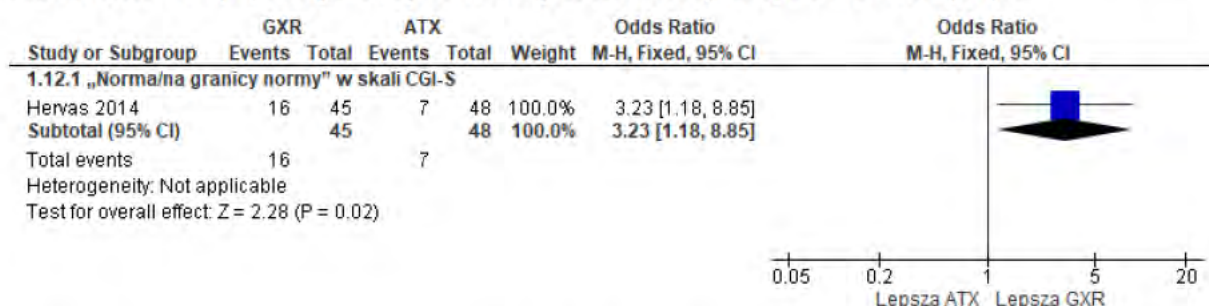
5.2.1 Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem

W subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem w grupie guanfacyny odsetki chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S były istotnie statystycznie większe niż w grupie atomoksetyny (OR=3,23 [95%CI: 1,18; 8,85], p=0,02; RD=0,21 [95%CI: 0,04; 0,38], p=0,02; NNT_{10/13 tyg.}=5 [95%CI: 3; 27]).

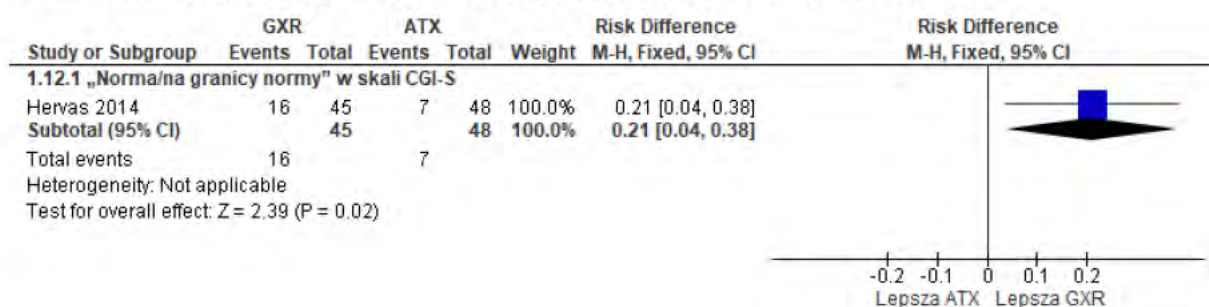
Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - „norma/na granicy normy” w skali CGI-S: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
„Norma/na granicy normy” w skali CGI-S	16 (35) / 7 (15)	45 / 48	3,23 [1,18; 8,85]	0,02	0,21 [0,04; 0,38]	0,02	5 [3; 27]

Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - „norma/na granicy normy” w skali CGI-S: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem (OR).



Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - „norma/na granicy normy” w skali CGI-S: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem (RD).



5.3 Skala CGI-I

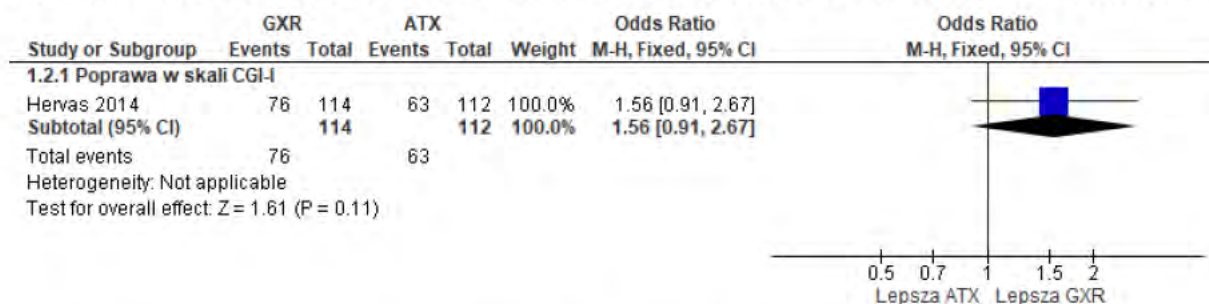
Odsetki chorych z poprawą w skali CGI-I (chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa”) były porównywalne w grupach guanfacyny i atomoksetyny (OR=1,56 [95%CI: 0,91; 2,67], p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,02; 0,23], p=ns; NNT_{10/13 tyg.}=na).

Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - poprawa w skali CGI-I: GXR vs ATX.

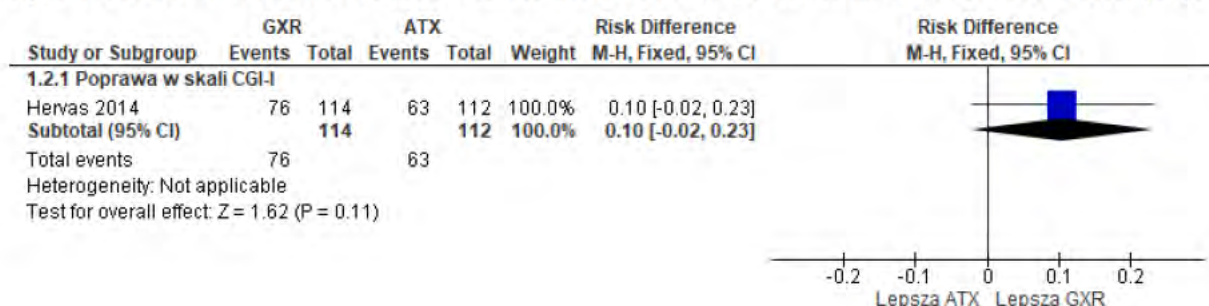
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Poprawa w skali CGI-I*	76 (68) / 63 (56)	114 / 112	1,56 [0,91; 2,67]	ns	0,10 [-0,02; 0,23]	ns	na

* chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa” zostali połączeni w jedną kategorię „poprawa”.

Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - poprawa w skali CGI-I: GXR vs ATX (OR).



Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - poprawa w skali CGI-I: GXR vs ATX (RD).



5.3.1 Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem

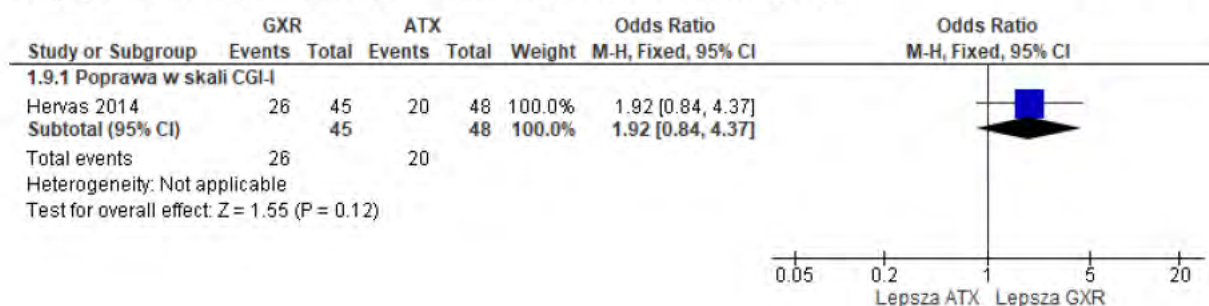
W subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem odsetki chorych z poprawą w skali CGI-I (chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa”) były porównywalne w grupach guanfacyny i atomoksetyny (OR=1,92 [95%CI: 0,84; 4,37], p=ns; RD=0,16 [95%CI: -0,04; 0,36], p=ns; NNT_{10/13 tyg.}=na).

Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - poprawa w skali CGI-I: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem.

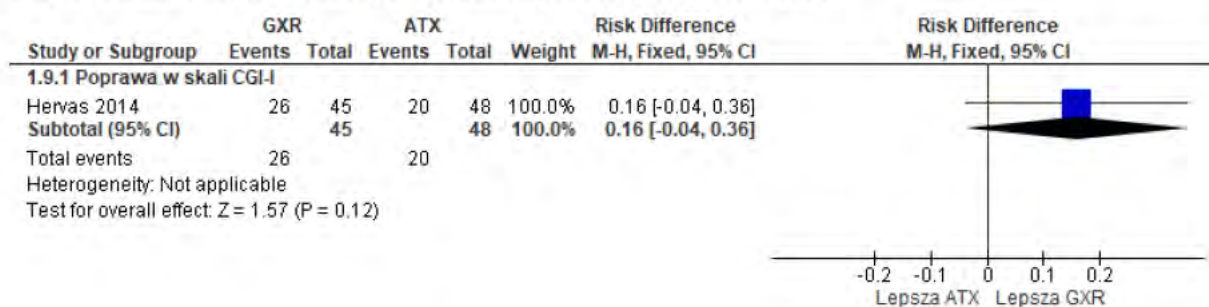
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Poprawa w skali CGI-I*	26 (58) / 20 (42)^	45 / 48	1,92 [0,84; 4,37]	ns	0,16 [-0,04; 0,36]	ns	na

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

Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - poprawa w skali CGI-I: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem (OR).



Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - poprawa w skali CGI-I: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem (RD).



5.4 Skala WFIRS-P

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic podczas stosowania guanfacyny i atomoksetyny w zmianie wyników skali WFIRS-P od wartości początkowej w zakresie wyniku całkowitego oraz domen „nauka i szkoła”, „rodzina”, „umiejętności życiowe”, „samoocena dziecka”, „działalność społeczna”, „ryzykowne działania”, (odpowiednio: MD=-0,06 pkt [95%CI: -0,21; 0,08], p=ns; MD=-0,06 pkt [95%CI: -0,26; 0,15], p=ns; MD=-0,12 pkt [95%CI: -0,33; 0,09], p=ns; MD=-0,03 pkt [95%CI: -0,19; 0,13], p=ns; MD=0,03 pkt [95%CI: -0,17; 0,23], p=ns; MD=-0,12 pkt [95%CI: -0,32; 0,08], p=ns oraz MD=-0,02 pkt [95%CI: -0,12; 0,09], p=ns).

Tab. 27. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: GXR vs ATX. Skala WFIRS-P - zmiana od wartości początkowej.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs komparator MD [95%CI], p	GXR vs ATX MD [95%CI], p
Skala WFIRS-P, wynik całkowity, zmiana od wartości początkowej, pkt				
GXR PLA	1	114 111	-0,165 [-0,266; -0,064], p=0,001	-0,06 [-0,21; 0,08], p=ns
ATX PLA	1	112 111	-0,104 [-0,207; -0,001], p=0,048	
Skala WFIRS-P, domena „nauka i szkoła”, zmiana od wartości początkowej, pkt				
GXR PLA	1	114 111	-0,217 [-0,358; -0,076], p=0,003	-0,06 [-0,26; 0,15], p=ns
ATX PLA	1	112 111	-0,162 [-0,305; -0,019], p=0,026	
Skala WFIRS-P, domena „rodzina”, zmiana od wartości początkowej, pkt				
GXR PLA	1	114 111	-0,209 [-0,358; -0,059], p=0,006	-0,12 [-0,33; 0,09], p=ns
ATX PLA	1	112 111	-0,090 [-0,241; 0,061], p=0,242	
Skala WFIRS-P, domena „umiejętności życiowe”, zmiana od wartości początkowej, pkt				
GXR PLA	1	114 111	-0,094 [-0,204; 0,017], p=0,096	-0,03 [-0,19; 0,13], p=ns
ATX PLA	1	112 111	-0,067 [-0,180; 0,046], p=0,242	

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs komparator MD [95%CI], p	GXR vs ATX MD [95%CI], p
Skala WFIRS-P, domena „samoocena dziecka”, zmiana od wartości początkowej, pkt				
GXR PLA	1	114 111	-0,049 [-0,191; 0,094], p=0,500	0,03 [-0,17; 0,23], p=ns
ATX PLA	1	112 111	-0,078 [-0,222; 0,066], p=0,288	
Skala WFIRS-P, domena „działalność społeczna”, zmiana od wartości początkowej, pkt				
GXR PLA	1	114 111	-0,233 [-0,374; -0,092], p=0,001	-0,12 [-0,32; 0,08], p=ns
ATX PLA	1	112 111	-0,111 [-0,253; 0,031], p=0,124	
Skala WFIRS-P, domena „ryzykowne działania”, zmiana od wartości początkowej, pkt				
GXR PLA	1	114 111	-0,056 [-0,131; 0,018], p=0,139	-0,02 [-0,12; 0,09], p=ns
ATX PLA	1	112 111	-0,039 [-0,115; 0,037], p=0,315	

6 Ocena bezpieczeństwa

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

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

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

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

Tab. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014: GXR vs ATX.

Punkt końcowy	GXR (N=114)	ATX (N=112)
Zdarzenia niepożądane łącznie		
ZN łącznie	88 (77)	76 (68)
ZN o łagodnym nasileniu	38 (33)	46 (41)
ZN o umiarkowanym nasileniu	42 (37)	28 (25)
ZN o ciężkim nasileniu (<i>severe</i>)	8 (7)	2 (2)
Zgony	0 (0)	0 (0)
ZN powodujące przerwanie leczenia	9 (8)	5 (4)
Ciężkie ZN (<i>serious</i>)	2 (2)	0 (0)
Poszczególne zdarzenia niepożądane		
Senność	50 (44)	20 (18)
Ból głowy	30 (26)	22 (20)

Punkt końcowy	GXR (N=114)	ATX (N=112)
Zmęczenie	29 (25)	24 (21)
Ból brzucha	19 (17)	19 (17)
Nudności	18 (16)	30 (27)
Zmniejszony apetyt	15 (13)	31 (28)
Zawroty głowy	14 (12)	17 (15)
Bezsenna	13 (11)	8 (7)
Zwiększony apetyt	12 (11)	4 (4)
Biegunka	10 (9)	2 (2)
Zaburzenie lękowe	9 (8)	7 (6)
Ból w górnej części brzucha	7 (6)	2 (2)
Gorączka	7 (6)	3 (3)
Zapalenie nosogardzieli	6 (5)	3 (3)
Nerwowość	6 (5)	6 (5)
Wymioty	6 (5)	18 (16)
Skala BPRS-C		
Średnia zmiana od wartości początkowej (SD), pkt	-8,3 (8,4)	-6,5 (9,2)
Skala C-SSRS		
1 lub więcej odpowiedzi „tak” w czasie leczenia	3 (3)	5 (4)

6.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia i ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupach guanfacyny i atomoksetyny (odpowiednio: OR=1,60 [95%CI: 0,89; 2,89], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,02; 0,21], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na; OR=1,83 [95%CI: 0,59; 5,65], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,10], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na; OR=5,00 [95%CI: 0,24; 105,32], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na).

W badaniu nie obserwowano zgonów.

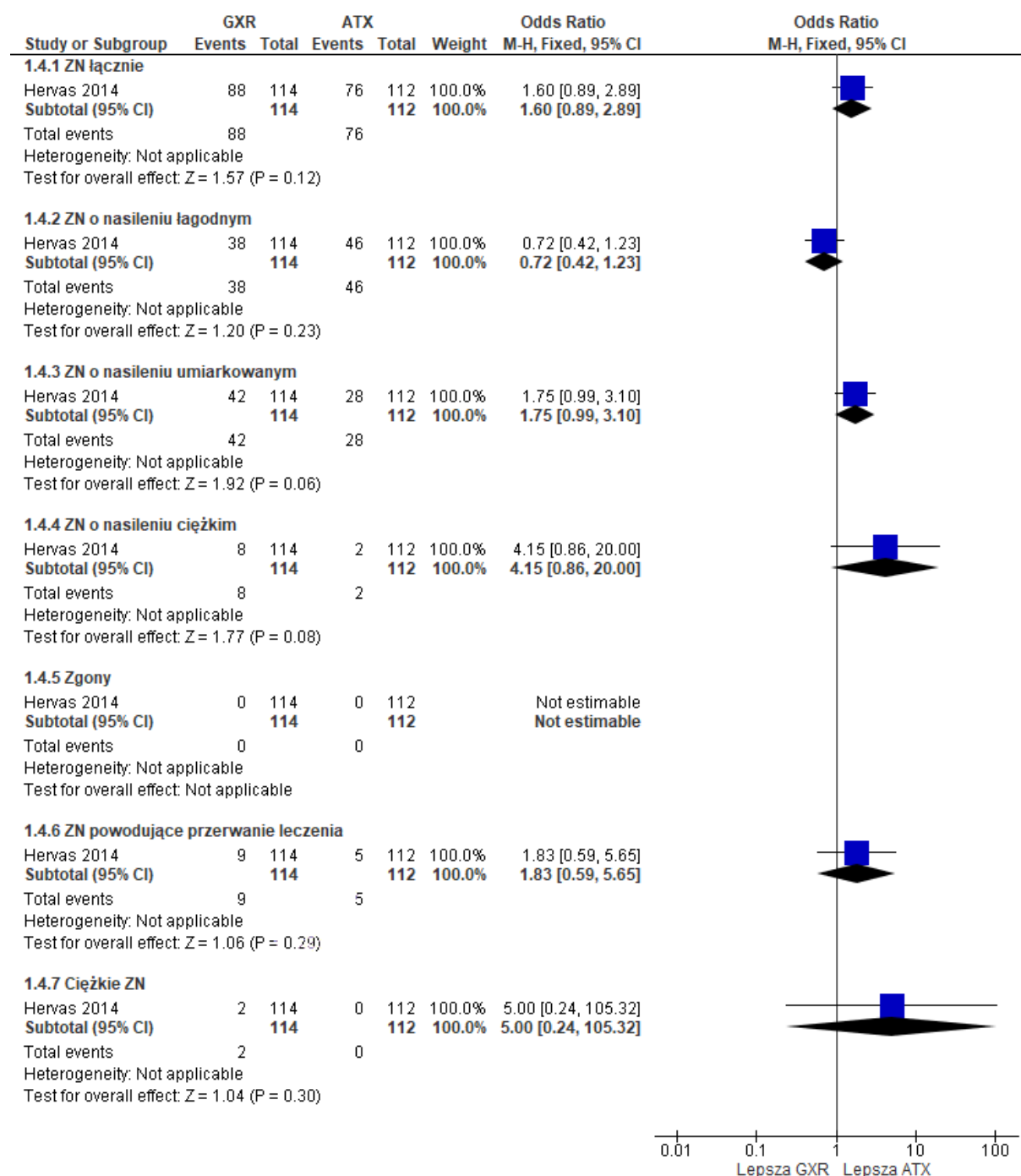
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych o łagodnym, umiarkowanym i ciężkim nasileniu były zbliżone w grupach guanfacyny i atomoksetyny (OR=0,72 [95%CI: 0,42; 1,23], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,20; 0,05], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na; OR=1,75 [95%CI: 0,99; 3,10], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,001; 0,24], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na; OR=4,15 [95%CI: 0,86; 20,00], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,001; 0,11], p=ns; NNH_{13/16 tyg.}=na).

Tab. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - zdarzenia niepożądane łącznie: GXR vs ATX.

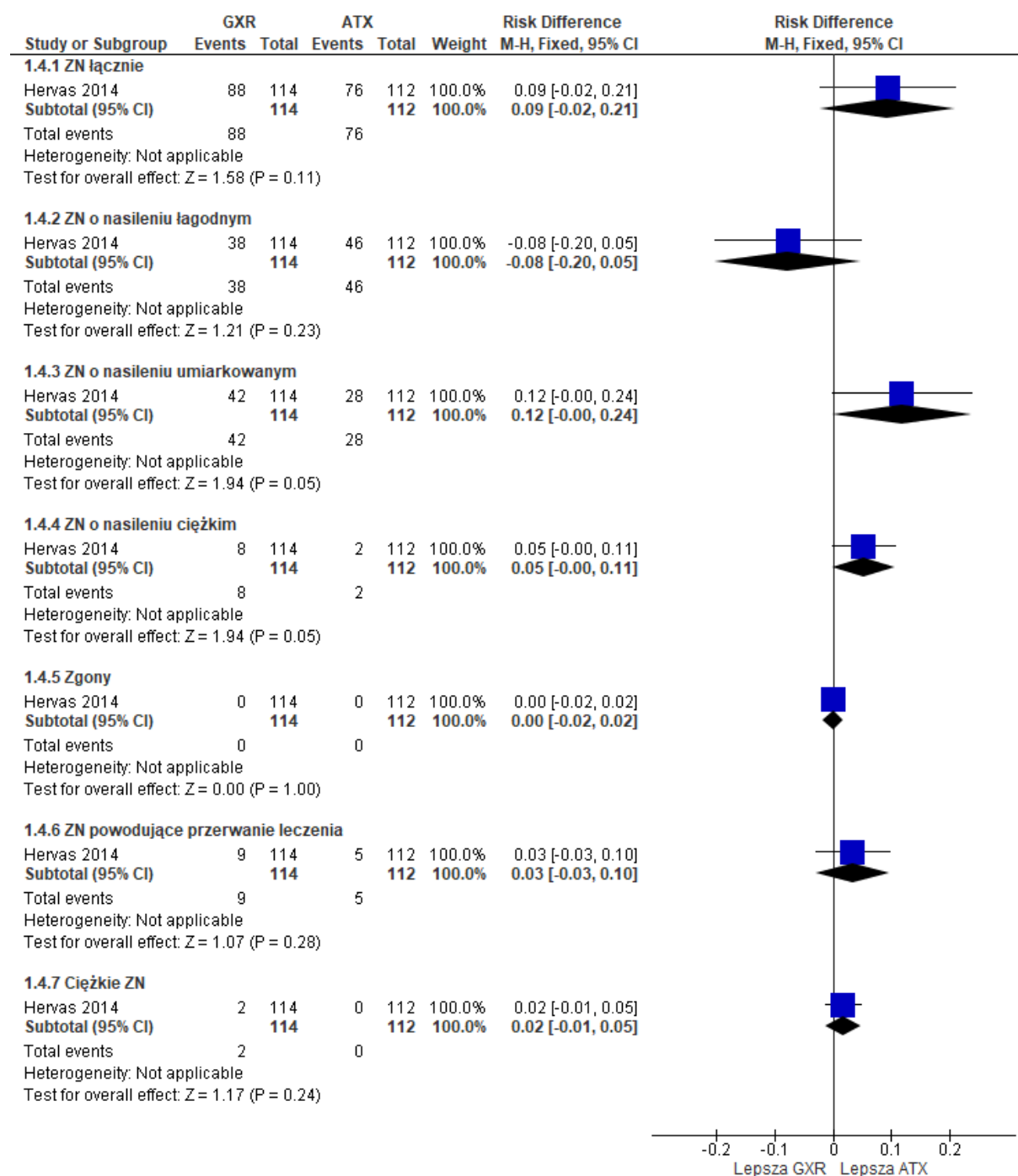
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	88 (77) / 76 (68)	114 / 112	1,60 [0,89; 2,89]	ns	0,09 [-0,02; 0,21]	ns	na

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

Ryc. 18. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - zdarzenia niepożądane łącznie: GXR vs ATX (OR).



Ryc. 19. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - zdarzenia niepożądane łącznie: GXR vs ATX (RD).



6.1.1 Analiza liczby zdarzeń

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

Tab. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - zdarzenia niepożądane łącznie - analiza liczby zdarzeń: GXR vs ATX.

Punkt końcowy	GXR Rate /PYE	ATX Rate /PYE	IRD [95%CI]	p	IRR [95%CI]	p
ZN łącznie	16,80	14,31	2,49 [0,49; 4,48]	0,0146	1,17 [1,03; 1,34]	0,0148

6.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Spośród poszczególnych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych w grupie guanfacyny istotnie statystycznie częściej niż w grupie atomoksetyny występowały:

- senność (OR=3,59 [95%CI: 1,95; 6,61], $p<0,0001$; RD=0,26 [95%CI: 0,14; 0,38], $p<0,0001$; NNH_{13/16 tyg.}=3 [95%CI: 2; 6]);
- zwiększony apetyt (OR=3,18 [95%CI: 0,99; 10,17], $p=0,05$; RD=0,07 [95%CI: 0,004; 0,14], $p=0,04$; NNH_{13/16 tyg.}=14 [95%CI: 7; 281]);
- biegunka (OR=5,29 [95%CI: 1,13; 24,71], $p=0,03$; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13], $p=0,02$; NNH_{13/16 tyg.}=14 [95%CI: 7; 80]).

W grupie guanfacyny obserwowano istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie atomoksetyny częstość występowania następujących spośród poszczególnych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych:

- nudności (OR=0,51 [95%CI: 0,27; 0,99], $p=0,05$; RD=-0,11 [95%CI: -0,22; -0,004], $p=0,04$; NNH_{13/16 tyg.}=na);
- zmniejszony apetyt (OR=0,40 [95%CI: 0,20; 0,78], $p=0,008$; RD=-0,15 [95%CI: -0,25; -0,04], $p=0,006$; NNH_{13/16 tyg.}=na);
- wymioty (OR=0,29 [95%CI: 0,11; 0,76], $p=0,01$; RD=-0,11 [95%CI: -0,19; -0,03], $p=0,008$; NNH_{13/16 tyg.}=na).

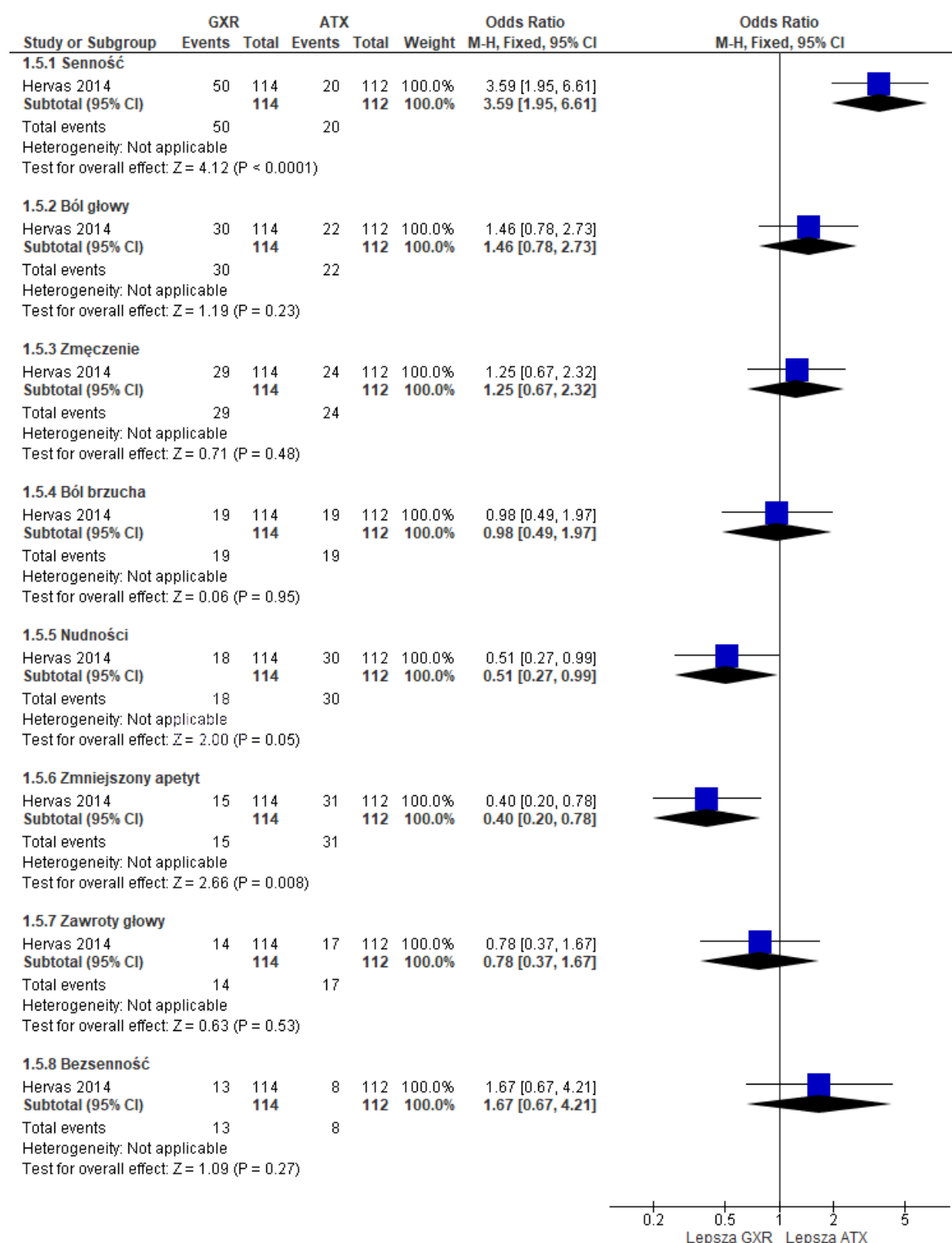
Pozostałe raportowane w badaniu poszczególne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obu grupach.

Tab. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - poszczególne zdarzenia niepożądane: GXR vs ATX.

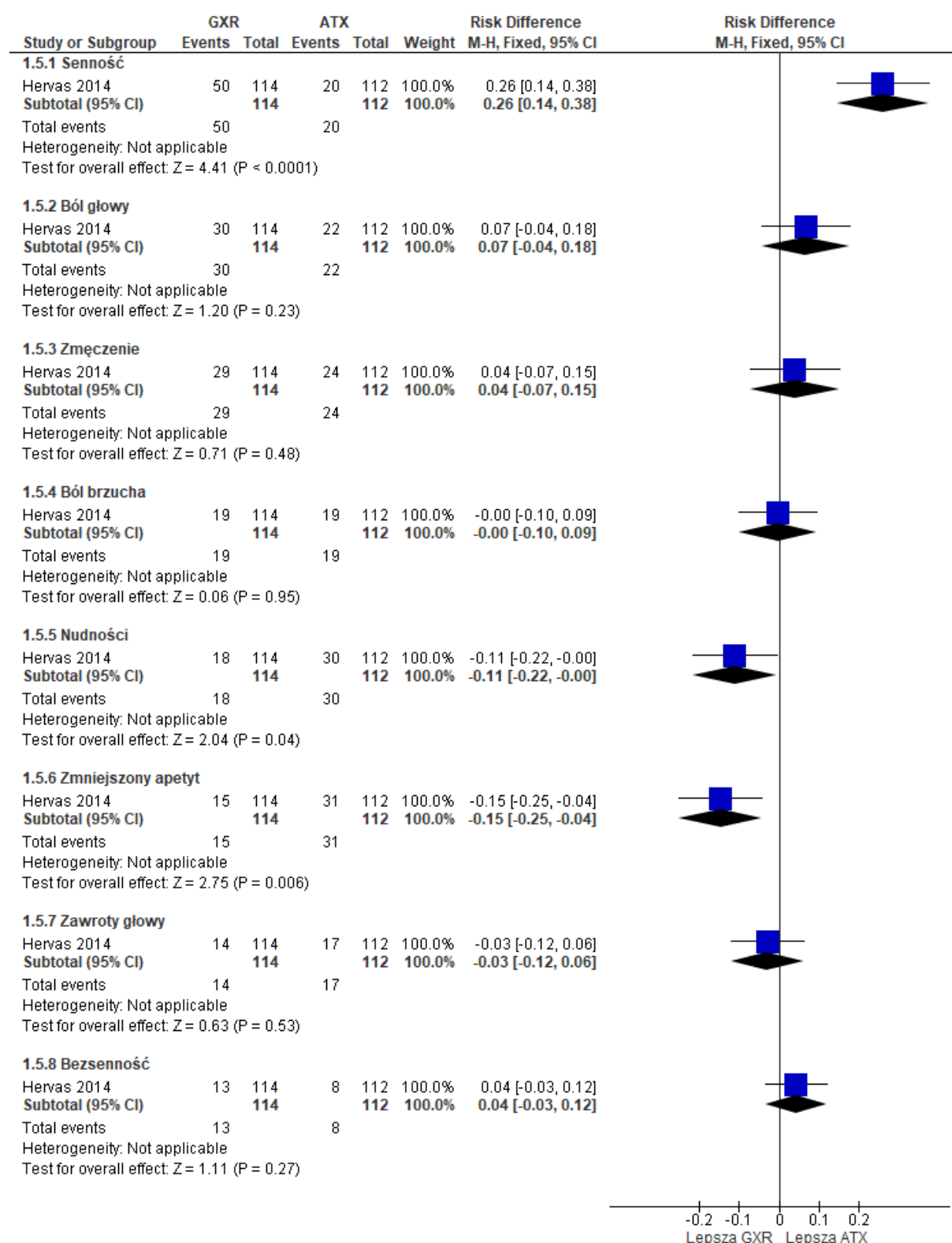
Punkt końcowy	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Senność	50 (44)/ 20 (18)	114/ 112	3,59 [1,95; 6,61]	<0,0001	0,26 [0,14; 0,38]	<0,0001	3 [2; 6]
Ból głowy	30 (26)/ 22 (20)	114/ 112	1,46 [0,78; 2,73]	ns	0,07 [-0,04; 0,18]	ns	na
Zmęczenie	29 (25)/ 24 (21)	114/ 112	1,25 [0,67; 2,32]	ns	0,04 [-0,07; 0,15]	ns	na
Ból brzucha	19 (17)/ 19 (17)	114/ 112	0,98 [0,49; 1,97]	ns	-0,003 [-0,10; 0,09]	ns	na
Nudności	18 (16)/ 30 (27)	114/ 112	0,51 [0,27; 0,99]	0,05	-0,11 [-0,22; - 0,004]	0,04	na

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

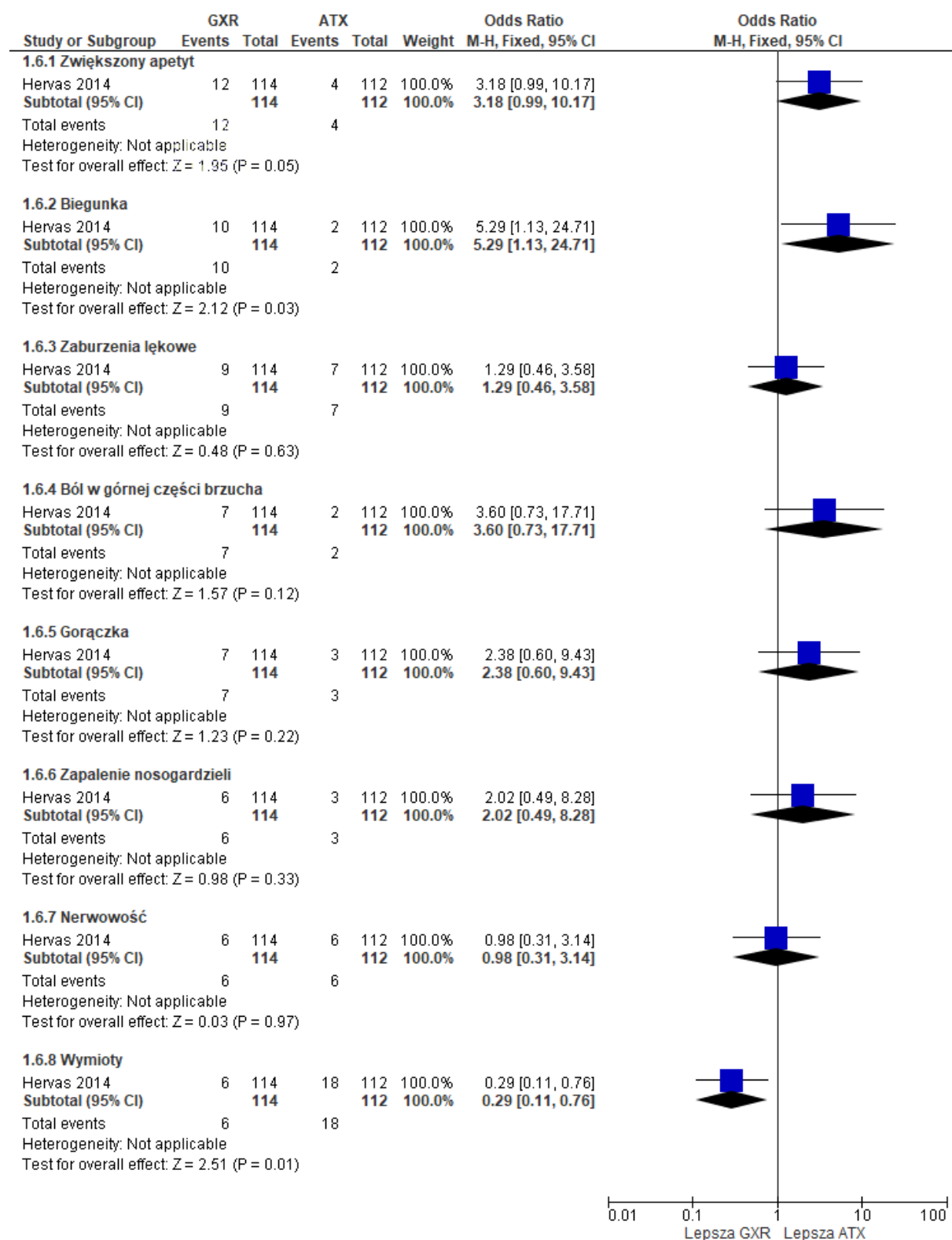
Ryc. 20. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 1: GXR vs ATX (OR).



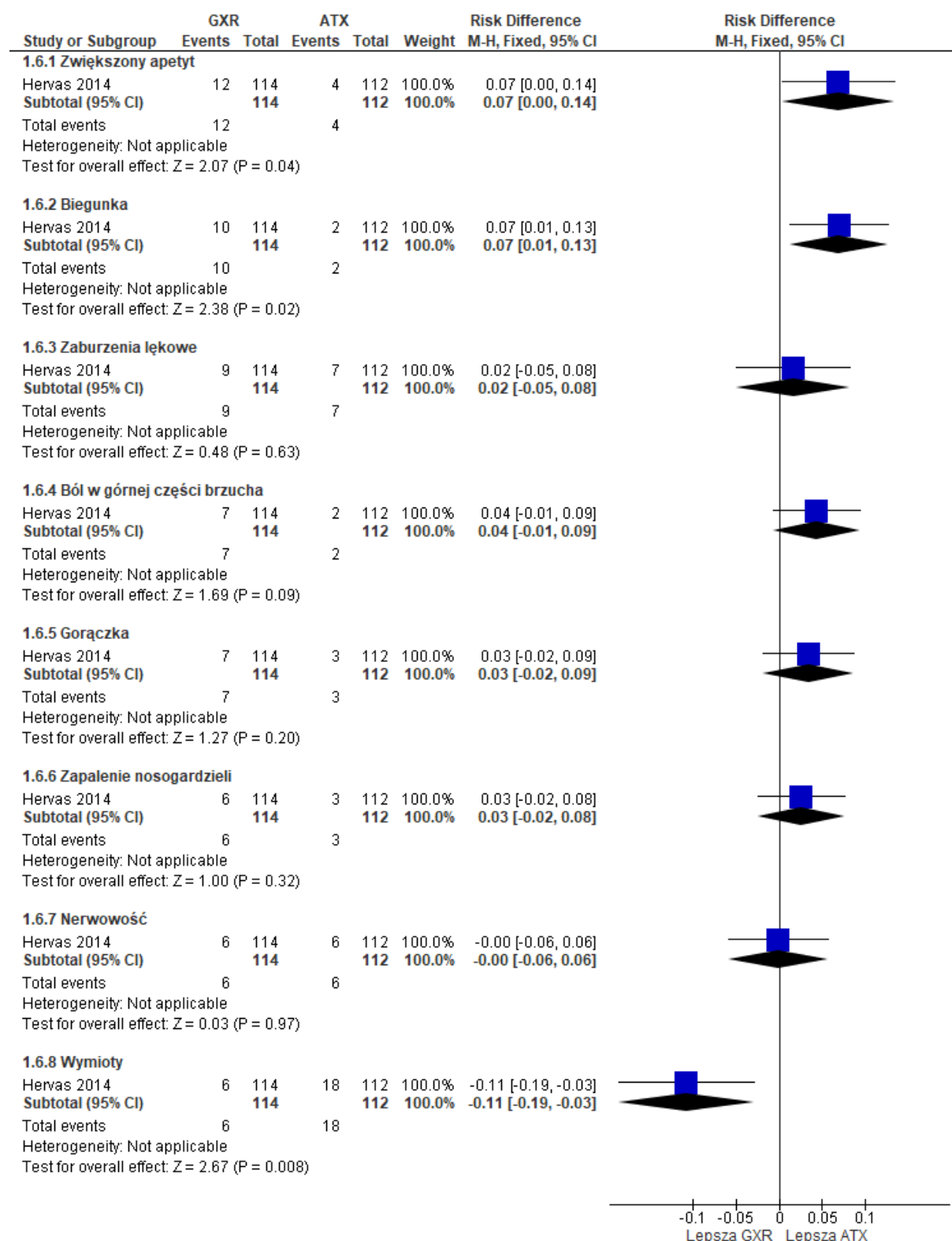
Ryc. 21. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 1: GXR vs ATX (RD).



Ryc. 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 2: GXR vs ATX (OR).



Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 2: GXR vs ATX (RD).



6.2.1 Analiza liczby zdarzeń

Stosowanie guanfacyny związane było z istotnie statystycznie większą niż stosowanie atomoksetyny liczbą zdarzeń na pacjentorok dla:

- senności: IRD=2,02 [95%CI: 1,29; 2,75], $p<0,0001$; IRR=2,87 [95%CI: 1,92; 4,29], $p<0,0001$;
- zwiększonego apetytu: IRD=0,36 [95%CI: 0,08; 0,64], $p=0,0127$; IRR=3,67 [95%CI: 1,22; 11,05], $p=0,0209$;
- biegunki: IRD=0,43 [95%CI: 0,14; 0,71], $p=0,0031$; IRR=5,22 [95%CI: 1,52; 17,9], $p=0,0087$.

W grupie guanfacyny obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie atomoksetyny liczby zdarzeń na pacjentorok dla:

- nudności: IRD=-1,2 [95%CI: -1,76; -0,63], $p<0,0001$; IRR=0,34 [95%CI: 0,2; 0,58], $p=0,0001$;
- zmniejszonego apetytu: IRD=-0,82 [95%CI: -1,35; -0,3], $p=0,0021$; IRR=0,44 [95%CI: 0,26; 0,75], $p=0,0026$;
- wymiotów: IRD=-0,71 [95%CI: -1,12; -0,31], $p=0,0005$; IRR=0,27 [95%CI: 0,12; 0,59], $p=0,0010$.

Liczby zdarzeń na pacjentorok dla pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych były porównywalne w grupach guanfacyny i atomoksetyny.

Tab. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - poszczególne zdarzenia niepożądane - analiza liczby zdarzeń: GXR vs ATX.

Punkt końcowy	GXR Rate /PYE	ATX Rate /PYE	IRD [95%CI]	p	IRR [95%CI]	p
Senność	3,10	1,08	2,02 [1,29; 2,75]	<0,0001	2,87 [1,92; 4,29]	<0,0001
Ból głowy	1,68	1,22	0,47 [-0,14; 1,08]	0,1319	1,39 [0,9; 2,12]	0,1343
Zmęczenie	1,49	1,08	0,41 [-0,17; 0,98]	0,1658	1,38 [0,87; 2,16]	0,1683
Ból brzucha	0,96	1,05	-0,09 [-0,6; 0,42]	0,7303	0,91 [0,55; 1,52]	0,7302
Nudności	0,63	1,82	-1,2 [-1,76; -0,63]	<0,0001	0,34 [0,2; 0,58]	0,0001
Zmniejszony apetyt	0,66	1,49	-0,82 [-1,35; -0,3]	0,0021	0,44 [0,26; 0,75]	0,0026
Zawroty głowy	0,59	0,81	-0,22 [-0,64; 0,21]	0,3189	0,73 [0,4; 1,35]	0,3200
Bezsenność	0,69	0,34	0,36 [-0,01; 0,72]	0,0547	2,05 [0,97; 4,36]	0,0611
Zwiększony apetyt	0,50	0,14	0,36 [0,08; 0,64]	0,0127	3,67 [1,22; 11,05]	0,0209
Biegunka	0,53	0,10	0,43 [0,14; 0,71]	0,0031	5,22 [1,52; 17,9]	0,0087
Zaburzenie lękowe	0,53	0,61	-0,08 [-0,46; 0,3]	0,6833	0,87 [0,44; 1,7]	0,6833
Ból w górnej części brzucha	0,23	0,10	0,13 [-0,08; 0,34]	0,2168	2,28 [0,59; 8,82]	0,2319
Gorączka	0,30	0,14	0,16 [-0,07; 0,4]	0,1763	2,2 [0,68; 7,14]	0,1894
Zapalenie nosogardzieli	0,23	0,10	0,13 [-0,08; 0,34]	0,2168	2,28 [0,59; 8,82]	0,2319
Nerwowość	0,23	0,20	0,03 [-0,21; 0,26]	0,8125	1,14 [0,38; 3,39]	0,8128

Punkt końcowy	GXR Rate /PYE	ATX Rate /PYE	IRD [95%CI]	p	IRR [95%CI]	p
Wymioty	0,26	0,98	-0,71 [-1,12; -0,31]	0,0005	0,27 [0,12; 0,59]	0,0010

6.3 Elektrokardiogram i parametry życiowe

W badaniu Hervas 2014 generalnie nie obserwowano klinicznie istotnych zmian parametrów elektrokardiogramu (EKG) i QTc związanych ze stosowaniem guanfacyny. Jednakże, podczas wizyty 15 (tydzień 10/13) u chorych otrzymujących guanfacynę zaobserwowano średni spadek od wartości wyjściowych w zakresie pulsu, skurczowego ciśnienia krwi i rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej (odpowiednio -3,3 uderzeń na minutę [bpm], -2,3 mmHg i -2,2 mmHg), natomiast u chorych otrzymujących atomoksetynę - wzrost tych parametrów (odpowiednio +2,7 bpm, +1,7 mmHg i +2,6 mmHg). Żaden chory nie został wycofany z badania z powodu jakichkolwiek nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramu lub w zakresie ciśnienia krwi.

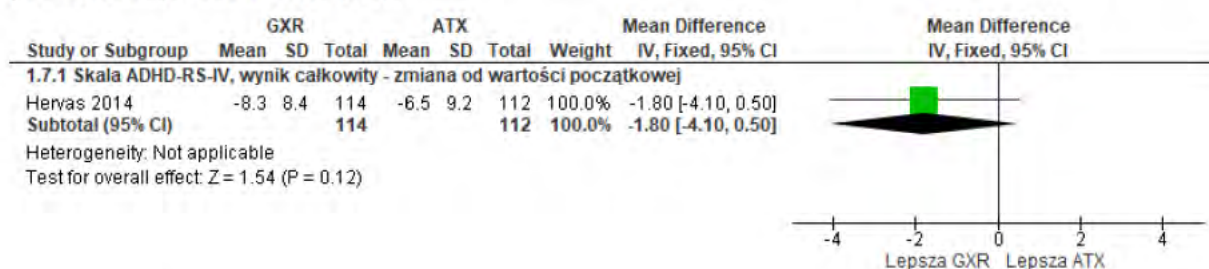
6.4 Skala BPRS-C

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku skali BPRS-C od wartości początkowej podczas stosowania guanfacyny i atomoksetyny (MD=-1,80 [95%CI: -4,10; 0,50], p=ns).

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - skala BPRS-C, zmiana od wartości początkowej: GXR vs ATX.

Punkt końcowy	Ni/ Nk	MD [95%CI]	p
Skala BPRS-C, pkt			
Zmiana od wartości początkowej	114/112	-1,80 [-4,10; 0,50]	0,12

Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - skala BPRS-C, zmiana od wartości początkowej: GXR vs ATX (MD).



6.5 Ocena ryzyka samobójstwa w skali C-SSRS

Ogółem w całym okresie życia przed przystąpieniem do badania w grupie guanfacyny 5 chorych udzieliło 1 lub więcej odpowiedzi „tak” w skali *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS), natomiast w grupie atomoksetyny - 3 chorych. Odpowiedzi „tak” dotyczyły

kategorii myśli samobójczych skali C-SSRS „chęć śmierci” u 4 chorych w grupie guanfacyny i 3 chorych w grupie atomoksetyny, kategorii „niespecyficznych aktywnych myśli samobójczych” u 1 chorego w grupie atomoksetyny i kategorii „niesamobójcze zachowania samookaleczające” u 1 chorego w grupie guanfacyny.

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

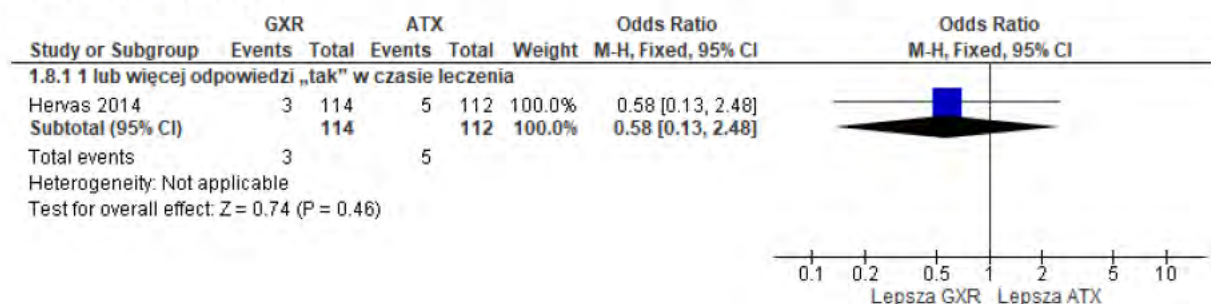
W grupach guanfacyny i atomoksetyny obserwowano zbliżone odsetki chorych udzielających 1 lub więcej odpowiedzi „tak” w skali *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) w trakcie leczenia (OR=0,58 [95%CI: 0,13; 2,48], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03]; p=ns; NNH_{10/13 tyg.}=na).

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

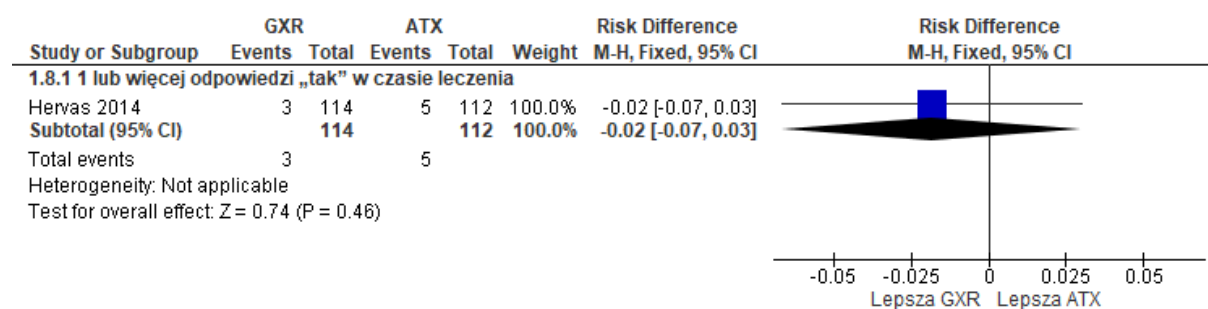
Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - ocena ryzyka samobójstwa w skali C-SSRS: GXR vs ATX.

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

Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - ocena ryzyka samobójstwa w skali C-SSRS: GXR vs ATX (OR).



Ryc. 26. Analiza **bezpieczeństwa** w badaniu Hervas 2014 - **ocena ryzyka samobójstwa w skali C-SSRS: GXR vs ATX (RD)**.



7 Dodatkowe dowody naukowe

Z uwagi na brak odnalezienia badań randomizowanych oceniających stosowanie guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w porównaniu z atomoksetyną, w ramach dodatkowych dowodów poszukiwano badań randomizowanych oceniających stosowanie guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w porównaniu z dowolnym komparatorem u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem (patrz aneks 14.3). Odnaleziono **2 randomizowane badania kliniczne (Wilens 2012, van Stralen 2020)**, w których oceniano stosowanie guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym (metylofenidat, amfetamina) w porównaniu ze stosowaniem placebo w skojarzeniu z lekiem stymulującym, u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem.

Nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie atomoksetyny w porównaniu z lekiem stymulującym (metylofenidat, amfetamina), przeprowadzonych u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem (patrz aneks 14.4), a więc przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe.

Badania Wilens 2012 i van Stralen 2020 opisano poniżej w ramach dodatkowych dowodów.

7.1 van Stralen 2020

Celem badania van Stralen 2020 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo, jako terapia wspomagająca standardową terapię lekiem stymulującym, u dzieci i młodzieży w wieku 6-12 lat z ADHD.

Badanie zostało przeprowadzone w 1 ośrodku w Kanadzie. Badanie było typu *crossover* i zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.

Populację badaną stanowili dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 12 lat, z pierwotnym rozpoznaniem ADHD z przewagą zaburzeń uwagi, nadpobudliwości/impulsywności lub podtypem mieszanym, zgodnie z *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, którzy byli leczeni stabilnym schematem leczenia stymulantami (metylofenidatem lub amfetaminą) i u których obserwowano suboptymalne funkcje wykonawcze. ADHD określono na podstawie oceny klinicznej oraz skali ADHD-RS-IV. Suboptymalne funkcje wykonawcze zdefiniowano jako wynik ≥ 65 w skali BRIEF-P. Wymagano, aby chorzy przyjmowali stałą dawkę stymulantów przez okres co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania, a badacz potwierdził, że stosowanie stymulantów jest zoptymalizowane. Dodatkowe istotne kryteria włączenia obejmowały sprawność intelektualną odpowiednią do wieku, zdolność do połykania nieuszkodzonych tabletek, pomiary ciśnienia krwi w granicach 95. percentyla dla wieku, płci i wzrostu oraz gotowość i zdolność pacjenta i rodzica/upoważnionego przedstawiciela ustawowego do przestrzegania protokołu badania. Kryteria wykluczenia obejmowały współistniejące rozpoznanie psychiatryczne (z wyjątkiem zaburzeń opozycyjno-buntowniczych [ODD]), klinicznie istotną chorobę, historię lub obecność strukturalnych nieprawidłowości serca, choroby układu sercowo-naczyniowego lub mózgowo-naczyniowego, poważne zaburzenia rytmu serca, omdlenia, tachykardię, zaburzenia przewodzenia serca (takie jak skorygowany odstęp QT [QTc] $> 0,44$ sekundy lub klinicznie istotny blok serca) oraz zdarzenia sercowe związane z wysiłkiem fizycznym, w tym omdlenia, stany

przedomdleniowe lub klinicznie istotną bradykardię. Wykluczeni zostali również chorzy z rodzinną historią nagłej śmierci sercowej, arytmii komorowej lub wydłużenia odstępu QT, a także z nadciśnieniem tętniczym, jaskrą, historią zaburzeń napadowych (innych niż proste drgawki gorączkowe w dzieciństwie) oraz z rozpoznaną niewydolnością nerek lub wątroby. Chorzy nie mogli przyjmować innego produktu badanego w ciągu 30 dni poprzedzających wizytę rekrutacyjną (wizyta 2). Nie mogli mieć znanej lub podejrzewanej alergii ani klinicznie istotnej nietolerancji chlorowodoru guanfacyny lub któregośkolwiek z jego składników aktywnych. Wykluczeni zostali również chorzy z historią zdarzeń niepożądanych lub brakiem reakcji agonistę receptora α_2A adrenergicznego. Wykluczeni zostali również chorzy w ciąży i karmiący piersią oraz chorzy z grupy ryzyka samobójstwa.

Badanie składało się z dwóch okresów leczenia, w których każdy chory był losowo przydzielany do grupy otrzymującej GXR lub placebo w pierwszym okresie, a następnie otrzymywał drugą terapię w drugim okresie badania. Kwalifikacja pacjentów została oceniona podczas badania przesiewowego (wizyta 1). Na początku badania (wizyta 2) potwierdzono kwalifikację, a pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej sekwencję leczenia GXR/PLA lub PLA/GXR.

Rzeczywistą sekwencję leczenia ustalono poprzez randomizację podczas wizyty rekrutacyjnej (wizyta 2). Przydział terapii został automatycznie zapewniony przez interaktywny system odpowiedzi sieciowej (IWRS). Wizyty od 3 do 6 były wizytami optymalizacji dawki, podczas których dawkę można było zwiększać o 1 mg za każdym razem, z możliwością jednorazowego zmniejszenia dawki do wizyty 6 włącznie. Wizyty od 2 do 6 odbywały się w odstępach 7 ± 3 dni. Wizyta nr 8 miała miejsce 8 tygodni ± 3 dni po wizycie nr 6 i podczas tej wizyty rozpoczęto odstawianie badanego leku. Odstawianie trwało 11 dni, z kolejnym 10-dniowym okresem wypłukiwania. Rozpoczęcie kolejnej grupy terapeutycznej nastąpiło podczas wizyty nr 9, a wizyty od 9 do 15 były powtórzeniem wizyt od 1 do 8 przez resztę drugiej grupy terapeutycznej. Ostatnia, kontrolna wizyta bezpieczeństwa miała miejsce 21 ± 3 dni po wizycie nr 15.

Uczestnicy otrzymywali GXR lub PLA na początku obu faz optymalizacji (rozpoczynając od wizyt 2 i 9), a dawka była optymalizowana przez 4 tygodnie. Następnie uczestnicy otrzymywali optymalną dawkę GXR przez 8-tygodniowy okres podtrzymujący, a następnie stopniowo ją zmniejszali pod koniec każdej fazy. Dawki leków stymulujących miały pozostać niezmiennie przez cały okres badania. Podawanie GXR rozpoczęto od 1 mg/d i zwiększano o 1 mg/d nie wcześniej niż co tydzień, do maksymalnej dawki 4 mg/d. Dawki uczestników były optymalizowane według uznania badacza na podstawie istotnej redukcji objawów ADHD oraz akceptowalnej tolerancji i bezpieczeństwa. Podczas faz optymalizacji (wizyty 2-6 i 9-13) uczestnicy mogli jednorazowo zmniejszyć dawkę o 1 mg/d ze względu na tolerancję. Począwszy od wizyt 8. i 15. dawkę GXR lub PLA stopniowo zmniejszano w ciągu 11 dni, zgodnie ze schematem ustalonym na podstawie konkretnej dawki pacjenta przed wizytą 8. lub 15.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu był wynik kwestionariusza BRIEF-P. Kwestionariusz ten składa się z 90 pytań i został zaprojektowany do pomiaru rzeczywistej ekspresji funkcji wykonawczych. Kwestionariusz jest wypełniany przez rodzica lub opiekuna. Drugorzędnymi punktami końcowymi były wyniki skal ADHDRS-IV, CGI-S i CGI-I. Ocenę bezpieczeństwa oparto na zgłoszonych zdarzeniach niepożądanych, pomiarach parametrów życiowych, badaniach fizykalnych (waga i wzrost) oraz skali Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).

Bezpieczeństwo w badaniu oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, natomiast skuteczność - w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i dla których dostępne były co najmniej jedno wyniki dla kwestionariusza BRIEF podczas którejkolwiek fazy badania.

Wyniki

Spośród 50 chorych randomizowanych badanie ukończyło 39 chorych (78,0%) (19 chorych [76,0%] w sekwencji GXR-PLA i 20 chorych [80,0%] w sekwencji PLA-GXR). Czterech z 48 chorych (8%) przerwało badanie z powodu zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia w grupie PLA. Nie odnotowano przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie aktywnej (GXR). Jeden chory przerwał badanie przedwcześnie z powodu bezsenności, ale zdarzenie to rozpoczęło się przed podaniem pierwszej dawki leku badanego. Jeden chory przerwał udział w badaniu z powodu naruszenia protokołu (zmiany dawki przyjmowanego leku pobudzającego), jeden wycofał zgodę, a czterech przerwało udział z powodu braku skuteczności.

Charakterystyka wyjściowa chorych była zbliżona w obu grupach leczonych. Średni wiek ($\pm$ SD) wynosił $9,4 \pm 1,6$ roku (zakres = 7,0-12,0 lat) i $9,0 \pm 1,4$ roku (zakres = 7,0-11,0 lat) odpowiednio w sekwencji GXR-PLA i sekwencji PLA-GXR. Większość chorych stanowili mężczyźni (odpowiednio 22 mężczyzn [88,0%] i 20 mężczyzn [80,0%] w sekwencji GXR-PLA i sekwencji PLA-GXR).

Dawki optymalizowano odpowiednio od wizyty 2 do wizyty 6 i od wizyty 15 do wizyty 19. Średnia zoptymalizowana dawka GXR wynosiła 3,4 mg, podczas gdy średnia dawka PLA wynosiła 3,9 mg. Przestrzeganie zaleceń dotyczących GXR wyniosło 100%, podczas gdy przestrzeganie zaleceń dotyczących PLA wyniosło 95,8%.

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

Zdarzenia niepożądane raportowano u 41 chorych (87%) podczas stosowania GXR oraz u 41 chorych (85%) podczas stosowania placebo. Nasilenie większości zdarzeń niepożądanych uznano za łagodne, a tylko 6% chorych w obu ramionach doświadczyło zdarzeń niepożądanych o umiarkowanym nasileniu. Zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu to zaburzenia snu (2% vs 2%), zmęczenie (2% vs 0%), senność (2% vs 0%), obniżony nastrój (2% vs 0%), wymioty (0% vs 2%) i zapalenie żołądka i jelit (0% vs 2%), odpowiednio dla ramienia GXR i ramienia PLA. W badaniu nie raportowano zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu ani zgonów. Podczas stosowania GXR żaden chory nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast podczas stosowania placebo - 4 chorych (8% z 48 chorych) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane u >10% chorych podczas stosowania GXR.

Tab. 35. Zdarzenia niepożądane w badaniu van Stralen 2020: GXR vs PLA.

Punkt końcowy	GXR (N=47), n (%)	PLA (N=48), n (%)
ZN łącznie	41 (87)	41 (85)

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

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

W historii życia na początku badania u 4 chorych stwierdzono jedną lub więcej odpowiedzi „tak” w skali C-SSRS, przy czym u 3 chorych stwierdzono odpowiedzi „tak” w kategorii myśli samobójczych skali C-SSRS: „chęć śmierci”, a u 1 chorego - „niespecyficzne aktywne myśli samobójcze”. W trakcie badania u 3 chorych w fazie stosowania placebo stwierdzono odpowiedzi „tak” w skali C-SSRS, u 2 - „tak” na „chęć śmierci”, a u 1 - „niespecyficzne aktywne myśli samobójcze”. W fazie stosowania GXR badania nie stwierdzono odpowiedzi „tak” w skali C-SSRS.

Wnioski

Dodanie GXR do standardowej, zoptymalizowanej terapii stymulantami jest bezpieczne i korzystne w dalszej poprawie funkcji wykonawczych i kontroli objawów ADHD. Stopień zaawansowania choroby, odnotowany w wynikach skal BRIEF-P i ADHD-RS-IV, pomimo zoptymalizowanego leczenia psychostymulantami, sugeruje potrzebę dalszych opcji leczenia ADHD, a GXR może być przydatna w zaspokojeniu tej potrzeby terapeutycznej.

7.2 Wilens 2012

Celem badania Wilens 2012 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo, jako terapia wspomagająca terapię długodziałającym psychostymulantem, u dzieci i młodzieży w wieku 6-12 lat z ADHD.

Badanie zostało przeprowadzone w 59 ośrodkach w USA metodą podwójnie ślepej próby.

Do badania włączono chorych w wieku od 6 do 17 lat z rozpoznaniem ADHD z przewagą zaburzeń uwagi, nadpobudliwości/impulsywności lub podtyp mieszany na podstawie czwartej edycji podręcznika diagnostycznego i statystycznego zaburzeń psychicznych (DSM-IV-TR) z suboptymalną odpowiedzią na doustny preparat o przedłużonym uwalnianiu metylofenidatu lub amfetaminy. ADHD oceniano za pomocą kwestionariusza *Kiddie-Schedule*

for Affective Disorders-Present and Lifetime-Diagnostic Interview (K-SADS-PL) oraz skali ADHD-RS-IV.

Suboptymalną odpowiedź zdefiniowano następująco: 4 tygodnie leczenia stałą dawką psychostymulanta o przedłużonym uwalnianiu z poprawą, ale utrzymujące się łagodne do umiarkowanych objawy ADHD; całkowity wynik w skali ADHD-RS-IV wynoszący 24 i wynik CGI-S wskazujący na co najmniej łagodne upośledzenie (3); oraz ocena badacza dotycząca niewystarczającej odpowiedzi na aktualnie stosowany psychostymulant.

Na początku badania dopuszczono następujące długo działające doustne psychostymulanty: mieszane sole pojedynczego produktu amfetaminy (Adderall XR, Shire US Inc., Wayne, PA), dimesylan lisdeksamfetaminy (Vyvanse, Shire US Inc., Wayne, PA) wyłącznie dla uczestników w wieku od 6 do 12 lat, chlorowodorek metylofenidatu (Concerta, McNeil Pediatrics, Titusville, NJ) lub zatwierdzone przez FDA odpowiedniki generyczne. W trakcie rekrutacji kryteria włączenia rozszerzono o trzy dodatkowe leki psychostymulujące: chlorowodorek deksmetylofenidatu (Focalin XR, Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ), chlorowodorek metylofenidatu o przedłużonym uwalnianiu (Ritalin LA, Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ) wyłącznie dla osób w wieku od 6 do 12 lat, chlorowodorek metylofenidatu USP (Metadate CD, UCB, Inc., Smyrna, GA) wyłącznie dla osób w wieku od 6 do 15 lat lub zatwierdzone przez FDA odpowiedniki generyczne. Uczestnicy badania musieli przyjmować jeden z tych leków w stałej dawce raz dziennie, zgodnie z ulotką dołączoną do opakowania, przez co najmniej 4 ostatnie tygodnie. Suboptymalna odpowiedź musiała zostać udokumentowana co najmniej 14 dni przed wizytą początkową i potwierdzona podczas wizyty początkowej.

Kryteria wykluczenia obejmowały brak odpowiedzi na aktualnie stosowane leki psychostymulujące, obecność nieprawidłowości układu sercowo-naczyniowego, masę ciała <55 lub >176 funtów lub jakiegokolwiek aktualnie, kontrolowane lub niekontrolowane, współistniejące rozpoznanie psychiatryczne (z wyjątkiem zaburzeń opozycyjno-buntowniczych), w tym jakiegokolwiek ciężkie współistniejące zaburzenia Osi II lub ciężkie zaburzenia Osi I.

Okres obserwacji w badaniu wynosił 9 tygodni.

Kwalifikowalność uczestników badania została oceniona podczas badania przesiewowego (wizyta 1). Na początku badania (wizyta 2) potwierdzono kwalifikację, a uczestników randomizowano w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymujących jeden z następujących leków oprócz aktualnej, stałej porannej dawki psychostymulanta: GXR po przebudzeniu i placebo przed snem (GXR rano), placebo po przebudzeniu i GXR przed snem (GXR po południu) lub placebo po przebudzeniu i przed snem (placebo). Randomizacja była stratyfikowana według grupy wiekowej i rodzaju stymulanta. Wizyty miały odbywać się w odstępach 7 (2) dni w trakcie badania. Uczestnicy otrzymywali GXR lub placebo na początku 5-tygodniowego okresu optymalizacji dawki, utrzymywali optymalną dawkę GXR w 3-tygodniowym okresie podtrzymywania dawki i stopniowo odstawiali GXR lub placebo w ostatnim tygodniu badania. Dawki stymulantów miały pozostać stałe przez cały okres badania. Leczenie GXR rozpoczęto od dawki 1 mg/d i zwiększano ją nie wcześniej niż co tydzień o 1 mg/d, maksymalnie do 4 mg/d. Dawki chorych były optymalizowane według uznania badacza, w oparciu o istotną redukcję objawów ADHD oraz akceptowalną tolerancję i bezpieczeństwo. W trakcie badania pacjenci mogli jednorazowo zmniejszyć dawkę o 1 mg/d ze względu na tolerancję.

Począwszy od wizyty 10, dawka GXR lub placebo była stopniowo zmniejszana przez 9 dni, zgodnie ze schematem opartym na konkretnej dawce pacjenta sprzed wizyty 10.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był wynik w skali ADHD-RS-IV. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: wyniki skal CGI-S i CGI-I. Ocena bezpieczeństwa obejmowała ocenę zdarzeń niepożądanych, parametrów życiowych, wyników badań fizykalnych, badań laboratoryjnych oraz elektrokardiogramów (EKG). Działania niepożądane i parametry życiowe oceniano podczas badania przesiewowego, na początku leczenia, na każdej wizycie w fazie optymalizacji dawki i podtrzymywania dawki, w punkcie końcowym/przedwczesnym zakończeniu leczenia, na końcu stopniowego zmniejszania dawki oraz podczas ostatniej wizyty kontrolnej, od 7 do 9 dni po podaniu ostatniej dawki leku badanego.

Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Wyniki

W badaniu randomizowano 461 chorych. Populacje uwzględnione w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa obejmowały 455 chorych: 153 w grupie placebo + psychostymulant, 150 w grupie GXR rano + psychostymulant i 152 w grupie GXR wieczorem + psychostymulant. Łącznie 386 chorych ukończyło okres podtrzymywania dawki (wizyta 10), a 378 ukończyło badanie do wizyty kontrolnej 12. Wskaźniki przestrzegania zaleceń dla GXR, mierzone liczbą tabletek, wyniosły 97,2% w grupie GXR rano + psychostymulant i 98,5% w grupie GXR wieczorem + psychostymulant. Wskaźniki przestrzegania zaleceń dla psychostymulantów, oceniane poprzez pytanie pacjentów, czy pominęli którąkolwiek dawkę, wahały się od 95,3% do 97,4% w trakcie wizyt badawczych.

Charakterystyka demograficzna i aktualne leczenie psychostymulantami były generalnie podobne w grupach leczonych. Średnia (SD) optymalna dawka GXR wynosiła 3,2 (1,0) mg/d i była podobna w grupach GXR rano + psychostymulant (3,3 [1,0] mg/d) i GXR wieczorem + psychostymulant (3,2 [1,0] mg/d). Całkowita średnia (SD) optymalna dawka skorygowana o masę ciała wynosiła 0,088 (0,04) mg/kg i była również zbliżona w obu grupach. Dla większości chorych otrzymujących GXR (64,2%) optymalna dawka skorygowana o masę ciała mieściła się w zakresie od 0,05 mg/kg do 0,12 mg/kg.

Średnie wyjściowe całkowite wyniki skal ADHD-RS-IV były zbliżone we wszystkich grupach leczonych. Zarówno w przypadku porannego, jak i wieczornego podawania GXR, chorzy otrzymujący GXR wraz z psychostymulantem wykazały istotnie statystycznie większą poprawę od wartości wyjściowej do punktu końcowego, mierzoną całkowitym wynikiem ADHD-RS-IV, w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo wraz z psychostymulantem (GXR rano: MD=-4,5 pkt [95%CI: -7,5; -1,4], p=0,002; GXR wieczorem: MD=-5,3 pkt [95%CI: -8,3; -2,3], p=0,001).

Ocena podskali nieuwagi w skali ADHD-RS-IV wykazała istotnie statystycznie większą poprawę w stosunku do wartości wyjściowych u chorych otrzymujących GXR z psychostymulantem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo (GXR rano: MD=-2,4 pkt [95%CI: -3,9; -0,9], p=0,002; GXR wieczorem: MD=-3,1 pkt [95%CI: -4,6; -1,5], p=0,001). Podobnie, ocena w podskali nadpobudliwości/impulsywności w skali ADHD-RS-IV w punkcie końcowym wykazała istotnie statystycznie większą poprawę w stosunku do wartości wyjściowych u chorych otrzymujących GXR z psychostymulantem w porównaniu

z chorymi otrzymującymi placebo i psychostymulant (GXR rano: MD=-2,1 pkt [95%CI: -3,4; -0,7], p=0,002; GXR wieczorem: MD=-2,3 pkt [95%CI: -3,6; -0,9], p=0,001).

Wyniki wyjściowe skali CGI-S były zbliżone we wszystkich grupach leczonych. W punkcie końcowym chorzy z obu grup GXR rano i wieczorem zostali uznani za **mniej poważnie chorych na podstawie wyników CGI-S, niż chorzy z grupy placebo** (grupa GXR rano: p=0,013; grupa GXR wieczorem: p=0,001).

Istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie otrzymujących GXR rano i wieczorem uznano za chorych z poprawą (w tym znaczną lub bardzo znaczną poprawą) w skali CGI-I w porównaniu z grupą placebo (grupa placebo: 57,9%; grupa GXR rano: 70,5% [95%CI: 1,8%; 23,3%], p=0,024 w porównaniu z placebo; grupa GXR wieczorem: 74,3% [95%CI: 5,9%; 27,0%], p=0,003 w porównaniu z placebo).

W obu grupach GXR + psychostymulant istotnie statystycznie większe odsetki chorych niż w grupie placebo + psychostymulant osiągnęły odpowiedź na leczenie ocenianą na podstawie 2 kryteriów:

- **zmniejszenia całkowitego wyniku w stosunku do wartości wyjściowej w skali ADHD-RS-IV o >40%** (GXR rano + psychostymulant: 69,8%; GXR wieczorem + psychostymulant: 70,3% w porównaniu z placebo + psychostymulant: 57,9%; odpowiednio p=0,032 i p=0,026);
- **zmniejszenia całkowitego wyniku w stosunku do wartości wyjściowej w skali ADHD-RS-IV o $\geq 50\%$** (63,1%, 64,9% w porównaniu z 43,4%; p < 0,001 dla obu) (Cutler 2014).

Podobne wyniki uzyskano w przypadku **remisji objawowej (całkowity wynik w skali ADHD-RS-IV ≤ 18 pkt; odpowiednio 61,1%, 62,2% w porównaniu z 46,1%; p=0,010 i p=0,005) i remisji syndromowej (remisja objawowa plus wynik w skali CGI-S ≤ 2 ; odpowiednio 40,3%, 46,6% w porównaniu z 29,6%; p=0,053 i p=0,002)** (Cutler 2014).

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

Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim wystąpiły u 0,7% (1/153) chorych w grupie placebo, 2,0% (3/150) chorych w grupie GXR rano i 6,6% (10/152) chorych w grupie GXR wieczorem. Odsetek przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 0,7% (1/153) w grupie placebo, 2,7% (4/150) w grupie GXR rano i 3,9% (6/152) w grupie GXR wieczorem. Podczas badania nie odnotowano zgonów. Agresja była jedynym zdarzeniem niepożądany

prowadzącym do przerwania leczenia, które wystąpiło u więcej niż jednej osoby; po jednej osobie w każdej z trzech grup przerwano leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego w postaci agresji.

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

Tab. 36. Zdarzenia niepożądane w badaniu Wilens 2012: GXR vs PLA.

Punkt końcowy	GXR rano + psychostymulant (N=150), n (%)	GXR wieczorem + psychostymulant (N=152), n (%)	PLA + psychostymulant (N=153), n (%)
Zdarzenia niepożądane łącznie	116 (77,3)	116 (76,3)	97 (63,4)
Ból głowy	32 (21,3)	32 (21,1)	20 (13,1)
Senność	21 (14,0)	20 (13,2)	7 (4,6)
Infekcja górnych dróg oddechowych	14 (9,3)	16 (10,5)	12 (7,8)
Zmęczenie	18 (12,0)	11 (7,2)	4 (2,6)
Bezsenność	8 (5,3)	18 (11,8)	6 (3,9)
Ból górnej części brzucha	12 (8,0)	13 (8,6)	3 (2,0)
Zawroty głowy	15 (10,0)	8 (5,3)	6 (3,9)
Zmniejszony apetyt	9 (6,0)	11 (7,2)	6 (3,9)
Kaszel	9 (6,0)	7 (4,6)	7 (4,6)
Drażliwość	6 (4,0)	9 (5,9)	11 (7,2)
Nudności	4 (2,7)	11 (7,2)	5 (3,3)
Gorączka	6 (4,0)	8 (5,3)	6 (3,9)
Sedacja	5 (3,3)	8 (5,3)	3 (2,0)
Ból gardła i krtani	2 (1,3)	8 (5,3)	5 (3,3)

Wnioski

Stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu podawanej rano lub wieczorem w połączeniu z psychostymulantem jest związane z istotnie statystycznie większą poprawą m.in. w zakresie zmiany wyników skali ADHD-RS-IV w porównaniu do stosowania placebo w połączeniu z psychostymulantem i nie generuje żadnych nowych sygnałów w zakresie bezpieczeństwa stosowania.

8 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE i *the Cochrane Library* z datą odcięcia 7 listopada 2025 r. (patrz rozdz. 3.2 i 14.2). Zidentyfikowano 46 publikacji, spośród których 44 nie spełniły kryteriów włączenia.

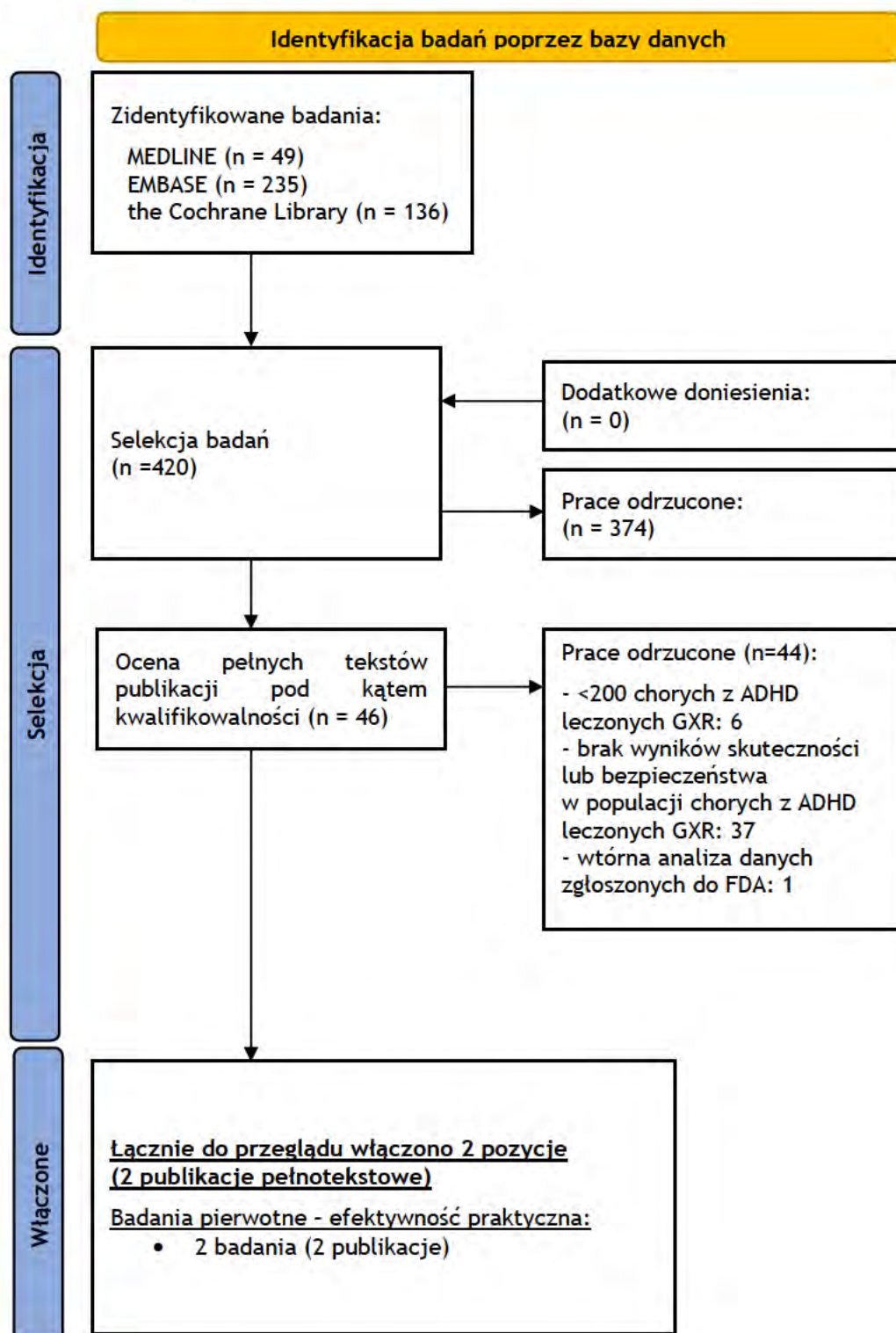
Do analizy włączono 2 badania oceniające efektywność praktyczną guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), spełniające kryteria włączenia i wykluczenia.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.11.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.12.

Ryc. 27. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań efektywności praktycznej dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 37. Charakterystyka włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).

Badanie	Cel badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
Lachaine 2019	Ocena schematów leczenia, wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej i kosztów opieki zdrowotnej związanych ze stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych (AAP) lub guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR) po terapii lekami stymulującymi ADHD	Retrospektywne, jednoramienne	Dane z bazy danych RAMQ w Quebec (Kanada)	229 chorych leczonych GXR	Do 24 miesięcy	Dzieci i młodzież w wieku 6-17 lat z ADHD leczeni wcześniej lekami stymulującymi	• Atypowe leki przeciwpsychotyczne • GXR w skojarzeniu z lekiem stymulującym lub nie
van Stralen 2021	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa GXR u dzieci i młodzieży z ADHD w rutynowej kanadyjskiej praktyce klinicznej	Retrospektywne, jednoramienne	10 ośrodków w Kanadzie	330 chorych leczonych GXR	Czas ekspozycji na GXR: średnia 7,9 mies. (SD: 3,58), mediana 8,4 mies (zakres: 0,2-12)	Dzieci i młodzież w wieku 6-17 lat z ADHD	• GXR

Tab. 38. Charakterystyka włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) - cd.

Ocena skuteczności	Ocena bezpieczeństwa
Badanie Lachaine 2019	
Kryteria włączenia i wykluczenia	<u>Kryteria włączenia:</u> • zdiagnozowane ADHD; • otrzymanie ≥ 1 lek stymulującego w okresie od 1 stycznia 2007 r. do 31 marca 2016 r.; • realizacja pierwszej recepty na atypowe leki przeciwpsychotyczne lub GXR (zdefiniowaną jako leczenie początkowe) po zrealizowaniu recepty na lek stymulujący (zdefiniowanej jako stymulant początkowy); • posiadanie ≥ 30-dniowego zapasu leku stymulującego przed rozpoczęciem leczenia początkowego; • objęcie planem leków na receptę RAMQ przez ≥ 6 miesięcy przed rozpoczęciem i ≥ 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia początkowego; • od 6 do 17 lat w momencie rozpoczęcia leczenia początkowego (zdefiniowanej jako data rozpoczęcia leczenia początkowego); • spełnienie zdefiniowanych w protokole kryteriów rozszerzenia leczenia początkowego lub przejścia na leczenie początkowe. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • przerwanie leczenia GXR w ciągu 12 mies. w drugim roku obserwacji: 22,0%; • udokumentowana diagnoza psychiatryczna, w przypadku której wskazane jest zastosowanie atypowego leku przeciwpsychotycznego (w tym choroba afektywna dwubiegunowa, mania, schizofrenia i inne zaburzenia psychotyczne) w okresie wyjściowym lub obserwacji.
Punkty końcowe	• schematy leczenia w ramach terapii atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi lub GXR (częstość wtórnej augmentacji, wtórnej zmiany leczenia i przerwania terapii); • koszty opieki zdrowotnej; • wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej.
Finansowanie	Shire Development LLC, spółka Takeda
Badanie van Stralen 2021	
Kryteria włączenia i wykluczenia	<u>Kryteria włączenia:</u> • dzieci (6-12 lat) i młodzież (13-17 lat); • diagnoza ADHD; • rozpoczęcie leczenia GXR (monoterapia lub terapia wspomagająca); • dane z dokumentacji medycznej z okresu ≥ 6 miesięcy po rozpoczęciu GXR (z ≥ 1 wizytą kontrolną; w stosownych przypadkach obejmowało to wizytę, w której zaprzestano stosowania GXR); • chorzy wcześniej nieleczeni lub otrzymujący inną farmakoterapię przed rozpoczęciem GXR. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • -

Ocena skuteczności	Ocena bezpieczeństwa
Punkty końcowe	- ocena objawów ADHD i funkcjonowania przy pomocy <i>General Physician Symptom Assessment and General Physician Functional Assessment</i> (wyniki szkolne i życie domowe); - objawy i funkcjonowanie ADHD sklasyfikowane jako „poprawa”, „bez zmian” lub „pogorszenie”; - zdarzenia niepożądane; - przerwanie leczenia.
Finansowanie	Shire Human Genetic Therapies, Inc., spółka Takeda

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę chorych włączonych do badań efektywności praktycznej dla guanfacyny.

Tab. 39. Charakterystyka chorych włączonych do badań efektywności praktycznej dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).

Parametr	Wartość
Badanie Lachaine 2019	GXR, N=229
Wiek, lata, średnia (SD)	10,1 (2,2)
Grupa wiekowa, n (%)	
6-12 lat	185 (80,8)
13-17 lat	44 (19,2)
Mężczyźni, n (%)	175 (76,4)
Liczba chorób współistniejących, n (%)	
0	124 (54,1)
1	79 (34,5)
2	20 (8,7)
≥3	6 (2,6)
Profil chorób współistniejących, n (%)	
Zaburzenia adaptacyjne	9 (3,9)
Zaburzenia lękowe	9 (3,9)
Zaburzenia zachowania	12 (5,2)
Depresja	2 (0,9)
Bezsenna	4 (1,7)
Niezdolność do uczenia się	11 (4,8)
Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne	1 (0,4)
Zaburzenia opozycyjno-buntownicze	0 (0)
Całościowe zaburzenia rozwoju	4 (1,7)
Tiki	10 (4,4)
Nadużywanie substancji psychoaktywnych	2 (0,9)

Parametr	Wartość
Padaczka	1 (0,4)
Inne zaburzenia neurologiczne	3 (1,3)
Wypadki i urazy	66 (28,8)
Astma	3 (1,3)
Badanie van Stralen 2021	GXR, N=330
Wiek, lata, średnia (SD)	10,9 (2,63)
Grupa wiekowa, n (%)	
6-12 lat	242 (73,3)
13-17 lat	88 (26,7)
Mężczyźni, n (%)	252 (76,4)
Rasa, n (%)	
Kaukaska	269 (81,5)
Afroamerykańska	7 (2,1)
Azjatycka	8 (2,4)
Hiszpańska	1 (0,3)
Inna	15 (4,5)
Nieznana	30 (9,1)

Wyniki włączonych do analizy badań efektywności praktycznej przedstawiono poniżej.

Tab. 40. Główne wyniki włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).

Ocena skuteczności	Ocena bezpieczeństwa
Badanie Lachaine 2019	
-	- przerwanie leczenia GXR w ciągu 12 mies. w pierwszym roku obserwacji: 55,5%; - przerwanie leczenia GXR w ciągu 12 mies. w drugim roku obserwacji: 22,0%; - przerwanie leczenia GXR w ciągu 24 mies. obserwacji: 65,2%.
Badanie van Stralen 2021	
- poprawa objawów ADHD: 70,3%; - poprawa funkcjonowania w szkole: 64,5%; - poprawa funkcjonowania w życiu rodzinnym: 63,3%.	- ZN łącznie: 44,5%; - ciężkie ZN: 2,1%; - ZN o ciężkim nasileniu: 1,5%; - ZN o umiarkowanym nasileniu: 7,0%; - ZN o łagodnym nasileniu: 40,0%; - ZN związane z leczeniem: 38,2%; - ZN powodujące redukcję dawki GXR: 11,2%; - ZN powodujące zwiększenie dawki GXR: 10,0%; - ZN powodujące przerwanie leczenia: 9,7%; - ZN prowadzące do zgonu: 0,0%; - najczęściej występujące ZN: senność 17,9%, ból głowy 10,3%, bezsenność 7,9%, stan przedomdleniowy 6,7% i zmniejszony apetyt 5,5%;

Ocena skuteczności	Ocena bezpieczeństwa
	przerwanie leczenia GXR: 20,3%.

Tab. 41. Wnioski autorów publikacji włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).

Badanie	Wnioski autorów
Lachaine 2019	U dzieci i młodzieży z ADHD, które stosowały atypowe leki przeciwpsychotyczne lub GXR po wcześniejszym stosowaniu leków stymulujących, częstości wystąpienia kolejnych zmian w leczeniu były podobne w obu terapiach po roku obserwacji, ale częstości przerwania leczenia były istotnie niższe w przypadku GXR niż w przypadku atypowych leków przeciwpsychotycznych w drugim roku.
van Stralen 2021	W kanadyjskiej rutynowej praktyce klinicznej u większości dzieci i młodzieży z ADHD leczonych GXR zaobserwowano poprawę objawów ADHD oraz poprawę funkcjonowania zarówno w szkole, jak i w domu.

8.1 Ocena jakości badań efektywności praktycznej

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016): „badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* dla badań z randomizacją, w innych przypadkach (badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle Ottawa Scale*), natomiast badania jednoramiennie w skali NICE.

Badanie van Stralen 2021 było jednoramiennie, a zatem zostało ocenione w skali NICE, natomiast badanie Lachaine 2019 posiadało grupę kontrolną, więc oceniono je przy pomocy skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

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

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

Ocenę jakości badań dotyczących efektywności praktycznej guanfacyny przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 42. Arkusz oceny badań jednoramiennych wg NICE.

Pytanie	Ocena TAK=1/ NIE=0
Badanie	van Stralen 2021
> 1 ośrodek	1
Hipoteza/ cel badania	1
Kryteria włączenia/ wykluczenia	1
Definicja punktów końcowych	1
Dane zbierane prospektywnie	0
Pacjenci rekrutowani kolejno	0

Pytanie	Ocena TAK=1/ NIE=0
Główne wnioski z badania	1
Grupowanie wyników	1
Suma	6
Podtyp badania wg wytycznych AOTM	IID

Tab. 43. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*.

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
Lachaine 2019	w sposób właściwy reprezentuje średni rozkład cech w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	nie (b)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem wieku, liczby chorób współistniejących (a*)	brak opisu (d)	tak (2 lata) (a*)	tak (a*)	6/9

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla guanfacyny bez względu na wskazanie.

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) - dostęp 26.11.2025 r. - nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem guanfacyny.

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa guanfacyny (EMA) – dostęp 26.11.2025 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących guanfacynę odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2025) prowadzonej przez EMA - dostęp 26.11.2025 r.

Tab. 44. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących guanfacynę (na dzień 23.11.2025 r.).

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodów medycznych	Nie sprecyzowano	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	16	1	0	17
Zaburzenia serca	663	23	1	687
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	17	4	0	21
Zaburzenia ucha i błędnika	28	4	0	32
Zaburzenia endokrynologiczne	18	1	0	19
Zaburzenia oka	58	7	0	65
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	226	51	0	277
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	528	134	0	662
Zaburzenia wątroby	20	0	1	21

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodów medycznych	Nie sprecyzowano	Łącznie
Zaburzenia układu immunologicznego	13	1	0	14
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	50	2	0	52
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	556	70	1	627
Nieprawidłowe wyniki badań	659	65	0	724
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	131	26	0	157
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	51	17	0	68
Choroby nowotworowe	4	4	0	8
Zaburzenia układu nerwowego	1001	112	0	1113
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	6	5	0	11
Problemy związane z produktem	36	29	0	65
Zaburzenia psychiczne	668	134	0	802
Zaburzenia nerek i układu moczowego	64	11	0	75
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	75	9	0	84
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	82	16	0	98
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	102	25	0	127
Okoliczności społeczne	21	23	0	44
Procedury chirurgiczne i medyczne	15	5	0	20
Zaburzenia naczyniowe	357	27	1	385
Łącznie*	2822	319	3	3144

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 26.11.2025 r.; * Liczba indywidualnych przypadków (u 1 osoby mogło wystąpić kilka zdarzeń).

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) do dnia 26.11.2025 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa guanfacyny.

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących guanfacynę odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2025) prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 26.11.2025 r.

Tab. 45. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących guanfacynę.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	39
Zaburzenia serca	489
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	21
Zaburzenia ucha i błędnika	35
Zaburzenia endokrynologiczne	23
Zaburzenia oka	144
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	555
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1686
Zaburzenia wątroby	28
Zaburzenia układu immunologicznego	68
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	77
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	992
Nieprawidłowe wyniki badań	847
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	260
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	135
Choroby nowotworowe	11
Zaburzenia układu nerwowego	1527
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	14
Problemy związane z produktem	420
Zaburzenia psychiczne	1595
Zaburzenia nerek i układu moczowego	123
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	100
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	211
Sytuacje społeczne	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	311
Zaburzenia społeczne	115
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	41
Zaburzenia naczyniowe	558
Łącznie	10 425

Źródło: *WHO Uppsala Monitoring Center*; dostęp 26.11.2025 r.

10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury®, [REDACTED]) (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w terapii dodanej do kompleksowego programu⁴ leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne.

Miejsce terapeutyczne guanfacyny, zgodnie z wytycznymi klinicznymi *National Health Service Lanarkshire* z 2024 roku i *Netherlands Psychiatric Association* z 2019 roku (NHS 2024, NPA 2019), jest zbliżone do pozycjonowania atomoksetyny, przy odmiennym mechanizmie działania. Obydwa leki można uznać za równoważne terapeutycznie. W Polsce atomoksetyna jest refundowana u dzieci od 6 roku życia i młodzieży jako element pełnego programu leczenia ADHD, w tym w przypadku współistniejących zaburzeń lub nietolerancji stymulantów. W związku z tym **atomoksetyna stanowi jedyny odpowiedni komparator dla guanfacyny (Paxneury®) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne.**

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z atomoksetyną, odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu - badanie Hervas 2014 (Hervas 2014). W badaniu tym oceniano stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo u dzieci i młodzieży z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Ramię atomoksetyny zostało dołączone, aby zapewnić dane referencyjne w porównaniu z placebo. W ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono badanie Huss 2016, które stanowiło przedłużoną obserwację chorych biorących udział w badaniu Hervas 2014. Do przeglądu włączono także 8 opracowań wtórnych oraz 3 raporty HTA.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio guanfacynę z atomoksetyną przeprowadzonych w specyficznie zdefiniowanej populacji chorych, a więc u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne. W ramach strategii poszukiwania badań z uwagi na spodziewany brak dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych kryteria włączenia rozszerzono do populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), bez określenia wcześniejszego stosowania leków stymulujących. W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z atomoksetyną, odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu - badanie Hervas 2014 (Hervas 2014). Do badania Hervas 2014 włączono dzieci i młodzież płci męskiej i żeńskiej (w wieku 6-17 lat) z rozpoznaniem ADHD o co najmniej umiarkowanym nasileniu, zdefiniowanym na podstawie wyjściowego wyniku w skali ADHD-RS-IV z wynikiem

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

całkowitym wynoszącym 32 lub wyższym i minimalnym wynikiem w skali *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S) wynoszącym 4. Włączono osoby z odpowiednim do wieku funkcjonowaniem intelektualnym: pomiary ciśnienia krwi w 95. percentylu dla wieku, płci i wzrostu, oraz ze zdolnością do połykania tabletek lub kapsułek. Dziewczęta w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego z moczu podczas badania przesiewowego i wyjściowego oraz spełniać wszelkie wymagania protokołu dotyczące antykoncepcji. Ponadto uczestnicy i ich rodzice/opiekunowie prawni musieli być chętni i zdolni w pełni przestrzegać procedur badania i ograniczeń określonych w protokole. Osoby, które przyjmowały od 80% do 120% całkowitej ilości przyjmowanych leków, były uznawane za przestrzegające protokołu badania.

W badaniu Hervas 2014 stosowanie co najmniej jednego leku stymulującego w przeszłości zgłosiło około 50% wszystkich chorych (GXR: 54 [47,4%]; ATX: 57 [50,9%]; placebo: 56 [50,5%]), a stosowanie leków psychotropowych niebędących lekami stymulującymi ani przeciwpsychotycznymi zgłosiło 20,8% pacjentów (GXR: 30 [26,3%]; ATX: 22 [19,6%]; placebo: 18 [16,2%]). Z uwagi na brak zgodności populacji chorych włączonych do badania Hervas 2014 z populacją wnioskowaną w zakresie wcześniej stosowanego leczenia, w analizie dodatkowo przedstawiono wyniki badania Hervas 2016 w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem na podstawie publikacji Huss 2016 (Huss 2016). Ograniczenie populacji wnioskowanej uwzględniające wcześniej stosowane leczenie jest spójne z wytycznymi klinicznymi (APD Paxneury) oraz ze wskazaniem rejestracyjnym guanfacyny (ChPL Paxneury).

W badaniu Hervas 2014 oceniano stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo u dzieci i młodzieży z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Ramię atomoksetyny zostało dołączone, aby zapewnić dane referencyjne w porównaniu z placebo. Ograniczeniem badania jest brak zaprojektowania w celu zapewnienia bezpośredniego porównania między guanfacyną a atomoksetyną. Z uwagi na brak przedstawienia wyników dla średnich zmian niektórych parametrów od wartości początkowych w poszczególnych analizowanych w badaniu grupach, a jedynie zmian dla guanfacyny i atomoksetyny w porównaniu z placebo, w celu porównania pośredniego guanfacyny i atomoksetyny wykorzystano metodę Buchera.

Badanie Hervas 2014 oceniono na 4 pkt. w skali Jadad, co świadczy o jego umiarkowanie wysokiej jakości. W badaniu nie opisano metod zaślepienia. Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania Hervas 2014 charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen. Ryzyko oceniono na nieznanie w domenach „zaślepienie badaczy i pacjentów” oraz „zaślepienie oceny efektów” z uwagi na brak opisu metod zaślepienia.

Do badania Hervas 2014 włączono łącznie 388 chorych, którzy byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do grup guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR), atomoksetyny (ATX) lub placebo. Badanie przeprowadzono w 58 ośrodkach w 11 krajach europejskich, w tym w Polsce. Pierwsze 4 tygodnie badania (7 tygodni w przypadku młodzieży od 13 lat) stanowił okres optymalizacji dawki, po którym następował 6-tygodniowy okres podtrzymywania dawki, 2-tygodniowy okres zmniejszania dawki oraz wizyta kontrolna tydzień po ostatniej dawce (patrz poniższy schemat). Całkowity czas trwania leczenia w badaniu po okresie przesiewowym wynosił 10 tygodni dla dzieci (6-12 lat) i 13 tygodni dla młodzieży (13-17 lat), aby umożliwić wszystkim uczestnikom osiągnięcie optymalnej dawki od 0,05 mg/kg/dzień do 0,12 mg/kg/dzień guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR). Po zakończeniu badania lub jego przedwczesnym zakończeniu dawki stopniowo zmniejszano w ciągu 2 tygodni.

Wizyta kontrolna w celu sprawdzenia bezpieczeństwa odbyła się tydzień po podaniu ostatniej dawki badanego leku.

Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badania Hervas 2014 była podobna we wszystkich grupach poddanych leczeniu. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną w badaniu Hervas 2014 oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Liczby chorych z poprawą w skali CGI-I w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem zostały obliczone na podstawie odsetków podanych w publikacji Huss 2016.

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

Jakość włączonych do analizy opracowań wtórnych oceniono na wysoką do krytycznie niskiej w skali AMSTAR 2. Jakość 9 spośród uwzględnionych w analizie opracowań wtórnych została oceniona jako krytycznie niska z powodu braku uwzględnienia ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu (9 opracowań), brak przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędu publikacji (8 opracowań), brak przedstawienia listy wykluczonych badań i uzasadnienia wykluczenia (7 opracowań), brak stosowania odpowiedniej techniki oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu (6 opracowań), brak wyraźnego stwierdzenia, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu (4 opracowania) i brak korzystania z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury (1 opracowanie). Zidentyfikowano ponadto błędy w zakresie domen niekrytycznych m.in. brak wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych, brak przedstawienia źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu/metaanalizy. Jakość opracowania Catala-Lopez 2017 oceniono na wysoką, natomiast opracowania Cortese 2018 - na umiarkowaną (z uwagi na brak przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędu publikacji). Dla obu opracowań zidentyfikowano ponadto błędy w zakresie domen niekrytycznych m.in. brak wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych.

W przypadku analizy efektywności praktycznej, odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniające stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu

w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, przeprowadzone w populacji od 200 chorych. Celem jednego z tych badań (Lachaine 2019) była jednak tylko ocena schematów leczenia, wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej i kosztów opieki zdrowotnej związanych ze stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych (AAP) lub guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR) po terapii lekami stymulującymi ADHD. W badaniu tym nie przedstawiono wyników skuteczności, a jedynie bezpieczeństwa (w zakresie przerwania leczenia guanfacyną). Badanie van Stralen 2021 było jednoramienne, a zatem zostało ocenione w skali NICE, natomiast badanie Lachaine 2019 posiadało grupę kontrolną, więc oceniono je przy pomocy skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). Badanie van Stralen 2021 zostało ocenione na 7 pkt. wg skali NICE z powodu retrospektywnego charakteru badania oraz braku jednoznacznej informacji czy rekrutacja odbywała się kolejno. Badanie Lachaine 2019 zostało ocenione na 6 pkt. w skali *Newcastle-Ottawa Scale*. W badaniu nie oceniono efektów zdrowotnych terapii, a zatem niemożliwa była także ocena czy efekty zdrowotne występowały na początku badania.

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury®, [REDACTED]) (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w terapii dodanej do kompleksowego programu⁵ leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne.

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z atomoksetyną, oraz badań oceniających efektywność praktyczną guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu - **badanie Hervas 2014** (Hervas 2014). W badaniu tym oceniano stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo u dzieci i młodzieży z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Ramię atomoksetyny zostało dołączone, aby zapewnić dane referencyjne w porównaniu z placebo. Do przeglądu włączono także **8 opracowań wtórnych oraz 3 raporty HTA**.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono **badanie Huss 2016**, które stanowiło przedłużoną obserwację chorych biorących udział w badaniu Hervas 2014.

Chociaż badanie Hervas 2014 nie zostało zaprojektowane w celu zapewnienia bezpośredniego porównania między guanfacyną o przedłużonym uwalnianiu i atomoksetyną, wtórne predefiniowane analizy (niekontrolowane pod kątem wielokrotności) wykazały istotnie statystycznie większą skuteczność guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną w zakresie wyników skali ADHD-RS-IV (MD=-5,1 pkt [95%CI: -8,2; -2,0], p=0,001 - wynik przedstawiony w dyskusji badania Hervas 2014; MD=-5,30 pkt [95%CI: -8,47; -2,13], p=0,001 - obliczenia własne na podstawie podanych średnich zmian i SD w każdej grupie; MD=-5,1 pkt [95%CI: -8,15; -2,05], p<0,05 - obliczenia własne metodą Buchera), z uwagi na większą średnią zmianę od wartości początkowej w grupie guanfacyny (GXR vs PLA: MD=-8,9 pkt [95%CI: -11,9; -5,8], p<0,001; ATX vs PLA: MD=-3,8 [95%CI: -6,8; -0,7], p=0,017). Obserwowane wyniki są zgodne z innymi prezentowanymi w literaturze. W analizie *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) sześciu badań (2 badania dla GXR, 4 badania dla ATX), wyniki u dzieci i młodzieży z ADHD, którzy otrzymywali GXR (0,09-0,12 mg/kg/dobę), porównano z wynikami u chorych otrzymujących ATX (1,2 mg/kg/dobę). W analizie podstawowej uwzględniającej trzy badania, stosowanie guanfacyny związane było z istotnie statystycznie większą redukcją wyniku całkowitego skali ADHD-RS-IV (MD=7,0 pkt. [SE: 2,2]; p< 0,01) (Sikirica 2013). Analiza wrażliwości obejmująca wszystkie sześć badań dała podobne wyniki (MD= 7,6 [SE: 1,4]; p<0,01). Inna analiza MAIC porównująca stosowanie guanfacyny z atomoksetyną u dzieci i młodzieży z ADHD i współistniejącymi

⁵ Kompleksowy program leczenia ADHD, poza leczeniem farmakologicznym, zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne.

zaburzeniami opozycyjno-buntowniczymi również wykazało większą redukcję objawów choroby po zastosowaniu guanfacyny niż po zastosowaniu atomoksetyny (Signorovitch 2012).

Porównanie na podstawie wyników badania Hervas 2014 wykazało, że stosowanie guanfacyny związane było z istotnie statystycznie większą redukcją wyniku skali ADHD-RS-IV niż stosowanie atomoksetyny także w zakresie domen „nadpobudliwość/ impulsywność” oraz „nieuwaga” skali ADHD-RS-IV (odpowiednio: MD=-2,8 pkt [95%CI: -5,06; -0,54], $p<0,05$ oraz MD=-2,5 pkt [95%CI: -4,83; -0,17], $p<0,05$), przy zbliżonych odsetkach chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawą w skali CGI-I (chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa”) ($\geq 50\%$ redukcja od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawa w skali CGI-I: OR=1,60 [95%CI: 0,94; 2,71], $p=ns$; $\geq 30\%$ redukcja od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawa w skali CGI-I: OR=1,45 [95%CI: 0,85; 2,48], $p=ns$). W badaniu obserwowano także zbliżoną zmianę w odsetkach chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S podczas stosowania guanfacyny i atomoksetyny (MD=11,6% [95%CI: -5,02; 28,22], $p=ns$ oraz porównywalne odsetki chorych z poprawą w skali CGI-I (chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa”) (OR=1,56 [95%CI: 0,91; 2,67], $p=ns$). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic podczas stosowania guanfacyny i atomoksetyny w zmianie wyników skali WFIRS-P od wartości początkowej w zakresie wyniku całkowitego oraz domen „nauka i szkoła”, „rodzina”, „umiejętności życiowe”, „samoocena dziecka”, „działalność społeczna”, „ryzykowne działania”, (odpowiednio: MD=-0,06 pkt [95%CI: -0,21; 0,08], $p=ns$; MD=-0,06 pkt [95%CI: -0,26; 0,15], $p=ns$; MD=-0,12 pkt [95%CI: -0,33; 0,09], $p=ns$; MD=-0,03 pkt [95%CI: -0,19; 0,13], $p=ns$; MD=0,03 pkt [95%CI: -0,17; 0,23], $p=ns$; MD=-0,12 pkt [95%CI: -0,32; 0,08], $p=ns$ oraz MD=-0,02 pkt [95%CI: -0,12; 0,09], $p=ns$).

W badaniu Hervas 2014 zaobserwowano, że początek działania leczniczego był szybszy w przypadku guanfacyny niż w przypadku atomoksetyny. W ramieniu guanfacyny osiągnięto istotną statystycznie różnicę względem placebo w zakresie zmiany wyniku skali ADHD-RS-IV. 4-7-tygodniowy okres optymalizacji dawki został zaprojektowany dla każdego leku na podstawie informacji o przepisywaniu leku/Charakterystyk Produktów Leczniczych i umożliwił badaczowi elastyczne dostosowywanie dawki guanfacyny i atomoksetyny do optymalnego poziomu terapeutycznego przy braku problemów z bezpieczeństwem/tolerancją. Zdarzenia niepożądane mogły ograniczyć możliwość szybkiego zwiększania dawki atomoksetyny do dawki optymalnej i mogły przyczynić się do dłuższego czasu dojścia do zbliżonego poziomu odpowiedzi w porównaniu z guanfacyną. Co ważne, zoptymalizowane dawki osiągnięte w badaniu były generalnie dobrze wyważone pomiędzy dwoma metodami leczenia, a do 7. tygodnia większość pacjentów zarówno w grupie guanfacyny (79%), jak i atomoksetyny (73%) otrzymywała docelową dawkę dobową podaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowy 6-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego w badaniu również dał chorym wystarczająco dużo czasu na osiągnięcie pełnej potencjalnej odpowiedzi na zoptymalizowaną dawkę obu leków (Hervas 2014).

Z uwagi na brak zgodności populacji chorych włączonych do badania Hervas 2014 z populacją wnioskowaną w zakresie wcześniej stosowanego leczenia, w analizie dodatkowo przedstawiono wyniki badania Hervas 2016 w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem na podstawie publikacji Huss 2016 (Huss 2016). Wyniki w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem były spójne z wynikami w populacji całkowitej badania Hervas 2014 (redukcja wyniku całkowitego skali ADHD-RS-IV, GXR vs ATX: MD=-8,0 pkt [95%CI: -13,08; -2,92], $p<0,05$ w subpopulacji vs MD=-5,1 pkt [95%CI: -8,15; -

2,05], $p < 0,05$ w populacji całkowitej; odsetki chorych z poprawą w skali CGI-I, GXR vs ATX: OR=1,92 [95%CI: 0,84; 4,37], $p=ns$ w subpopulacji vs OR=1,56 [95%CI: 0,91; 2,67], $p=ns$ w populacji całkowitej). Dodatkowo, w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem odsetki chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV były istotnie statystycznie większe w grupie guanfacyny niż w grupie atomoksetyny (odpowiednio: OR=2,51 [95%CI: 1,08; 5,86], $p=0,03$; oraz OR=2,50 [95%CI: 1,01; 6,19], $p=0,05$).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania Hervas 2014 wykazała zbliżone częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia i ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupach guanfacyny i atomoksetyny (odpowiednio: OR=1,60 [95%CI: 0,89; 2,89], $p=ns$; OR=1,83 [95%CI: 0,59; 5,65], $p=ns$; OR=5,00 [95%CI: 0,24; 105,32], $p=ns$). Zdarzenia niepożądane o łagodnym, umiarkowanym i ciężkim nasileniu występowały z porównywalną częstością w obu grupach (OR=0,72 [95%CI: 0,42; 1,23], $p=ns$; OR=1,75 [95%CI: 0,99; 3,10], $p=ns$; OR=4,15 [95%CI: 0,86; 20,00], $p=ns$). Analiza liczby zdarzeń wykazała jednak, że stosowanie guanfacyny związane było z istotnie statystycznie większą niż stosowanie atomoksetyny liczbą zdarzeń na pacjentorok dla zdarzeń niepożądanych łącznie (IRR=1,17 [95%CI: 1,03; 1,34], $p=0,0148$).

Większość chorych otrzymujących guanfacynę ($n=91$; 79%) ukończyła badanie. Guanfacyna była ogólnie dobrze tolerowana, przy czym większość zdarzeń niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany przebieg. Zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania badania, obejmowały senność, bezsenność i zmęczenie. Trzy ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszone w badaniu to jeden przypadek zapalenia wyrostka robaczkowego (przed randomizacją) oraz dwa przypadki omdlenia (jeden w grupie placebo i jeden w grupie guanfacyny).

Spośród poszczególnych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych w grupie guanfacyny istotnie statystycznie częściej niż w grupie atomoksetyny występowały: senność (OR=3,59 [95%CI: 1,95; 6,61], $p < 0,0001$), zwiększony apetyt (OR=3,18 [95%CI: 0,99; 10,17], $p=0,05$) i biegunka (OR=5,29 [95%CI: 1,13; 24,71], $p=0,03$), natomiast w grupie atomoksetyny istotnie statystycznie częściej niż w grupie guanfacyny występowały: nudności (OR=0,51 [95%CI: 0,27; 0,99], $p=0,05$), zmniejszony apetyt (OR=0,40 [95%CI: 0,20; 0,78], $p=0,008$) i wymioty (OR=0,29 [95%CI: 0,11; 0,76], $p=0,01$). Analiza liczby zdarzeń potwierdziła otrzymane wyniki. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniu Hervas 2014 były zgodne ze znanymi profilami bezpieczeństwa guanfacyny i atomoksetyny.

W badaniu Hervas 2014 wykazano nieco wyraźniejsze średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych tętna oraz ciśnienia krwi skurczowego i rozkurczowego dla guanfacyny i atomoksetyny w porównaniu z grupą placebo, jednak zmiany te nie były nieoczekiwane dla tych dwóch aktywnych terapii. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w parametrach EKG i związanych z QT. Żaden chory nie został wycofany z badania z powodu jakichkolwiek nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramu lub w zakresie ciśnienia krwi. Wyniki skal BPRS-C i C-SSRS były podobne na początku i w punkcie końcowym dla wszystkich trzech grup terapeutycznych (Hervas 2014).

Do przeglądu włączono 8 opracowań wtórnych oraz 3 raporty HTA dotyczące stosowania guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną w analizowanym wskazaniu. W większości spośród włączonych opracowań wtórnych wykazano zbliżoną skuteczność guanfacyny i atomoksetyny (Catala-Lopez 2017, Correll 2021, Cortese 2018, Li 2017, Luan 2017, CADTH 2014) i w części

z nich nie przedstawiono wniosków specyficznie dla porównania obu leków. Większą skuteczność guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną wykazano w opracowaniach Joseph 2017, NICE 2018 i Padilha 2018, w zakresie oceny objawów ADHD (NICE 2018, ATX vs GXR: MD=8,90 pkt [95%CI: 5,57; 12,23], $p<0,00001$) i poprawy w skali CGI (Padilha 2018, ATX vs GXR: MD=1,65 pkt [95%CI: 0,65; 4,17], $p<0,05$). W opracowaniu Joseph 2017 wykazano, że wśród leków niestymulujących guanfacyna okazała się bardziej skuteczna niż atomoksetyna w zakresie zmiany całkowitego wyniku ADHD-RS-IV (prawdopodobieństwo większej skuteczności 93,91%) i odpowiedzi CGI-I (prawdopodobieństwo większej skuteczności 76,13%). Wśród leków niestymulujących prawdopodobieństwo częstszego przerwania leczenia guanfacyną niż atomoksetyną z powodu zdarzeń niepożądanych wynosiło 92,26% (Joseph 2017). Większą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych podczas stosowania guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną wykazano także w opracowaniu Li 2017, natomiast brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami w tym zakresie - w opracowaniach Cortese 2018, Luan 2017 i NICE 2018.

W opracowaniu Farhat 2025 wykazano, że stosowanie guanfacyny było związane ze zmniejszeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz pulsu u dzieci i młodzieży względem atomoksetyny (ATX vs GXR: skurczowe ciśnienie krwi: MD=3,9 mmHg [95%CI: 2,73; 5,07], $p<0,05$, puls: MD=9,64 ud./min [95%CI: 8,04; 11,25], $p<0,05$; GXR vs ATX: rozkurczowe ciśnienie krwi: MD=-4,28 mmHg [95%CI: -5,37; -3,19], $p<0,05$).

Na podstawie przeprowadzonej oceny w raporcie SMC 2016 guanfacyna została zaakceptowana w Szkocji w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne. Leczenie musi być stosowane w ramach kompleksowego programu leczenia ADHD, zazwyczaj obejmującego działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne (SMC 2016).

W badaniach oceniających stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo, stosowanymi jako terapie dodane do standardowej terapii lekiem stymulującym, u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem (Wilens 2012, van Stralen 2020 - badania włączone jako dodatkowe dowody naukowe), wykazano, że stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w połączeniu ze stymulantem jest związane z istotnie statystycznie większą poprawą m.in. w zakresie zmiany wyników skali ADHD-RS-IV w porównaniu do stosowania placebo w połączeniu ze stymulantem i nie generuje żadnych nowych sygnałów w zakresie bezpieczeństwa stosowania.

W przypadku analizy efektywności praktycznej, odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniające stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, przeprowadzone w populacji od 200 chorych. Celem jednego z tych badań (Lachaine 2019) była jednak tylko ocena schematów leczenia, wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej i kosztów opieki zdrowotnej związanych ze stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych (AAP) lub guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (GXR) po terapii lekami stymulującymi ADHD. W badaniu tym nie przedstawiono wyników skuteczności, a jedynie bezpieczeństwa (w zakresie przerwania leczenia guanfacyną). W badaniu Lachaine 2019 wykazano, że przerwanie leczenia GXR w ciągu 12 mies. obserwacji wyniosło 55,5%,

natomiast w ciągu 24 mies. obserwacji - 65,2%. W badaniu van Stralen 2021 wykazano, że w kanadyjskiej rutynowej praktyce klinicznej u większości dzieci i młodzieży z ADHD leczonych guanfacyną o przedłużonym uwalnianiu zaobserwowano poprawę objawów ADHD oraz poprawę funkcjonowania zarówno w szkole, jak i w domu.

Schemat i częstość występowania zdarzeń niepożądanych obserwowane w badaniu Hervas 2014 są zgodne ze znanymi, opublikowanymi profilami bezpieczeństwa zarówno dla guanfacyny, jak i dla atomoksetyny. Badanie to wykazało pozytywny profil ryzyka i korzyści w leczeniu dzieci i młodzieży z ADHD dawkami guanfacyny do 7 mg (0,05-0,12 mg/kg/dobę) i sugeruje, że guanfacyna stanowi użyteczny dodatek do istniejących klas leków skutecznych w leczeniu ADHD.

Wprowadzenie finansowania guanfacyny umożliwi dzieciom i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) **dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, która otrzymała pozytywne rekomendacje refundacyjne w Szkocji, Walii, Francji, Holandii i Australii (SMC 2016, AWMSG 2025, HAS 2017, ZN 2016, PBAC 2017, PBAC 2018), a także została uwzględniona we wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży (CBT 2023, CBH 2024, AADPA 2022, CADDRA 2020, NHS 2024, NICE 2019, AWMF 2018, NPA 2019).**

Wprowadzenie refundacji guanfacyny znacząco poszerza spektrum farmakoterapii dostępnej dla dzieci i młodzieży z ADHD, umożliwiając lepsze dopasowanie leczenia do indywidualnych potrzeb młodych pacjentów. Lek ten działa w sposób odmienny, lecz równoważny terapeutycznie wobec atomoksetyny, a zatem będzie stanowił alternatywę dla aktualnie istniejącej terapii bazującej na atomoksetynie.

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem stymulującym) w porównaniu z atomoksetyną, oraz badań oceniających efektywność praktyczną guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 7 listopada 2025 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

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

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

Do przeglądu włączono także **8 opracowań wtórnych oraz 3 raporty HTA**.

W zakresie oceny efektywności praktycznej guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu do analizy włączono **2 badania (Lachaine 2019, van Stralen 2021)**.

Analiza skuteczności

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

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

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

„rodzina”, „umiejętności życiowe”, „samoocena dziecka”, „działalność społeczna”, „ryzykowne działania”, (odpowiednio: MD=-0,06 pkt [95%CI: -0,21; 0,08], p=ns; MD=-0,06 pkt [95%CI: -0,26; 0,15], p=ns; MD=-0,12 pkt [95%CI: -0,33; 0,09], p=ns; MD=-0,03 pkt [95%CI: -0,19; 0,13], p=ns; MD=0,03 pkt [95%CI: -0,17; 0,23], p=ns; MD=-0,12 pkt [95%CI: -0,32; 0,08], p=ns oraz MD=-0,02 pkt [95%CI: -0,12; 0,09], p=ns).

Analiza bezpieczeństwa

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

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

- o biegunki: IRD=0,43 [95%CI: 0,14; 0,71], p=0,0031; IRR=5,22 [95%CI: 1,52; 17,9], p=0,0087;
- w grupie guanfacyny obserwowano istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie atomoksetyny częstość występowania następujących spośród poszczególnych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych:
 - o nudności (OR=0,51 [95%CI: 0,27; 0,99], p=0,05; RD=-0,11 [95%CI: -0,22; -0,004], p=0,04; NNH_{13/16} tyg.=na);
 - o zmniejszony apetyt (OR=0,40 [95%CI: 0,20; 0,78], p=0,008; RD=-0,15 [95%CI: -0,25; -0,04], p=0,006; NNH_{13/16} tyg.=na);
 - o wymioty (OR=0,29 [95%CI: 0,11; 0,76], p=0,01; RD=-0,11 [95%CI: -0,19; -0,03], p=0,008; NNH_{13/16} tyg.=na);
- w grupie guanfacyny obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie atomoksetyny liczby zdarzeń na pacjentorok dla:
 - o nudności: IRD=-1,2 [95%CI: -1,76; -0,63], p<0,0001; IRR=0,34 [95%CI: 0,2; 0,58], p=0,0001;
 - o zmniejszonego apetytu: IRD=-0,82 [95%CI: -1,35; -0,3], p=0,0021; IRR=0,44 [95%CI: 0,26; 0,75], p=0,0026;
 - o wymiotów: IRD=-0,71 [95%CI: -1,12; -0,31], p=0,0005; IRR=0,27 [95%CI: 0,12; 0,59], p=0,0010;
- pozostałe raportowane w badaniu poszczególne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obu grupach;
- liczby zdarzeń na pacjentorok dla pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych były porównywalne w grupach guanfacyny i atomoksetyny.
- w badaniu Hervas 2014 generalnie nie obserwowano klinicznie istotnych zmian parametrów elektrokardiogramu (EKG) i QTc związanych ze stosowaniem guanfacyny. Jednakże, podczas wizyty 15 (tydzień 10/13) u chorych otrzymujących guanfacynę zaobserwowano średni spadek od wartości wyjściowych w zakresie pulsu, skurczowego ciśnienia krwi i rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej (odpowiednio -3,3 uderzeń na minutę [bpm], -2,3 mmHg i -2,2 mmHg), natomiast u chorych otrzymujących atomoksetynę - wzrost tych parametrów (odpowiednio +2,7 bpm, +1,7 mmHg i +2,6 mmHg). Żaden chory nie został wycofany z badania z powodu jakichkolwiek nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramu lub w zakresie ciśnienia krwi;
- nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku skali BPRS-C od wartości początkowej podczas stosowania guanfacyny i atomoksetyny (MD=-1,80 [95%CI: -4,10; 0,50], p=ns);
- w grupach guanfacyny i atomoksetyny obserwowano zbliżone odsetki chorych udzielających 1 lub więcej odpowiedzi „tak” w skali *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) w trakcie leczenia (OR=0,58 [95%CI: 0,13; 2,48], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; NNH_{10/13} tyg.=na).

Opracowania wtórne

Do przeglądu włączono 8 opracowań wtórnych oraz 3 raporty HTA dotyczące stosowania guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną w analizowanym wskazaniu.

W większości spośród włączonych opracowań wtórnych wykazano zbliżoną skuteczność guanfacyny i atomoksetyny (Catala-Lopez 2017, Correll 2021, Cortese 2018, Li 2017, Luan 2017, CADTH 2014) i w części z nich nie przedstawiono wniosków specyficznie dla porównania obu leków. Większą skuteczność guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną wykazano w opracowaniach Joseph 2017, NICE 2018 i Padilha 2018, w zakresie oceny objawów ADHD (NICE 2018, ATX vs GXR: MD=8,90 pkt [95%CI: 5,57; 12,23], $p<0,00001$) i poprawy w skali CGI (Padilha 2018, ATX vs GXR: MD=1,65 pkt [95%CI: 0,65; 4,17], $p<0,05$). W opracowaniu Joseph 2017 wykazano, że wśród leków niestymulujących guanfacyna okazała się bardziej skuteczna niż atomoksetyna w zakresie zmiany całkowitego wyniku ADHD-RS-IV (prawdopodobieństwo większej skuteczności 93,91%) i odpowiedzi CGI-I (prawdopodobieństwo większej skuteczności 76,13%). Wśród leków niestymulujących prawdopodobieństwo częstszego przerwania leczenia guanfacyną niż atomoksetyną z powodu zdarzeń niepożądanych wynosiło 92,26% (Joseph 2017). Większą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych podczas stosowania guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną wykazano także w opracowaniu Li 2017, natomiast brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami w tym zakresie - w opracowaniach Cortese 2018, Luan 2017 i NICE 2018.

W opracowaniu Farhat 2025 wykazano, że stosowanie guanfacyny było związane ze zmniejszeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz pulsu u dzieci i młodzieży względem atomoksetyny.

Na podstawie przeprowadzonej oceny w raporcie SMC 2016 guanfacyna została zaakceptowana w Szkocji w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne. Leczenie musi być stosowane w ramach kompleksowego programu leczenia ADHD, zazwyczaj obejmującego działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne (SMC 2016).

Dodatkowe dowody

W badaniach oceniających stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo, stosowanymi jako terapie dodane do standardowej terapii lekiem stymulującym, u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem (Wilens 2012, van Stralen 2020), wykazano, że **stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu ze stymulantem jest związane z istotnie statystycznie większą poprawą m.in. w zakresie zmiany wyników skali ADHD-RS-IV w porównaniu do stosowania placebo w skojarzeniu ze stymulantem i nie generuje żadnych nowych sygnałów w zakresie bezpieczeństwa stosowania.**

Ocena efektywności praktycznej

Odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniające stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, spełniające kryteria włączenia i wykluczenia. W badaniu Lachaine 2019 wykazano, że przerwanie leczenia guanfacyną w ciągu 12 mies. obserwacji wyniosło 55,5%, natomiast w ciągu 24 mies. obserwacji - 65,2%. W badaniu van

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

13 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu (Paxneury®, [REDACTED]) w terapii dodanej do kompleksowego programu⁶ leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne.

Stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu związane jest z istotnie statystycznie większą poprawą wyniku skali ADHD-RS-IV niż stosowanie atomoksetyny, przy zbliżonych odsetkach chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S, chorych z poprawą w skali CGI-I oraz chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcją od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawą w skali CGI-I.

Wyniki w subpopulacji chorych leczonych wcześniej metylofenidatem były spójne z wynikami w populacji całkowitej badania Hervas 2014.

Stosowanie guanfacyny było związane ze zwiększonymi względem stosowania atomoksetyny częstościami wystąpienia senności, zwiększonego apetytu i biegunki, oraz zmniejszonymi częstościami wystąpienia nudności, zmniejszonego apetytu i wymiotów (Hervas 2014). Terapia guanfacyną związana była także ze zmniejszeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz pulsu u dzieci i młodzieży w porównaniu do stosowania atomoksetyny (Farhat 2025).

Schemat i częstość występowania zdarzeń niepożądanych są zgodne ze znanymi i opublikowanymi profilami bezpieczeństwa zarówno dla guanfacyny, jak i dla atomoksetyny.

Wykazano pozytywny profil ryzyka i korzyści w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) dawkami guanfacyny do 7 mg (0,05-0,12 mg/kg/dobę). Guanfacyna stanowi zatem dodatkową opcję terapeutyczną do istniejących klas leków skutecznych w leczeniu ADHD.

Stosowanie guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu ze stymulantem jest związane z istotnie statystycznie większą poprawą m.in. w zakresie zmiany wyników skali ADHD-RS-IV w porównaniu do stosowania placebo w skojarzeniu ze stymulantem i nie generuje żadnych nowych sygnałów w zakresie bezpieczeństwa stosowania.

Wprowadzenie finansowania guanfacyny umożliwi dzieciom i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) **dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, która otrzymała pozytywne rekomendacje refundacyjne w Szkocji, Walii, Francji, Holandii i Australii (SMC 2016, AWMSG 2025, HAS 2017, ZN 2016, PBAC 2017, PBAC 2018), a także została uwzględniona we wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży (CBT 2023, CBH 2024, AADPA 2022, CADDRA 2020, NHS 2024, NICE 2019, AWMF 2018, NPA 2019).**

⁶ Kompleksowy program leczenia ADHD, poza leczeniem farmakologicznym, zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne.

Wprowadzenie refundacji guanfacyny **znaczaco poszerza spektrum farmakoterapii dostepnej dla dzieci i mlodziezy z ADHD, umozliwiajac lepsze dopasowanie leczenia do indywidualnych potrzeb mlodych pacjentow. Lek ten dziala w sposob odmienny, lecz rownowazny terapeutycznie wobec atomoksetyny, a zatem bedzie stanowil alternatywe dla aktualnie istniejacej terapii bazujacej na atomoksetynie.**

14 Aneks

14.1 Strategia wyszukiwania badań randomizowanych i opracowań wtórnych

Tab. 46. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 07.11.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms]	38 269
#2	"attention deficit disorder with hyperactivity"	38 497
#3	adhd	56 013
#4	#1 OR #2 OR #3	56 013
#5	child OR children OR pediatric OR paediatric OR adolescent	5 130 933
#6	#4 AND #5	43 390
#7	"guanfacine"[Supplementary Concept]	803
#8	"guanfacine"[MeSH Terms]	803
#9	guanfacine	1 327
#10	#7 OR #8 OR #9	1 327
#11	"atomoxetine hydrochloride"[Supplementary Concept]	1 492
#12	"atomoxetine hydrochloride"[MeSH Terms]	1 492
#13	atomoxetine	2 347
#14	#11 OR #12 OR #13	2 347
#15	#6 AND #10 AND #14	162
#16*	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]	6 556 274
#17**	((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]	373 914
#18	#16 OR #17	6 776 697
#19	#15 AND #18	138

* Cochrane Handbook, version 6.5, 2024; ** National Library of Medicine, Strategy last modified December 2018. Last Reviewed: February 20, 2019.
https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp 07.11.2025 r.].

Tab. 47. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 07.11.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'attention deficit hyperactivity disorder'/exp	94 236
#2	'attention deficit hyperactivity disorder'	98 563
#3	adhd	57 691
#4	#1 OR #2 OR #3	101 115
#5	child OR children OR pediatric OR paediatric OR adolescent	5 843 493
#6	#4 AND #5	70 670
#7	'guanfacine'/exp	4 349
#8	guanfacine	4 465
#9	#7 OR #8	4 465
#10	'atomoxetine'/exp	7 597
#11	atomoxetine	7 811
#12	#10 OR #11	7 811
#13	#6 AND #9 AND #12	780
#14*	'randomized controlled trial':it OR 'controlled clinical trial':it OR 'randomized':ti,ab,tt OR 'placebo':ti,ab,tt OR 'drug therapy'/de OR 'randomly':ti,ab,tt OR 'trial':ti,ab,tt OR 'groups':ti,ab,tt	7 259 297
#15**	((('systematic review':ti OR 'systematic literature review':ti OR 'systematic scoping review':ti OR 'systematic narrative review':ti OR 'systematic qualitative review':ti OR 'systematic evidence review':ti OR 'systematic quantitative review':ti OR 'systematic meta-review':ti OR 'systematic critical review':ti OR 'systematic mixed studies review':ti OR 'systematic mapping review':ti OR 'systematic cochrane review':ti OR 'systematic search and review':ti OR 'systematic integrative review':ti) NOT 'comment':it NOT ('protocol':ti OR 'protocols':ti)) NOT 'MEDLINE') OR ('Cochrane Database Syst Rev' AND 'review':it) OR 'systematic review':it	78 780
#16	#14 OR #15	7 300 537
#17	#13 AND #16	257
#18	#17 AND [embase]/lim	238

* na podstawie Cochrane Handbook, version 6.5, 2024 dla bazy Medline; ** na podstawie National Library of Medicine, Strategy last modified December 2018. Last Reviewed: February 20, 2019. https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp 07.11.2025 r.].

Tab. 48. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w systemie bazy the Cochrane Library, dane na dzień 07.11.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explode all trees	3 965
#2	attention deficit hyperactivity disorder	7 524
#3	ADHD	6 754
#4	#1 OR #2 OR #3	8 382
#5	child OR children OR pediatric OR paediatric OR adolescent	348 143

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#6	#4 AND #5	6 572
#7	MeSH descriptor: [Guanfacine] explode all trees	216
#8	guanfacine	395
#9	#7 OR #8	395
#10	MeSH descriptor: [Atomoxetine Hydrochloride] explode all trees	468
#11	atomoxetine	933
#12	#10 OR #11	933
#13	#6 AND #9 AND #12	40

Tab. 49. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 07.11.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH DESCRIPTOR Guanfacine EXPLODE ALL TREES	6
#2	guanfacine	13
#3	#1 OR #2	13

14.2 Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej

Tab. 50. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 07.11.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms]	38 269
#2	"attention deficit disorder with hyperactivity"	38 497
#3	adhd	56 013
#4	#1 OR #2 OR #3	56 013
#5	child OR children OR pediatric OR paediatric OR adolescent	5 130 933
#6	#4 AND #5	43 390
#7	"guanfacine"[Supplementary Concept]	803
#8	"guanfacine"[MeSH Terms]	803
#9	guanfacine	1 327
#10	#7 OR #8 OR #9	1 327
#11	#6 AND #10	349
#12***	observational[tw] or non-interventional[tw] or case control[tw] or cohort stud*[tw] or cross-sectional[tw] or real-world[tw] or longitudinal[tw] or prospective[tw] or retrospective[tw] or epidemiologic[tw]	4 442 245

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#13	#11 AND #12	49

*** na podstawie filtrów *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN search filters).

Tab. 51. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 07.11.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'attention deficit hyperactivity disorder'/exp	94 236
#2	'attention deficit hyperactivity disorder'	98 563
#3	adhd	57 691
#4	#1 OR #2 OR #3	101 115
#5	child OR children OR pediatric OR paediatric OR adolescent	5 843 493
#6	#4 AND #5	70 670
#7	'guanfacine'/exp	4 349
#8	guanfacine	4 465
#9	#7 OR #8	4 465
#10	#6 AND #9	1 437
#11***	'observational' or 'non-interventional' or 'case control' or 'cohort stud*' or 'cross-sectional' or 'real-world' or 'longitudinal' or 'prospective' or 'retrospective' or 'epidemiologic'	5 918 216
#12	#10 AND #11	242
#13	#12 AND [embase]/lim	235

*** na podstawie filtrów *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN search filters).

Tab. 52. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 07.11.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explode all trees	3 965
#2	attention deficit hyperactivity disorder	7 524
#3	ADHD	6 754
#4	#1 OR #2 OR #3	8 382
#5	child OR children OR pediatric OR paediatric OR adolescent	348 143
#6	#4 AND #5	6 572
#7	MeSH descriptor: [Guanfacine] explode all trees	216
#8	guanfacine	395
#9	#7 OR #8	395
#10	#6 AND #9	136

14.3 Strategia wyszukiwania badań dodatkowych GXR + stymulant

Z uwagi na brak odnalezienia badań randomizowanych oceniających stosowanie guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w porównaniu z atomoksetyną, w ramach dodatkowych dowodów poszukiwano badań randomizowanych oceniających stosowanie guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w porównaniu z dowolnym komparatorem u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem.

Kryteria włączenia:

- badania randomizowane oceniające stosowanie guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w porównaniu z dowolnym komparatorem u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

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

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com) i *the Cochrane Library* (patrz poniższe tabele).

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 22.05.2026 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku prac zidentyfikowano 12 publikacji, spośród których 7 nie spełniło kryteriów włączenia. Do analizy włączono 2 randomizowane badania kliniczne (Wilens 2012, van Stralen 2020; 5 publikacji), w których oceniano stosowanie guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w porównaniu ze stosowaniem placebo w skojarzeniu z lekiem stymulującym, u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem.

Tab. 53. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi po nieskuteczności leków psychostymulujących w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 22.05.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms]	39 164
#2	"attention deficit disorder with hyperactivity"	39 405
#3	adhd	58 264
#4	#1 OR #2 OR #3	58 264

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#5	child OR children OR pediatric OR paediatric OR adolescent	5 262 857
#6	#4 AND #5	44 974
#7	"guanfacine"[Supplementary Concept]	812
#8	"guanfacine"[MeSH Terms]	812
#9	guanfacine	1 369
#10	#7 OR #8 OR #9	1 369
#11	"methylphenidate"[Supplementary Concept]	8 245
#12	"methylphenidate"[MeSH Terms]	8 255
#13	methylphenidate	10 990
#14	"central nervous system stimulants"[MeSH Terms]	28 310
#15	"central nervous system stimulants"[Supplementary Concept]	23 442
#16	stimulant	136 641
#17	psychostimulant	8 108
#18	"lisdexamfetamine dimesylate"[MeSH Terms]	387
#19	"lisdexamfetamine dimesylate"[Supplementary Concept]	387
#20	lisdexamfetamine	698
#21	"amphetamines"[MeSH Terms]	42 055
#22	"amphetamine"[Supplementary Concept]	13 327
#23	amphetamine	53 757
#24	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	158 799
#25	#6 AND #10 AND #24	259
#26*	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]	6 757 725
#27	#25 AND #26	220

* Cochrane Handbook, version 6.5, 2024.

Tab. 54. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi po nieskuteczności leków psychostymulujących w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 22.05.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'attention deficit hyperactivity disorder'/exp	98 522
#2	'attention deficit hyperactivity disorder'	102 973
#3	adhd	60 506
#4	#1 OR #2 OR #3	105 649
#5	child OR children OR pediatric OR paediatric OR adolescent	6 048 805
#6	#4 AND #5	73 642
#7	'guanfacine'/exp	4 494
#8	guanfacine	4 619
#9	#7 OR #8	4 619

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#10	methylphenidate/exp	27 981
#11	methylphenidate	28 860
#12	'central stimulant agent'/exp	376 802
#13	'psychostimulant agent'/exp	751 547
#14	stimulant*	58 056
#15	psychostimulant*	14 747
#16	'lisdexamfetamine'/exp	2 550
#17	lisdexamfetamine	2 599
#18	'amphetamine'/exp	40 844
#19	amphetamine	60 175
#20	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	986 474
#21	#6 AND #9 AND #20	1 353
#22*	'randomized controlled trial':it OR 'controlled clinical trial':it OR 'randomized':ti,ab,tt OR 'placebo':ti,ab,tt OR 'drug therapy'/de OR 'randomly':ti,ab,tt OR 'trial':ti,ab,tt OR 'groups':ti,ab,tt	7 689 479
#23	#21 AND #22	451
#24	#23 AND [embase]/lim	412

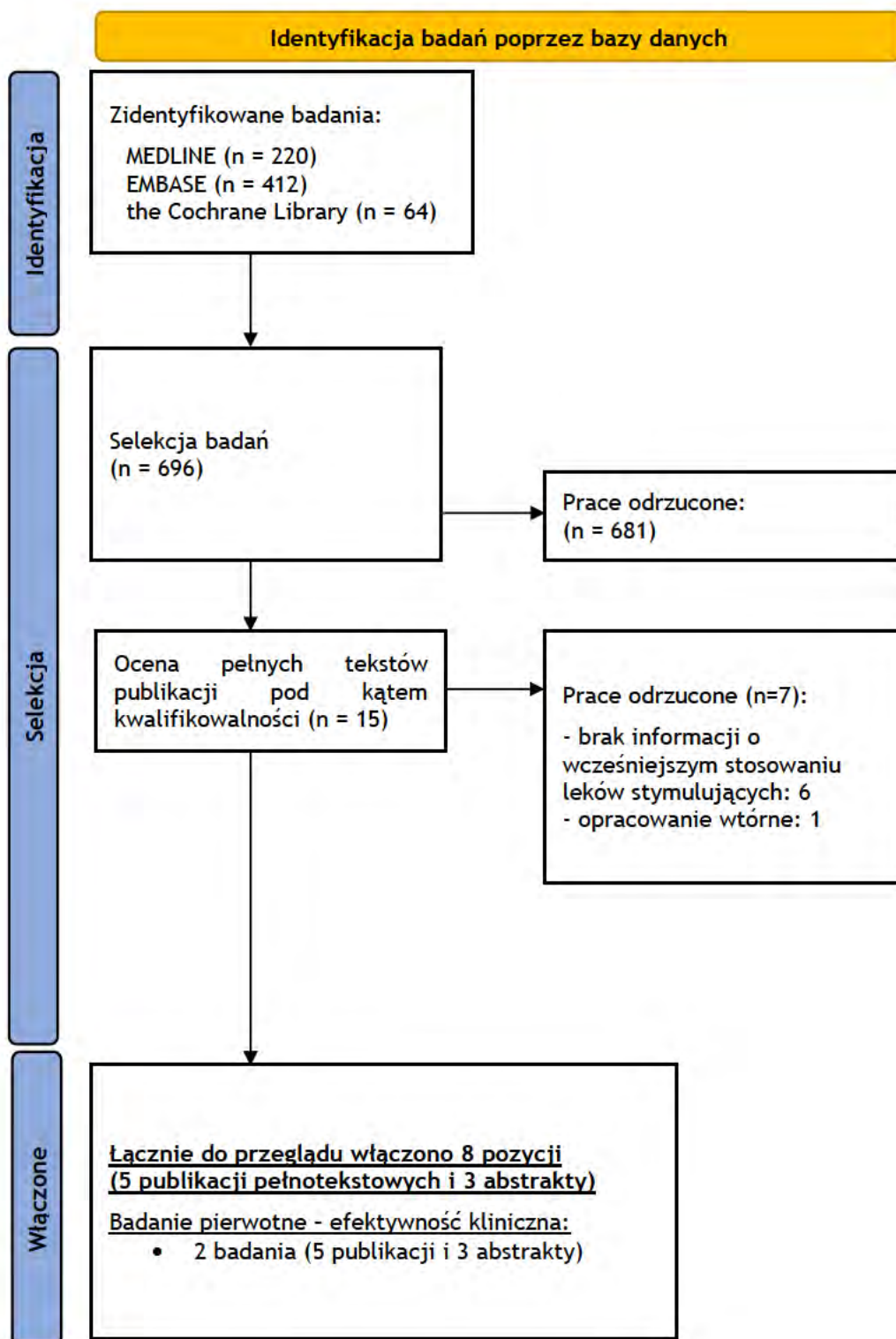
* na podstawie Cochrane Handbook, version 6.5, 2024 dla bazy Medline.

Tab. 55. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi po nieskuteczności leków psychostymulujących w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 22.05.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explode all trees	4 079
#2	attention deficit hyperactivity disorder	7 809
#3	ADHD	6 985
#4	#1 OR #2 OR #3	8 693
#5	child OR children OR pediatric OR paediatric OR adolescent	357 200
#6	#4 AND #5	6 783
#7	MeSH descriptor: [Guanfacine] explode all trees	216
#8	guanfacine	398
#9	#7 OR #8	398
#10	MeSH descriptor: [methylphenidate] explode all trees	2 031
#11	methylphenidate	3 408
#12	MeSH descriptor: [Central Nervous System Stimulants] explode all trees	3 029
#13	stimulant*	6 360
#14	psychostimulant*	750
#15	MeSH descriptor: [Lisdexamfetamine Dimesylate] explode all trees	220

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#16	lisdexamfetamine	401
#17	MeSH descriptor: [Amphetamines] in all MeSH products	2 464
#18	amphetamine*	2 335
#19	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	10 890
#20	#6 AND #9 AND #19	80
#21	#20 in Trials	64

Ryc. 28. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych dla guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi po nieskuteczności leków psychostymulujących (diagram QUOROM/PRISMA).



14.4 Strategia wyszukiwania badań dodatkowych ATX vs stymulant po nieskuteczności stymulanta

W celu umożliwienia porównania pośredniego guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym i atomoksetyny, w ramach dodatkowych dowodów poszukiwano badań randomizowanych oceniających stosowanie atomoksetyny w porównaniu z lekiem stymulującym (metylofenidat, amfetamina) u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem.

Kryteria włączenia:

- badania randomizowane oceniające stosowanie atomoksetyny w porównaniu z lekiem stymulującym (metylofenidat, amfetamina) u chorych z utrzymującymi się klinicznie istotnymi objawami ADHD mimo optymalnej terapii stymulantem;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

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

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*EMBASE.com*) i *the Cochrane Library* (patrz poniższe tabele).

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 22.05.2026 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku prac zidentyfikowano 26 publikacji, spośród których żadna nie spełniła kryteriów włączenia.

Tab. 56. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa atomoksetyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi po nieskuteczności leków psychostymulujących w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*), dane na dzień 22.05.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms]	39 164
#2	"attention deficit disorder with hyperactivity"	39 405
#3	adhd	58 264
#4	#1 OR #2 OR #3	58 264
#5	child OR children OR pediatric OR paediatric OR adolescent	5 262 857
#6	#4 AND #5	44 974
#7	"atomoxetine"[Supplementary Concept]	1 517

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#8	"atomoxetine"[MeSH Terms]	1 517
#9	atomoxetine	2 426
#10	#7 OR #8 OR #9	2 426
#11	"methylphenidate"[Supplementary Concept]	8 245
#12	"methylphenidate"[MeSH Terms]	8 255
#13	methylphenidate	10 990
#14	"central nervous system stimulants"[MeSH Terms]	28 310
#15	"central nervous system stimulants"[Supplementary Concept]	23 442
#16	stimulant	136 641
#17	psychostimulant	8 108
#18	"lisdexamfetamine dimesylate"[MeSH Terms]	387
#19	"lisdexamfetamine dimesylate"[Supplementary Concept]	387
#20	lisdexamfetamine	698
#21	"amphetamines"[MeSH Terms]	42 055
#22	"amphetamine"[Supplementary Concept]	13 327
#23	amphetamine	53 757
#24	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	158 799
#25	#6 AND #10 AND #24	936
#26*	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]	6 757 725
#27	#25 AND #26	788

* Cochrane Handbook, version 6.5, 2024.

Tab. 57. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa atomoksetyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi po nieskuteczności leków psychostymulujących w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 22.05.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'attention deficit hyperactivity disorder'/exp	98 522
#2	'attention deficit hyperactivity disorder'	102 973
#3	adhd	60 506
#4	#1 OR #2 OR #3	105 649
#5	child OR children OR pediatric OR paediatric OR adolescent	6 048 805
#6	#4 AND #5	73 642
#7	'atomoxetine'/exp	7 858
#8	atomoxetine	8 080
#9	#7 OR #8	8 080
#10	methylphenidate/exp	27 981
#11	methylphenidate	28 860
#12	'central stimulant agent'/exp	376 802

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#13	'psychostimulant agent'/exp	751 547
#14	stimulant*	58 056
#15	psychostimulant*	14 747
#16	'lisdexamfetamine'/exp	2 550
#17	lisdexamfetamine	2 599
#18	'amphetamine'/exp	40 844
#19	amphetamine	60 175
#20	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	986 474
#21	#6 AND #9 AND #20	3 766
#22*	'randomized controlled trial':it OR 'controlled clinical trial':it OR 'randomized':ti,ab,tt OR 'placebo':ti,ab,tt OR 'drug therapy'/de OR 'randomly':ti,ab,tt OR 'trial':ti,ab,tt OR 'groups':ti,ab,tt	7 689 479
#23	#21 AND #22	1 477
#24	#23 AND [embase]/lim	1 302

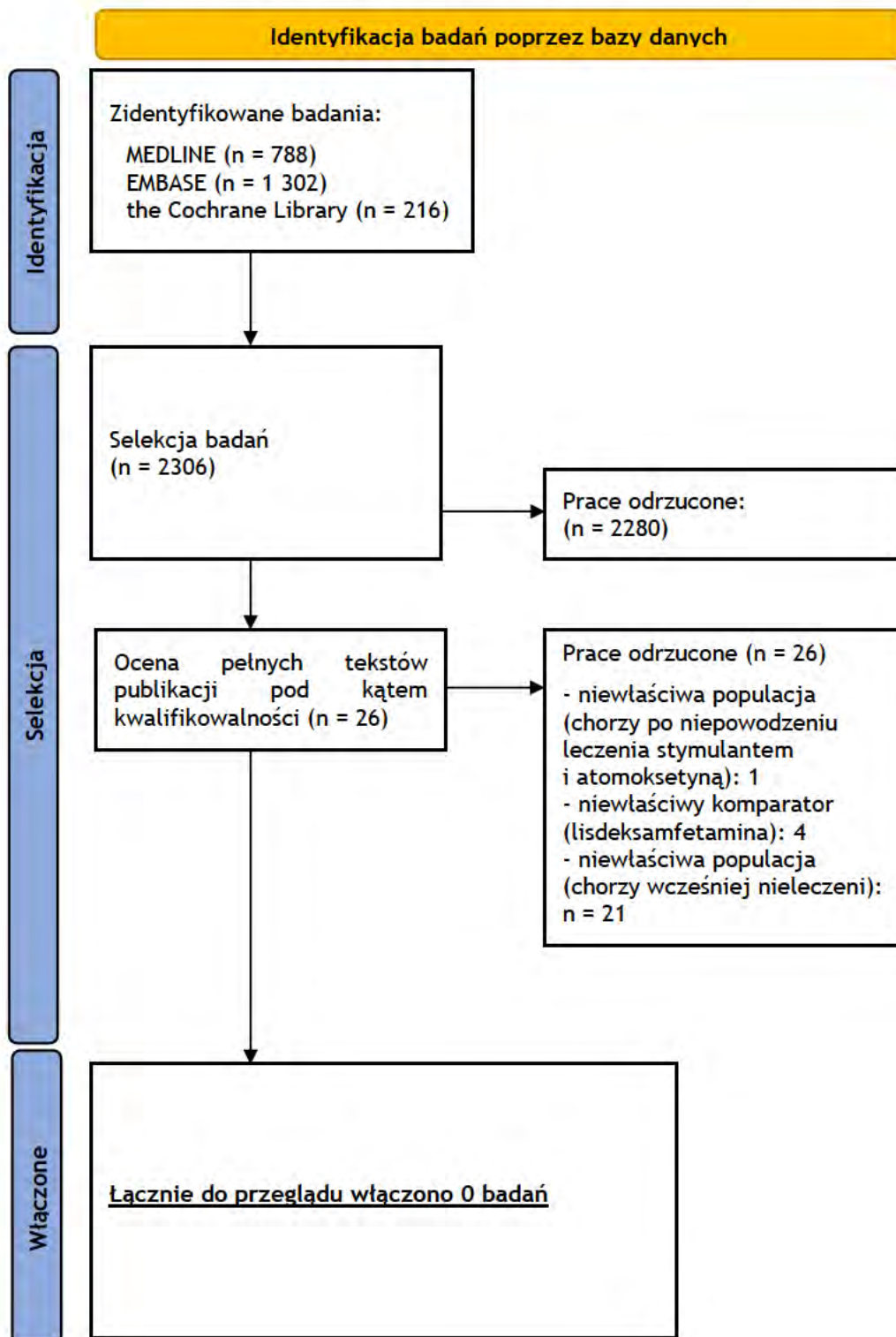
* na podstawie Cochrane Handbook, version 6.5, 2024 dla bazy Medline.

Tab. 58. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa atomoksetyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi po nieskuteczności leków psychostymulujących w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 22.05.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explode all trees	4 079
#2	attention deficit hyperactivity disorder	7 809
#3	ADHD	6 985
#4	#1 OR #2 OR #3	8 693
#5	child OR children OR pediatric OR paediatric OR adolescent	357 200
#6	#4 AND #5	6 783
#7	MeSH descriptor: [Atomoxetine Hydrochloride] explode all trees	475
#8	atomoxetine	954
#9	#7 OR #8	954
#10	MeSH descriptor: [methylphenidate] explode all trees	2 031
#11	methylphenidate	3 408
#12	MeSH descriptor: [Central Nervous System Stimulants] explode all trees	3 029
#13	stimulant*	6 360
#14	psychostimulant*	750
#15	MeSH descriptor: [Lisdexamfetamine Dimesylate] explode all trees	220
#16	lisdexamfetamine	401
#17	MeSH descriptor: [Amphetamines] in all MeSH products	2 464
#18	amphetamine*	2 335

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#19	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	10 890
#20	#6 AND #9 AND #19	243
#21	#20 in Trials	216

Ryc. 29. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych dla atomoksetyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi po nieskuteczności leków psychostymulujących (diagram QUOROM/PRISMA).



14.5 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 59. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędów. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język).

Ocena jakości badań wtórnych
Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

Ocena jakości badań wtórnych
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • nieukrytej alokacji, oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • czynników zakłócających, oraz • błędów selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Ocena jakości badań wtórnych
Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na summaryczne oszacowanie wyniku.
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”: • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

14.6 Arkusz oceny wg skali Jadad

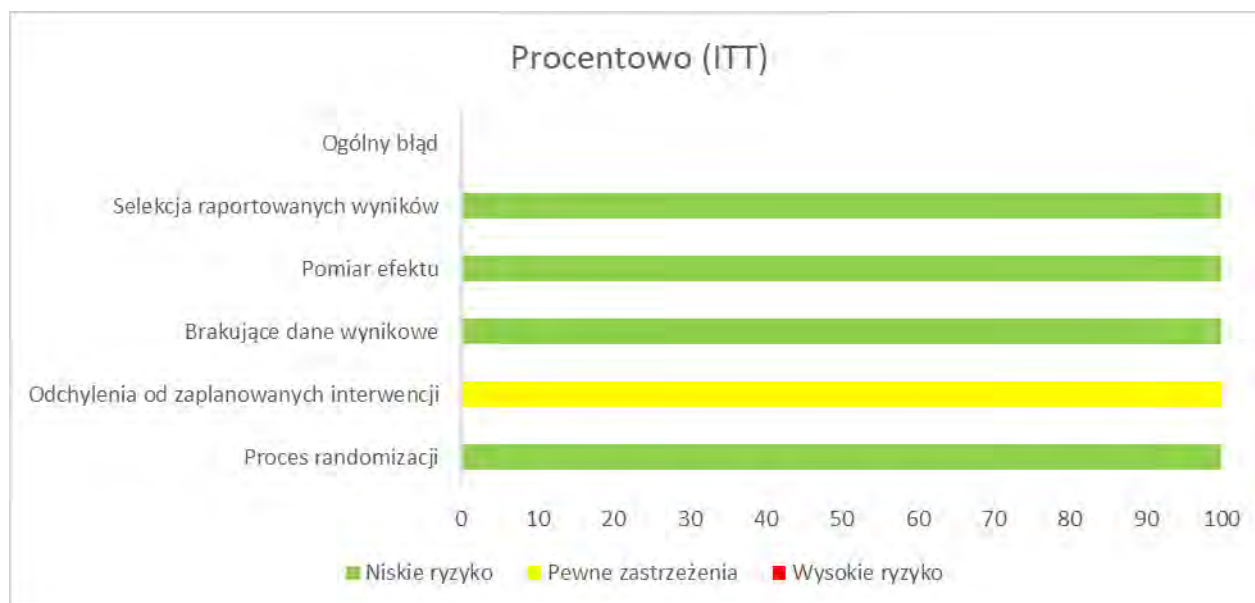
Tab. 60. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
		Suma (max 5)		

14.7 Ocena ryzyka błędu systematycznego

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 4.2.2. Poniżej na Ryc. 30 przedstawiono w sposób graficzny sumaryczną ocenę dla interwencji wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2.

Ryc. 30. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.



Tab. 61. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
Hervas 2014						
Zmiana wyniku skali ADHD-RS-IV	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne. Celem badania była optymalizacja dawki oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GXR w porównaniu z placebo u dzieci i młodzieży z ADHD. Ramię ATX zostało dołączone, aby zapewnić dane referencyjne w porównaniu z placebo. Chorzy włączeni do badania byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do grup GXR, ATX lub placebo. W badaniu zastosowano randomizację automatyczną, poprzez interaktywny system odpowiedzi głosowej.	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: Badanie zostało opisane jako przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, jednak nie przedstawiono opisu metod zaślepienia.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja ITT). Jeden chory randomizowany do grupy GXR nie otrzymał leczenia i został wykluczony z analizy skuteczności i bezpieczeństwa	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy były zaślepienie na oceniane interwencje (brak opisu metod zaślepienia). Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka kliniczna były podobne między dwiema grupami leczenia.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Przy czym brak jest jakichkolwiek przesłanek, że oceniany punkt końcowy był mierzony za pomocą kilku alternatywnych metod.	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: W domenie „odchylenie od zaplanowanych interwencji” zidentyfikowano pewne zastrzeżenia wynikające z braku opisu metod zaślepienia. W pozostałych domenach uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego.
Wynik "norma/na granicy normy" w skali CGI-S						
Poprawa w skali CGI-I						
Zmiana wyniku skali WFIRS-P						
Zdarzenia niepożądane						
Ciężkie zdarzenia niepożądane						

14.8 Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

14.8.1 Wersja dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji ✱
 - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji ✱
 - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - d. brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji ✱
 - b. dobrani w inny sposób
 - c. brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ✱
 - b. ustrukturyzowany wywiad ✱
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - a. tak ✱
 - b. nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ✱
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających ✱ (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby ✱
 - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) ✱
 - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów

- d. brak opisu
- 2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) ✱
 - b. nie
- 3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - a. tak ✱
 - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania ✱
 - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - d. nie podano

14.9 Skale

14.9.1 ADHD-RS-IV

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

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

Zakres wyników skali ADHD-RS-IV to 0-54, przy czym większy wynik odzwierciedla gorszy stan zdrowia. Minimalna klinicznie istotna różnica (ang. *minimal clinically important difference*, MCID) dla skali ADHD-RS-IV wynosi 6,6 pkt. (Zhang 2005).

14.9.2 CGI-S

Skala *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S) to 7-punktowa skala oceniana przez lekarza, służąca do oceny stanu zdrowia pacjenta w danym momencie, w odniesieniu do jego historii klinicznej i ciężkości choroby charakterystycznej dla danej populacji. Pytanie w skali CGI-S brzmi: „Biorąc pod uwagę Pana/Pani całokształt doświadczeń klinicznych z tą konkretną populacją, w jakim stanie jest obecnie pacjent?”, a jej skala punktacji waha się od 1 (stan normalny, brak choroby) do 7 (stan skrajnie ciężki). Skala CGI-S odzwierciedla średnią objawów i zachowań z ostatnich siedmiu dni i jest wykorzystywana jako narzędzie w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej do pomiaru ciężkości choroby w schorzeniach psychicznych i innych schorzeniach (Guy 1976).

Wartość minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla tej skali nie została ustalona. W badaniu Hervas 2014 oceniano różnicę w odsetkach chorych z wynikiem „norma/na granicy normy” w skali CGI-S.

14.9.3 CGI-I

Skala *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I) to 7-punktowa skala oceniana przez lekarza służąca do oceny w jakim stopniu stan pacjenta poprawił się lub pogorszył w porównaniu ze stanem wyjściowym na początku interwencji. Wyniki skali CGI-I wahają się od 1 (bardzo duża poprawa) do 7 (bardzo duże pogorszenie). Pozostałe stany to: duża poprawa, minimalna poprawa, bez zmian, minimalne pogorszenie, duże pogorszenie (Guy 1976).

Wartość minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla tej skali nie została ustalona. W badaniu Hervas 2014 oceniano odsetki chorych z ocenami „bardzo duża poprawa” lub „duża poprawa” w skali CGI-I.

14.9.4 WFIRS-P

Skala *Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent* (WFIRS-P) to zgłaszana przez rodziców miara zaburzeń funkcjonalnych związanych z ADHD, przeznaczona zarówno do użytku klinicznego, jak i badawczego. Skala wykazała wrażliwość (Maziade 2009, Stein 2011) i uwzględnia obszary codziennego funkcjonowania, które prawdopodobnie są zaburzone w przebiegu ADHD (Banaschewski 2013). Skala składa się z 50 pozycji ocenianych w 4-punktowej skali Likerta, obejmującej sześć obszarów: rodzinę, naukę i szkołę (uczenie się i zachowanie), umiejętności życiowe, samoocenę dziecka, aktywność społeczną i aktywność ryzykowną. Wyniki sumaryczne i z poszczególnych obszarów są obliczane jako wyniki średnie. Skala jest wypełniona przez rodzica/opiekuna. Minimalna klinicznie istotna różnica (ang. *minimal clinically important difference*, MCID) dla skali ADHD-RS-IV wynosi 0,25 pkt. (Weiss 2018).

14.9.5 BPRS-C

Skala *Brief Psychiatric Rating Scale for Children* (BPRS-C) to 9-elementowe narzędzie oceniane przez klinicystów, służące do oceny nasilenia objawów u dzieci z zaburzeniami psychicznymi. Jest to skrócona wersja oryginalnej skali BPRS-C i ocenia takie zachowania, jak brak współpracy, wrogość i lęk. Każde z dziewięciu elementów jest oceniane w skali od 0 do 6, a wynik całkowity (0-54) wskazuje na ogólne nasilenie objawów, przy czym wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie (Hughes 2001, Hughes 2008, BPRS-C-9). Wartość minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla tej skali nie została ustalona.

14.9.6 C-SSRS

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

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

Należy zadać pytania 1 i 2. Jeśli oba są negatywne, przejść do sekcji „Zachowania samobójcze”. Jeśli odpowiedź na pytanie 2 brzmi „tak”, należy zadać pytania 3, 4 i 5. Jeśli odpowiedź na pytanie 1 i/lub 2 brzmi „tak”, należy wypełnić sekcję „Natężenie myśli” (C-SSRS Columbia 2008). W badaniu Hervas 2014 oceniano odsetki chorych, którzy udzielili 1 lub więcej odpowiedzi „tak” (Hervas 2014).

14.10 Metoda Buchera

W celu analizy pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w porównaniu z atomoksetyną korzystano z metody Buchera (Bucher 1997), wykonując po kolei następujące kroki analizy (przykład dla parametru RR):

1. oszacowanie ryzyka względnego (RR) wystąpienia poszczególnych punktów oceny skuteczności i bezpieczeństwa niezależnie w obu badaniach;
2. oszacowanie różnicy logarytmów ryzyka względnego;
3. oszacowanie wyników RR przy użyciu funkcji eksponentyjnej (EXP);
4. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:

$$\sqrt{((1/n_{\text{INTERWENCJA}} - 1/N_{\text{INTERWENCJA}}) + (1/n_{\text{KOMPARATOR B}} - 1/N_{\text{KOMPARATOR B}}))};$$

5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:

$$\sqrt{((1/n_{\text{KOMPARATOR A}} - 1/N_{\text{KOMPARATOR A}}) + (1/n_{\text{KOMPARATOR B}} - 1/N_{\text{KOMPARATOR B}}))};$$

6. oszacowanie błędu standardowego różnicy logarytmów ryzyka względnego jako pierwiastka sumy kwadratów indywidualnych błędów standardowych;

95% przedziały ufności oszacowano przez dodawanie i odejmowanie wartości $1,96 \cdot SE$ od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

14.11 Spis badań włączonych

Tab. 62. Spis badań włączonych do przeglądu.

N r	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1	Hervas 2014	Hervas A, Huss M, Johnson M, McNicholas F, van Stralen J, Sreckovic S, Lyne A, Bloomfield R, Sikirica V, Robertson B. Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. <i>Eur Neuropsychopharmacol.</i> 2014 Dec;24(12):1861-72. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.09.014.
		Huss M, Sikirica V, Hervas A, Newcorn JH, Harpin V, Robertson B. Guanfacine extended release for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: efficacy following prior methylphenidate treatment. <i>Neuropsychiatr Dis Treat.</i> 2016 May 5;112:1085-101. doi: 10.2147/NDT.S94158.
		Hervas, A., et al. (2015) Clinical global impressions-improvement scores by visit in a European, randomized, double-blind, placebo and active-controlled clinical trial of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>European child & adolescent psychiatry</i> 24, S138 DOI: 10.1007/s00787-015-0714-4. Abstrakt.
		Huss, M., et al. (2016). "Guanfacine extended release for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Efficacy following prior stimulant treatment." <i>European Neuropsychopharmacology</i> 26: S737. Abstrakt.
		Huss, M., et al. (2014) Guanfacine extended release for attention-deficit/hyperactivity disorder following inadequate response to prior methylphenidate. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 24, S727-s728. Abstrakt.
		Huss, M., et al. (2015) Attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV subscale analysis by visit in a European, phase 3, randomized, double-blind clinical trial of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity deficit. <i>European child & adolescent psychiatry</i> 24(1): S133-s134 DOI: 10.1007/s00787-015-0714-4. Abstrakt.
Opracowania wtórne		
1	Catala-Lopez 2017	Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Ridao M, Macías Saint-Gerons D, Catalá MA, Tabarés-Seisdedos R, Moher D. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. <i>PLoS One.</i> 2017 Jul 12;12(7):e0180355. doi: 10.1371/journal.pone.0180355.
2	Correll 2021	Correll CU, Cortese S, Croatto G, Monaco F, Krinitski D, Arrondo G, Ostinelli EG, Zangani C, Fornaro M, Estradé A, Fusar-Poli P, Carvalho AF, Solmi M. Efficacy and acceptability of pharmacological, psychosocial, and brain stimulation interventions in children and adolescents with mental disorders: an umbrella review. <i>World Psychiatry.</i> 2021 Jun;20(2):244-275. doi: 10.1002/wps.20881.
3	Cortese 2018	Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, Atkinson LZ, Tessari L, Banaschewski T, Coghill D, Hollis C, Simonoff E, Zuddas A, Barbui C, Purgato M, Steinhausen HC, Shokraneh F, Xia J, Cipriani A. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. <i>Lancet Psychiatry.</i> 2018 Sep;5(9):727-738. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30269-4.
		Cortese S, Adamo N, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Bhatti S, Carucci S, Del Giovane C, Atkinson LZ, Banaschewski T, Simonoff E, Zuddas A, Barbui C, Purgato M, Steinhausen HC, Shokraneh F, Xia J, Cipriani A, Coghill D; European ADHD

N r	Oznaczenie	Publikacja
		Guidelines Group (EAGG). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological interventions for attention-deficit/hyperactivity disorder in children, adolescents and adults: protocol for a systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ Open</i> . 2017 Jan 10;7(1):e013967. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013967.
4	Farhat 2025	Farhat LC, Lannes A, Del Giovane C, Parlatini V, Garcia-Argibay M, Ostinelli EG, Tomlinson A, Chang Z, Larsson H, Fava C, Montastruc F, Cipriani A, Revet A, Cortese S. Comparative cardiovascular safety of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. <i>Lancet Psychiatry</i> . 2025 May;12(5):355-365. doi: 10.1016/S2215-0366(25)00062-8. Epub 2025 Apr 6. Erratum in: <i>Lancet Psychiatry</i> . 2025 Jul;12(7):e12. doi: 10.1016/S2215-0366(25)00171-3.
5	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. <i>Eur Child Adolesc Psychiatry</i> . 2017 Aug;26(8):875-897. doi: 10.1007/s00787-017-0962-6. Joseph, A., et al. (2014). "Systematic literature review and mixed treatment comparison of GXR versus other treatments in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)." <i>Value in Health</i> 17(7): A454. Abstrakt.
6	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. <i>Mol Neurobiol</i> . 2017 Nov;54(9):6655-6669. doi: 10.1007/s12035-016-0179-6.
7	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. <i>Front Psychiatry</i> . 2017 Nov 13;8:229. doi: 10.3389/fpsy.2017.00229.
8	NICE 2018	Attention deficit hyperactivity disorder (update). Evidence reviews for pharmacological efficacy and sequencing pharmacological treatment. NICE guideline NG87. Intervention evidence review. March 2018
9	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. <i>Eur Child Adolesc Psychiatry</i> . 2018 Oct;27(10):1335-1345. doi: 10.1007/s00787-018-1125-0.
10	CADTH 2014	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDR CLINICAL REVIEW REPORT FOR INTUNIV XR. 2014. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0349_IntunivXR_CL_Report_e.pdf [dostęp 13.11.2025 r.]
11	SMC 2016	Scottish Medicines Consortium. Guanfacine hydrochloride (Intuniv). 2016. https://scottishmedicines.org.uk/media/1791/guanfacine_hydrochloride_intuniv_final_january_2016_for_website.pdf [dostęp 13.11.2025 r.]
Badania efektywności praktyczne		
1	Lachaine 2019	Lachaine J, Ben Amor L, Pringsheim T, Burns J, van Stralen J. Treatment Patterns, Health Care Resource Utilization, and Health Care Cost Associated with Atypical Antipsychotics or Guanfacine Extended Release in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Quebec, Canada. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> . 2019 Dec;29(10):730-739. doi: 10.1089/cap.2019.0097.
2	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. <i>Child Adolesc Psychiatry Ment Health</i> . 2021 Oct 4;15(1):55. doi: 10.1186/s13034-021-00402-5.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Dodatkowe dowody - GXR + stymulant		
1	Van Stralen 2020	van Stralen JPM. A Controlled Trial of Extended-Release Guanfacine and Psychostimulants on Executive Function and ADHD. J Atten Disord. 2020 Jan;24(2):318-325. doi: 10.1177/1087054717751197. Van, S. J. and E. Corsi (2015) The effect of GXR (guanfacine) as adjunctive treatment with stimulant therapy on executive function and quality of life: a phase IV, single center, randomized, double blind, placebo controlled, crossover evaluation. ADHD Attention deficit and Hyperactivity Disorders 7, S98 DOI: 10.1007/s12402-015-0169-y. Abstrakt.
2	Wilens 2012	Wilens TE, Bukstein O, Brams M, Cutler AJ, Childress A, Rugino T, Lyne A, Grannis K, Youcha S. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2012 Jan;51(1):74-85.e2. doi: 10.1016/j.jaac.2011.10.012. Wilens TE, McBurnett K, Turnbow J, Rugino T, White C, Youcha S. Morning and Evening Effects of Guanfacine Extended Release Adjunctive to Psychostimulants in Pediatric ADHD. J Atten Disord. 2017 Jan;21(2):110-119. doi: 10.1177/1087054713500144. Cutler AJ, Brams M, Bukstein O, Mattingly G, McBurnett K, White C, Rubin J. Response/remission with guanfacine extended-release and psychostimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2014 Oct;53(10):1092-101. doi: 10.1016/j.jaac.2014.08.001. Findling RL, McBurnett K, White C, Youcha S. Guanfacine extended release adjunctive to a psychostimulant in the treatment of comorbid oppositional symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2014 Jun;24(5):245-52. doi: 10.1089/cap.2013.0103. Wilens, T. E., et al. (2010). "A study of the coadministration of guanfacine extended release and a psychostimulant for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: Design and rationale." Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 20(6): 530. Abstrakt. Wilens, T. (2016) Treatment effects on early morning functioning in children with attention deficit/ hyperactivity disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 55, S315 DOI: 10.1016/j.jaac.2016.07.330. Abstrakt.

14.12 Spis badań wykluczonych

Tab. 63. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Opracowania wtórne		
1	Bellato A, Perrott NJ, Marzulli L, Parlatini V, Coghill D, Cortese S. Systematic Review and Meta-Analysis: Effects of Pharmacological Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder on Quality of Life. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2025 Mar;64(3):346-361. doi: 10.1016/j.jaac.2024.05.023.	Brak porównania GXR vs ATX
2	Besag FMC, Vasey MJ, Roy S, Cortese S. Raynaud Syndrome Associated with Medication for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. CNS Drugs. 2025 Mar;39(3):213-241. doi: 10.1007/s40263-024-01154-4.	Brak porównania GXR vs ATX

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
3	Cerrillo-Urbina AJ, García-Hermoso A, Pardo-Guijarro MJ, Sánchez-López M, Santos-Gómez JL, 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>J Child Adolesc Psychopharmacol.</i> 2018 Oct;28(8):494-507. doi: 10.1089/cap.2017.0151.	Brak porównania GXR vs ATX
4	Clavenna A, Bonati M. Pediatric pharmacoepidemiology - safety and effectiveness of medicines for ADHD. <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2017 Dec;16(12):1335-1345. doi: 10.1080/14740338.2017.1389894.	Brak porównania GXR vs ATX
5	Cortese S, Newcorn JH, Coghill D. A Practical, Evidence-informed Approach to Managing Stimulant-Refractory Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). <i>CNS Drugs.</i> 2021 Oct;35(10):1035-1051. doi: 10.1007/s40263-021-00848-3.	Brak porównania GXR vs ATX
6	Hagenkötter SS, Egberts K, Fekete S, Hiemke C, Rauh R, Clement HW, Biscaldi M, Fleischhaker C, Gerlach M. Therapeutic Reference Ranges for ADHD Drugs in Blood of Children and Adolescents: A Systematic Review by the AGNP TDM-Task Force. <i>Pharmacopsychiatry.</i> 2025 Nov 3. doi: 10.1055/a-2689-4911.	Brak porównania skuteczności lub bezpieczeństwa GXR vs ATX
7	Maji S, Mishra A, Ramasubbu MK, Mohapatra D, Maiti R. Efficacy and safety of monoamine reuptake inhibitors in attention deficit hyperactivity disorder: A Bayesian network meta-analysis. <i>J Psychiatr Res.</i> 2024 Aug;176:403-410. doi: 10.1016/j.jpsychires.2024.06.048.	Brak porównania GXR vs ATX
8	Pan PY, Jonsson U, Şahpazoglu Çakmak SS, Häge A, Hohmann S, Nobel Norrman H, Buitelaar JK, Banaschewski T, Cortese S, Coghill D, Bölte S. Headache in ADHD as comorbidity and a side effect of medications: a systematic review and meta-analysis. <i>Psychol Med.</i> 2022 Jan;52(1):14-25. doi: 10.1017/S0033291721004141.	Brak porównania GXR vs ATX
9	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 (Berl).</i> 2017 Sep;234(17):2657-2671. doi: 10.1007/s00213-017-4662-1.	Brak porównania GXR vs ATX
10	Rocha NS, Correa RDESA, Dias ACM, Bueno CDF. Association between sleep pattern and pharmacological treatment in children with attention deficit disorder with hyperactivity: a systematic review. <i>Rev Paul Pediatr.</i> 2023 May 29;41:e2022065. doi: 10.1590/1984-0462/2023/41/2022065.	Brak porównania GXR vs ATX
11	Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, Zangani C, Croatto G, Monaco F, Krinitski D, Fusar-Poli P, Correll CU. 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. <i>World Psychiatry.</i> 2020 Jun;19(2):214-232. doi: 10.1002/wps.20765.	Brak porównania GXR vs ATX
12	Tsujii N, Okada T, Usami M, Kuwabara H, Fujita J, Negoro H, Kawamura M, Iida J, Saito T. Effect of Continuing and Discontinuing Medications on Quality of Life After Symptomatic Remission in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Clin Psychiatry.</i> 2020 Mar 24;81(3):19r13015. doi: 10.4088/JCP.19r13015.	Brak porównania GXR vs ATX
13	Zhang L, Yao H, Li L, Du Rietz E, Andell P, Garcia-Argibay M, D'Onofrio BM, Cortese S, Larsson H, Chang Z. Risk of Cardiovascular Diseases Associated With Medications Used in Attention-Deficit/Hyperactivity	Brak porównania GXR vs ATX

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022 Nov 1;5(11):e2243597. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.43597.	
Efektywność praktyczna		
1	Ariefdjohan M, Lee YM, Stutzman DL, LeNoue S, Wamboldt MZ. The Utility of Pharmacogenetic-Guided Psychotropic Medication Selection for Pediatric Patients: A Retrospective Study. <i>Pediatr Rep.</i> 2021 Jul 28;13(3):421-433. doi: 10.3390/pediatric13030049.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
2	Baweja R, Baweja R, Weidlich H, Nyland JE, Waschbusch DA, Waxmonsky JG. Treatment Utilization Pattern of Preschool Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. <i>J Atten Disord.</i> 2024 Mar;28(5):708-721. doi: 10.1177/10870547231215287.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
3	Betts KA, Sikirica V, Hodgkins P, Zhou Z, Xie J, DeLeon A, Erder MH, Wu EQ. Period prevalence of concomitant psychotropic medication usage among children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder during 2009. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol.</i> 2014 Jun;24(5):260-8. doi: 10.1089/cap.2013.0107.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
4	Elmowafi H, Kindblom JM, Halldner L, Gyllenberg D, Naumburg E. Children and Young Adults Who Used Medication for Attention Deficit Hyperactivity Disorder Faced Increased Cardiac Risks. <i>Acta Paediatr.</i> 2025 Nov;114(11):3021-3033. doi: 10.1111/apa.70215.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
5	Garcia-Argibay M, Chang Z, Brikell I, Kuja-Halkola R, D'Onofrio BM, Lichtenstein P, Newcorn JH, Faraone SV, Larsson H, Cortese S. Evaluating ADHD medication trial representativeness: a Swedish population-based study comparing hypothetically trial-eligible and trial-ineligible individuals. <i>Lancet Psychiatry.</i> 2025 Feb;12(2):131-139. doi: 10.1016/S2215-0366(24)00396-1.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
6	Gimbach S, Vogel D, Fried R, Faraone SV, Banaschewski T, Buitelaar J, Döpfner M, Ammer R. ADHD medicine consumption in Europe after COVID-19: catch-up or trend change? <i>BMC Psychiatry.</i> 2024 Feb 9;24(1):112. doi: 10.1186/s12888-024-05505-9.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
7	Grimmsmann T, Himmel W. The 10-year trend in drug prescriptions for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in Germany. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2021 Jan;77(1):107-115. doi: 10.1007/s00228-020-02948-3.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
8	Guevara J, Lozano P, Wickizer T, Mell L, Gephart H. Psychotropic medication use in a population of children who have attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Pediatrics.</i> 2002 May;109(5):733-9. doi: 10.1542/peds.109.5.733.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
9	Harstad E, Shults J, Barbaresi W, Bax A, Cacia J, Deavenport-Saman A, Friedman S, LaRosa A, Loe IM, Mittal S, Tulio S, Vanderbilt D, Blum NJ. α 2-Adrenergic Agonists or Stimulants for Preschool-Age Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. JAMA. 2021 May 25;325(20):2067-2075. doi: 10.1001/jama.2021.6118.	<200 chorych z ADHD leczonych GXR
10	Kamimura-Nishimura KI, Epstein JN, Froehlich TE, Peugh J, Brinkman WB, Baum R, Gardner W, Langberg JM, Lichtenstein P, Chen D, Kelleher KJ. Factors Associated with Attention Deficit Hyperactivity Disorder Medication Use in Community Care Settings. J Pediatr. 2019 Oct;213:155-162.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.06.025.	<200 chorych z ADHD leczonych GXR
11	Klau J, Bernardo CO, Gonzalez-Chica DA, Raven M, Jureidini J. Trends in prescription of psychotropic medications to children and adolescents in Australian primary care from 2011 to 2018. Aust N Z J Psychiatry. 2022 Nov;56(11):1477-1490. doi: 10.1177/00048674211067720.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
12	Lachaine J, Beauchemin C, Sasane R, Hodgkins PS. Treatment patterns, adherence, and persistence in ADHD: a Canadian perspective. Postgrad Med. 2012 May;124(3):139-48. doi: 10.3810/pgm.2012.05.2557.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
13	Lee H, Zhang C, Rose R, dosReis S. Pediatric Off-label Antipsychotic Use for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clin Ther. 2022 Sep;44(9):e83-e90. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.07.011.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
14	Lilja MM, Sandblom E, Lichtenstein P, Serlachius E, Hellner C, Bhagia J, Halldner L. The effect of autistic traits on response to and side-effects of pharmacological ADHD treatment in children with ADHD: results from a prospective clinical cohort. J Neurodev Disord. 2022 Mar 6;14(1):17. doi: 10.1186/s11689-022-09424-2.	<200 chorych z ADHD leczonych GXR
15	Lilja MM, Lichtenstein P, Serlachius E, Bhagia J, Malmberg K, Malm C, Lenhard F, Halldner L. Can response to ADHD medication be predicted? Eur Child Adolesc Psychiatry. 2025 Aug;34(8):2431-2442. doi: 10.1007/s00787-025-02650-8.	<200 chorych z ADHD leczonych GXR
16	Lohr WD, Jawad K, Feygin Y, Le J, Creel L, Pasquenza N, Williams PG, Jones VF, Myers J, Davis DW. Antipsychotic Medications for Low-Income Preschoolers: Long Duration and Psychotropic Medication Polypharmacy. Psychiatr Serv. 2022 May;73(5):510-517. doi: 10.1176/appi.ps.202000673.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
17	Matone M, Localio R, Huang YS, dosReis S, Feudtner C, Rubin D. The relationship between mental health diagnosis and treatment with second-generation antipsychotics over time: a national study of U.S. Medicaid-enrolled children. Health Serv Res. 2012 Oct;47(5):1836-60. doi: 10.1111/j.1475-6773.2012.01461.x.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
18	Mayne SL, Ross ME, Song L, McCann B, Steffes J, Liu W, Margolis B, Azuine R, Gotlieb E, Grundmeier RW, Leslie LK, Localio R, Wasserman R, Fiks AG. Variations in Mental Health Diagnosis and Prescribing	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Across Pediatric Primary Care Practices. Pediatrics. 2016 May;137(5):e20152974. doi: 10.1542/peds.2015-2974.	z ADHD leczonych GXR
19	McGrath JC, Klein-Schwartz W. Epidemiology and toxicity of pediatric guanfacine exposures. Ann Pharmacother. 2002 Nov;36(11):1698-703. doi: 10.1345/aph.1C030.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
20	McKechnie DGJ, O'Nions E, Dunsmuir S, Petersen I. Attention-deficit hyperactivity disorder diagnoses and prescriptions in UK primary care, 2000-2018: population-based cohort study. BJPsych Open. 2023 Jul 17;9(4):e121. doi: 10.1192/bjo.2023.512.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
21	Molife C, Haynes VS, Nyhuis A, Faries DE, Gelwicks S, Kelsey DK, Alatorre CI. Healthcare utilization and costs of children with attention deficit/hyperactivity disorder initiating atomoxetine versus extended-release guanfacine. Curr Med Res Opin. 2018 Apr;34(4):619-632. doi: 10.1080/03007995.2017.1421918.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
22	Olfson M, Wall MM, Wang S, Laje G, Blanco C. Treatment of US Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in the Adolescent Brain Cognitive Development Study. JAMA Netw Open. 2023 Apr 3;6(4):e2310999. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.10999.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
23	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.	Wtórna analiza danych zgłoszonych do FDA
24	Panther SG, Knotts AM, Odom-Maryon T, Daratha K, Woo T, Klein TA. Off-label Prescribing Trends for ADHD Medications in Very Young Children. J Pediatr Pharmacol Ther. 2017 Nov-Dec;22(6):423-429. doi: 10.5863/1551-6776-22.6.423.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
25	Riddle MA, Yershova K, Lazzaretto D, Paykina N, Yenokyan G, Greenhill L, Abikoff H, Vitiello B, Wigal T, McCracken JT, Kollins SH, Murray DW, Wigal S, Kastelic E, McGough JJ, dosReis S, Bauzós-Rosario A, Stehli A, Posner K. The Preschool Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PAT5) 6-year follow-up. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2013 Mar;52(3):264-278.e2. doi: 10.1016/j.jaac.2012.12.007.	<200 chorych z ADHD leczonych GXR
26	Schein J, Childress A, Adams J, Gagnon-Sanschagrin P, Maitland J, Qu W, Cloutier M, Guérin A. Treatment patterns among children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States - a retrospective claims analysis. BMC Psychiatry. 2022 Aug 18;22(1):555. doi: 10.1186/s12888-022-04188-4.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
27	Schein J, Childress A, Gagnon-Sanschagrin P, Maitland J, Bedard J, Cloutier M, Guérin A. Treatment Patterns Among Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Anxiety and/or Depression in the United States: A Retrospective Claims	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Analysis. Adv Ther. 2023 May;40(5):2265-2281. doi: 10.1007/s12325-023-02458-5.	z ADHD leczonych GXR
28	Schepis TS, Werner KS, Figueroa O, McCabe VV, Schulenberg JE, Veliz PT, Wilens TE, McCabe SE. Type of medication therapy for ADHD and stimulant misuse during adolescence: a cross-sectional multi-cohort national study. EclinicalMedicine. 2023 Mar 16;58:101902. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101902.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
29	Schneider G, Banaschewski T, Feldman BL, Gustafsson PA, Murphy B, Reynolds M, Coghill DR, Spalding WM. Weight and Height in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Longitudinal Database Study Assessing the Impact of Guanfacine, Stimulants, and No Pharmacotherapy. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2019 May;29(4):285-304. doi: 10.1089/cap.2018.0132.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
30	Scholle O, Kollhorst B, Riedel O, Bachmann CJ. First-Time Users of ADHD Medication Among Children and Adolescents in Germany: An Evaluation of Adherence to Prescribing Guidelines Based on Claims Data. Front Psychiatry. 2021 Apr 15;12:653093. doi: 10.3389/fpsy.2021.653093.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
31	Siffel C, DerSarkissian M, Kponee-Shovein K, Spalding W, Gu YM, Cheng M, Duh MS. Suicidal ideation and attempts in the United States of America among stimulant-treated, non-stimulant-treated, and untreated patients with a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. J Affect Disord. 2020 Apr 1;266:109-119. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.075.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
32	Sikirica V, Pliszka SR, Betts KA, Hodgkins P, Samuelson T, Xie J, Erder H, Dammerman R, Robertson B, Wu EQ. Comparative treatment patterns, resource utilization, and costs in stimulant-treated children with ADHD who require subsequent pharmacotherapy with atypical antipsychotics versus non-antipsychotics. J Manag Care Pharm. 2012 Nov-Dec;18(9):676-89. doi: 10.18553/jmcp.2012.18.9.676.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
33	Sikirica V, J Xie, TL He, MH Erde, P Hodgkins, H Yang. Immediate-release versus extended-release guanfacine for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. J Manag Care Pharm 18(9): 676-689.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
34	Stein CR, Savitz DA. Serum perfluorinated compound concentration and attention deficit/hyperactivity disorder in children 5-18 years of age. Environ Health Perspect. 2011 Oct;119(10):1466-71. doi: 10.1289/ehp.1003538. Epub 2011 Jun 10.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
35	Suehs BT, Sikirica V, Mudumby P, Dufour R, Patel NC. Impact of a Step Therapy for Guanfacine Extended-Release on Medication Utilization and Health Care Expenditures Among Individuals Receiving Treatment for ADHD. J Manag Care Spec Pharm. 2015 Sep;21(9):793-802, 802a-802i. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.9.793.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
36	Vasiliadis HM, Lunghi C, Rahme E, Rochette L, Gignac M, Massamba V, Diallo FB, Fansi A, Cortese S, Lesage A. ADHD medications use and risk of mortality and unintentional injuries: a population-based cohort	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	study. Transl Psychiatry. 2024 Feb 28;14(1):128. doi: 10.1038/s41398-024-02825-y.	w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
37	Vitiello B, Lazzaretto D, Yershova K, Abikoff H, Paykina N, McCracken JT, McGough JJ, Kollins SH, Greenhill LL, Wigal S, Wigal T, Riddle MA. Pharmacotherapy of the Preschool ADHD Treatment Study (PAT5) Children Growing Up. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2015 Jul;54(7):550-6. doi: 10.1016/j.jaac.2015.04.004.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
38	Voetterl H, van Wingen G, Michelini G, Griffiths KR, Gordon E, DeBeus R, Korgaonkar MS, Loo SK, Palmer D, Breteler R, Denys D, Arnold LE, du Jour P, van Ruth R, Jansen J, van Dijk H, Arns M. Brainmarker-I Differentially Predicts Remission to Various Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatments: A Discovery, Transfer, and Blinded Validation Study. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2023 Jan;8(1):52-60. doi: 10.1016/j.bpsc.2022.02.007.	<200 chorych z ADHD leczonych GXR
39	Wang GS, Le Lait MC, Heard K. Unintentional pediatric exposures to central alpha-2 agonists reported to the National Poison Data System. J Pediatr. 2014 Jan;164(1):149-52. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.08.038.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
40	Westman E, Prami T, Kallio A, Iso-Mustajärvi I, Jukka J, Raittinen P, Korhonen MJ, Puustjärvi A, Leppämäki S. Increase in Occurrence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Differs by Age Group and Gender-Finnish Nationwide Register Study. Brain Behav. 2025 Jan;15(1):e70253. doi: 10.1002/brb3.70253.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
41	Westman E, Prami T, Kallio A, Iso-Mustajärvi I, Jukka J, Raittinen P, Korhonen MJ, Puustjärvi A, Leppämäki S. Use of Antidepressants Decreased After Initiation of ADHD Treatment in Adults-A Finnish Nationwide Register Study Describing Use of ADHD and Non-ADHD Medication in People With and Without ADHD. Acta Psychiatr Scand. 2025 Sep;152(3):203-215. doi: 10.1111/acps.70007.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
42	Winograd EJ, Sollee D, Schauben JL, Kunisaki T, Smotherman C, Gautam S. Pediatric guanfacine exposures reported to the National Poison Data System, 2000-2016. Clin Toxicol (Phila). 2020 Jan;58(1):49-55. doi: 10.1080/15563650.2019.1605076.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
43	Wu F, Zhang W, Ji W, Zhang Y, Jiang F, Li G, Hu Y, Wei X, Wang H, Wang SA, Manza P, Tomasi D, Volkow ND, Gao X, Wang GJ, Zhang Y. Stimulant medications in children with ADHD normalize the structure of brain regions associated with attention and reward. Neuropsychopharmacology. 2024 Jul;49(8):1330-1340. doi: 10.1038/s41386-024-01831-4.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
44	Zhou Z, Betts KA, Bocharova I, Kinrich D, Spalding WM. Concomitant Use of Psychotropic Medication With Stimulants for the Treatment of ADHD in Children and Adolescents: A Retrospective Insurance Claims Study in the United States. J Atten Disord. 2020 Jan;24(2):336-347. doi: 10.1177/1087054718784668.	Brak wyników skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji chorych z ADHD leczonych GXR
Dodatkowe dowody - GXR + stymulant		

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Bilder RM, Loo SK, McGough JJ, Whelan F, Hellemann G, Sugar C, Del'Homme M, Sturm A, Cowen J, Hanada G, McCracken JT. Cognitive Effects of Stimulant, Guanfacine, and Combined Treatment in Child and Adolescent Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . 2016 Aug;55(8):667-73. doi: 10.1016/j.jaac.2016.05.016.	Brak informacji o wcześniejszym stosowaniu leków stymulujących
2	Childress AC. Guanfacine extended release as adjunctive therapy to psychostimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Adv Ther</i> . 2012 May;29(5):385-400. doi: 10.1007/s12325-012-0020-1.	Opracowanie wtórne, brak cech przeglądu systematycznego
3	Loo SK, Bilder RM, Cho AL, Sturm A, Cowen J, Walshaw P, Levitt J, Del'Homme M, Piacentini J, McGough JJ, McCracken JT. Effects of d-Methylphenidate, Guanfacine, and Their Combination on Electroencephalogram Resting State Spectral Power in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . 2016 Aug;55(8):674-682.e1. doi: 10.1016/j.jaac.2016.04.020.	Brak informacji o wcześniejszym stosowaniu leków stymulujących
4	McCracken JT, McGough JJ, Loo SK, Levitt J, Del'Homme M, Cowen J, Sturm A, Whelan F, Hellemann G, Sugar C, Bilder RM. Combined Stimulant and Guanfacine Administration in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Controlled, Comparative Study. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . 2016 Aug;55(8):657-666.e1. doi: 10.1016/j.jaac.2016.05.015.	Brak informacji o wcześniejszym stosowaniu leków stymulujących
5	Micheleni G, Lenartowicz A, Diaz-Fong JP, Bilder RM, McGough JJ, McCracken JT, Loo SK. Methylphenidate, Guanfacine, and Combined Treatment Effects on Electroencephalography Correlates of Spatial Working Memory in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . 2023 Jan;62(1):37-47. doi: 10.1016/j.jaac.2022.06.017.	Brak informacji o wcześniejszym stosowaniu leków stymulujących
6	Micheleni G, Lenartowicz A, Vera JD, Bilder RM, McGough JJ, McCracken JT, Loo SK. Electrophysiological and Clinical Predictors of Methylphenidate, Guanfacine, and Combined Treatment Outcomes in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . 2023 Apr;62(4):415-426. doi: 10.1016/j.jaac.2022.08.001.	Brak informacji o wcześniejszym stosowaniu leków stymulujących
7	Sayer GR, McGough JJ, Levitt J, Cowen J, Sturm A, Castelo E, McCracken JT. Acute and Long-Term Cardiovascular Effects of Stimulant, Guanfacine, and Combination Therapy for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> . 2016 Dec;26(10):882-888. doi: 10.1089/cap.2015.0264.	Brak informacji o wcześniejszym stosowaniu leków stymulujących
Dodatkowe dowody - ATX vs stymulant		
1	Carlson GA, et al. A pilot study for augmenting atomoxetine with methylphenidate: safety of concomitant therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Child Adolesc Psychiatry Ment Health</i> . 2007;1(1):10.	Niewłaściwa populacja (chorzy po niepowodzeniu leczenia stymulantem i atomoksetyną)
2	Dittmann RW, et al. 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.	Niewłaściwy komparator (lisdksamfetamina u 100% chorych)
3	Dittmann R, et al. A head-to-head, double-blind, randomized, phase 3b trial comparing the efficacy of lisdexamfetamine dimesylate with atomoxetine for the treatment of children and adolescents with	Niewłaściwy komparator (lisdksamfetamina)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2013;22(2):S222-S223.	
4	Dittmann RW, et al. 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):1059-1069.	Niewłaściwy komparator (lisdexamfetamina)
5	Nagy P, et al. 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.	Niewłaściwy komparator (lisdexamfetamina)
6	Spencer T, et al. Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(12):1140-1147.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
7	Kratochvil CJ, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2002;41(7):776-784.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
8	Kemner JE, et al. Outcomes of OROS methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized prospective study. Adv Ther. 2005;22(5):498-512.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
9	Starr HL, Kemner J. Multicenter, randomized, open-label study of OROS methylphenidate versus atomoxetine: treatment outcomes in African-American children with ADHD. J Natl Med Assoc. 2005;97(10 Suppl):115-165.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
10	Sangal RB, et al. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. Sleep. 2006;29(12):1573-1585.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
11	Wang Y, et al. Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. Aust N Z J Psychiatry. 2007;41(3):222-230.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
12	Yildiz O, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: the efficacy, tolerability and effects on executive functions. Child Psychiatry Hum Dev. 2011;42(3):257-269.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
13	Yang L, et al. Comparative study of OROS-MPH and atomoxetine on executive function improvement in ADHD: a randomized controlled trial. Int J Neuropsychopharmacol. 2012;15(1):15-26.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
14	Schulz KP, Fan J, Bédard AC, et al. Common and unique therapeutic mechanisms of stimulant and nonstimulant treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry. 2012;69(9):952-961. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2053	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
15	Garg J, et al. Comparative short term efficacy and tolerability of methylphenidate and atomoxetine in attention deficit hyperactivity disorder. Indian Pediatr. 2014;51(7):550-554.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
16	Bédard AC, et al. Differential impact of methylphenidate and atomoxetine on sustained attention in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Psychol Psychiatry. 2015;56(1):40-48.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
17	Çetin FH, Taş Torun Y, Işık Taner Y. Atomoxetine versus OROS methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a six-month follow up study for efficacy and adverse effects. <i>Turkiye Klinikleri J Med Sci.</i> 2015;35(2):88-96. doi:10.5336/medsci.2015-43336	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
18	Chou TL, et al. Differential therapeutic effects of 12-week treatment of atomoxetine and methylphenidate on drug-naïve children with attention deficit/hyperactivity disorder: a counting Stroop functional MRI study. <i>Eur Neuropsychopharmacol.</i> 2015;25(12):2300-2310.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
19	Shang CY, et al. An open-label, randomized trial of methylphenidate and atomoxetine treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol.</i> 2015;25(7):566-573.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
20	Su Y, et al. Osmotic release oral system methylphenidate versus atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in Chinese youth: 8-week comparative efficacy and 1-year follow-up. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol.</i> 2016;26(4):362-371.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
21	Zhu X, et al. A randomized parallel-controlled study of curative effect and safety of atomoxetine and methylphenidate in treatment of ADHD in children. <i>Int J Clin Exp Med.</i> 2017;10(6):9576-9582.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
22	Shih HH, et al. Comparative efficacy of methylphenidate and atomoxetine on emotional and behavioral problems in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol.</i> 2019;29(1):9-19.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
23	Wu CS, et al. Differential treatment effects of methylphenidate and atomoxetine on executive functions in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol.</i> 2021;31(3):187-196.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
24	Taş Torun Y, et al. Osmotic release oral system-methylphenidate hydrochloride versus atomoxetine on executive function improvement and clinical effectiveness in ADHD: a randomized controlled trial. <i>Appl Neuropsychol Child.</i> 2022;11(4):567-578.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
25	Bishop JR, et al. Dopamine transporter and CYP2D6 gene relationships with attention-deficit/hyperactivity disorder treatment response in the methylphenidate and atomoxetine crossover study. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol.</i> 2024;34(10):458-469.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)
26	Chen L, Du W. Multidimensional comparison of methylphenidate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children, a 12-week, open-label, head-to-head clinical trial. <i>Psychiatry Investig.</i> 2025;22(2):140-147.	Niewłaściwa populacja (chorzy wcześniej nieleczeni)

14.13 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 64. Krytyczna ocena badania Hervas 2014.

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
Hervas 2014					
Międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	58 ośrodkach w 11 krajach europejskich (Austria, Francja, Niemcy, Irlandia, Włochy, Polska, Rumunia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania i Ukraina), USA i Kanadzie	Dzieci i młodzież w wieku 6-17 lat z rozpoznaniem ADHD o co najmniej umiarkowanym nasileniu, zdefiniowanym na podstawie wyjściowego wyniku w skali ADHD-RS-IV z wynikiem całkowitym wynoszącym 32 lub wyższym i minimalnym wynikiem w skali Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) wynoszącym 4 Horyzont czasowy: 4 (u dzieci) lub 7 (u młodzieży) tygodni optymalizacja dawki, 6 tygodni faza podtrzymania dawki, 2 tygodnie faza zmniejszania dawki, 1 tydzień obserwacji	• GXR, N=115,* • ATX, N=112, • PLA, N=111.	Pierwszorzędowe punkty końcowe: • zmiana od wartości początkowej do uzyskanej podczas wizyty 15 (tydzień 10 dla dzieci i tydzień 13 dla młodzieży) wyniku skali ADHD-RS-IV; Pozostałe punkty końcowe: • zmiana od wartości początkowej do uzyskanej podczas wizyty 15 wyniku skali <i>Clinical Global Impression-Improvement</i> (CGI-I) (zmienna binarna; chorzy z ocenami „bardzo duża poprawa” i „duża poprawa” zostali połączeni w jedną kategorię [„poprawa”], a pozostali chorzy w grupę „brak poprawy”) podczas wizyty 15; • wynik skali <i>Clinical Global Impression-Severity</i> (CGI-S) podczas wizyty 15; • zmiana od wartości początkowej do uzyskanej podczas wizyty 15 domeny WFIRS-P „nauka i szkoła” oraz domeny „rodzina”, pozostałych domen oraz wyniku całkowitego WFIRS-P; • zmiana wyniku skali <i>Brief Psychiatric Rating Scale for Children</i> (BPRS-C); • zmiana wyniku skali <i>Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i> (C-SSRS); • bezpieczeństwo, w tym zdarzenia niepożądane.	4 pkt. w skali Jadad; niskie ryzyko błędu systematycznego wg skali Cochrane.
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
• dzieci i młodzież płci męskiej i żeńskiej; • wiek: 6-17 lat; • rozpoznanie ADHD o co najmniej umiarkowanym nasileniu, zdefiniowanym na podstawie wyjściowego wyniku w skali ADHD-RS-IV z sumą punktów 32 lub wyższą oraz			• klinicznie istotna choroba, w tym klinicznie istotna nieprawidłowa wizyta przesiewowa; • aktualne, współistniejące rozpoznania psychiatryczne (z wyjątkiem zaburzeń opozycyjno-buntowniczych [ODJ]); • historia/obecność nieprawidłowości serca, chorób sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych, poważnych nieprawidłowości rytmu serca, omdleń, tachykardii, problemów		

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
minimalnym wynikiem w skali <i>Clinical Global Impression-Severity</i> (CGI-S) wynoszącym 4; • odpowiednie do wieku funkcjonowanie intelektualne; • pomiary ciśnienia krwi mieszczące się w 95. percentylu dla wieku, płci i wzrostu; • zdolność do polykania tabletek lub kapsulek; • ujemny wynik testu ciążowego z moczu podczas badania przesiewowego i spełnienie wymagań protokołu dotyczących antykoncepcji u dziewcząt w wieku rozrodczym; • uczestnicy i ich rodzice/opiekunowie prawni musieli chcieć i być w stanie w pełni przestrzegać procedur badania i ograniczeń określonych w protokole (za osoby przestrzegające protokołu badania uznawano osoby, które przyjmowały od 80% do 120% całkowitej dawki leków).			z przewodzeniem serca, zdarzeń sercowych związanych z wysiłkiem fizycznym lub klinicznie istotnej bradykardii; • niedociśnienie ortostatyczne i/lub znana historia nadciśnienia, napadów padaczkowych i jaskry; • historia rodzinna nagłej śmierci sercowej, arytmii komorowej lub wydłużenia odstępu QT; • historia nadużywania alkoholu lub substancji psychoaktywnych; • poważne zaburzenia tikowe, w tym zespół Tourette'a.		
* jeden chory nie otrzymał leczenia i został wykluczony z analizy skuteczności i bezpieczeństwa.					

Tab. 65. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Catala-Lopez 2017.

Catala-Lopez 2017				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT	Dzieci i młodzież z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Interwencje farmakologiczne i nefarmakologiczne	• odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę objawów ADHD lub ogólnego funkcjonowania w standaryzowanych skalach oceny); • przerwanie leczenia niezależnie od przyczyny.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed/MEDLINE, the Cochrane Database of Systematic Reviews (The Cochrane Library) z data odcięcia do kwietnia 2016 r.			190 badań, w tym 1 badanie dla GXR vs ATX (Hervas 2014)	

Tab. 66. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Correll 2021.

Correll 2021				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny	Metaanalizy i metaanalizy sieciowe uwzględniające badania RCT	Dzieci i młodzież z zaburzeniami psychicznymi, w tym z ADHD	Interwencje farmakologiczne, psychologiczne i stymulacja mózgu	• redukcja objawów choroby; • przerwanie leczenia niezależnie od przyczyny
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, PsycINFO i Cochrane z datą odcięcia do 9 stycznia 2021			104 opracowania wtórne (metaanalizy lub metaanalizy sieciowe)	

Tab. 67. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Cortese 2018.

Cortese 2018				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT	Dzieci i młodzież oraz dorośli z ADHD	Interwencje farmakologiczne, w tym guanfacyna i atomoksetyna	- ocena podstawowych objawów ADHD (m.in. skalą ADHD-RS); - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; - przerwanie leczenia niezależnie od przyczyny; - ocena ciężkości ADHD (skala CGI); - zmiana masy ciała; - zmiana ciśnienia krwi.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
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 i Irlandia), ProQuest Dissertations and Theses, WHO International Trials Registry Platform, w tym ClinicalTrials.gov z datą odcięcia do 7 kwietnia 2017 r.			133 badania RCT (brak włączonych badań bezpośrednio porównujących GXR i ATX)	

Tab. 68. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Farhat 2025.

Farhat 2025				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT	Dzieci i młodzież lub dorośli z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Farmakoterapie stosowane w leczeniu ADHD, w tym guanfacyna i atomoksetyna	- skurczowe ciśnienie krwi; - rozkurczowe ciśnienie krwi; - puls; - puls EKG; - inne parametry EKG (odstęp PR, zespół QRS i skorygowany o częstotliwość rytmu serca odstęp QT [QTc]).
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
BIOSIS Previews, CINAHL, the Cochrane CENTRAL, Embase, ERIC, MEDLINE, PsycINFO, PubMed, OpenGrey, Web of Science Core Collection, ProQuest Dissertations and Theses, WHO International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov z data odcięcia do 18 stycznia 2024 r.			102 badania RCT, w tym 1 badanie dla GXR vs ATX (Hervas 2014)	

Tab. 69. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Joseph 2017.

Joseph 2017				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT	Dzieci i młodzież w wieku 6-17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Interwencje farmakologiczne, w tym guanfacyna i atomoksetyna	- zmiana wyniku skali ADHD-RS-IV; - odpowiedź w skali <i>Clinical Global Impression-Improvement</i> (CGI-I); - skala <i>Clinical Global Impression-Severity</i> (CGI-S); - skala <i>Conners' Parent Rating Scales</i>; - przerwanie leczenia niezależnie od przyczyny; - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL, Science Citation Index z datą odcięcia do maja 2016 r.			36 badań RCT włączonych do metaanalizy sieciowej, w tym 1 badanie dla GXR vs ATX (Hervas 2014)	

Tab. 70. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Li 2017.

Li 2017				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT	Dzieci i młodzież w wieku 4-17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Interwencje farmakologiczne, w tym guanfacyna i atomoksetyna	Bd
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, Embase, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) z datą odcięcia do kwietnia 2016 r.			36 badań RCT włączonych do metaanalizy sieciowej, w tym 1 badanie dla GXR vs ATX (Hervas 2014)	

Tab. 71. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Luan 2017.

Luan 2017				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT	Dzieci i młodzież w wieku 6-18 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Interwencje farmakologiczne, w tym guanfacyna i atomoksetyna	- zmiana wyniku skali ADHD-RS; - przerwanie leczenia niezależnie od przyczyny; - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; - przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności; - nudności; - ból brzucha; - zmęczenie.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, Embase, Cochrane library i CNKI z datą odcięcia do 29 marca 2017 r.			73 badania, w tym 1 badanie dla GXR vs ATX (Hervas 2014)	

Tab. 72. Krytyczna ocena opracowania wtórnego NICE 2018.

NICE 2018				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Raport HTA zawierający przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT i przeglądy systematyczne	Dzieci i młodzież oraz dorośli z ADHD	Farmakoterapie stosowane w leczeniu ADHD, w tym guanfacyna i atomoksetyna	- ocena podstawowych objawów ADHD; - ocena ciężkości ADHD (skala CGI); - jakość życia; - zdarzenia niepożądane.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
Medline (OVID), EMBASE (OVID), The Cochrane Library (Wiley), PsycINFO (ProQuest) z datą odcięcia do 28 kwietnia 2017 r.			82 badania, w tym 70 badań RCT u dzieci i młodzieży w wieku 5-18 lat (w tym 1 badanie dla GXR vs ATX - Hervas 2014)	

Tab. 73. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Padilha 2018.

Padilha 2018				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT bezpośrednio porównujące oceniane terapie	Dzieci i młodzież z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Farmakoterapie stosowane w leczeniu ADHD	- wyniki skuteczności przedstawione jako skale psychometryczne; - zdarzenia niepożądane.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, The Cochrane Library, IPA, EMBASE, Science Direct, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, SCIELO, LILACS, PSYCOInfo z datą odcięcia do lutego 2017 r.			48 badań RCT (brak włączonych badań bezpośrednio porównujących GXR i ATX)	

Tab. 74. Krytyczna ocena opracowania wtórnego CADTH 2014.

CADTH 2014				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Raport HTA zawierający przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT (opublikowane lub nieopublikowane)	Dzieci i młodzież w wieku 6-12 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Guanfacyna w porównaniu z amfetaminami, metylofenidatem, atomoksetyną, klonidyną, placebo, brakiem leczenia lub terapią behawioralną	- wyniki behawioralne, funkcjonalne, rozwojowe lub poznawcze oceniane za pomocą sprawdzonych skal; - jakość życia; - zdarzenia niepożądane.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
EMBASE i Medline z datą odcięcia do 8 stycznia 2014 r.			8 badań RCT, w tym 1 badanie dla GXR vs ATX (Hervas 2014, nieopublikowane)	

Tab. 75. Krytyczna ocena opracowania wtórnego SMC 2016.

SMC 2016				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Raport HTA zawierający przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT	Dzieci i młodzież w wieku 6-17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	Guanfacyna w porównaniu z atomoksetyną i klonidyną	Bd
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
Bd			Badanie Hervas 2014	

14.14 Refundowane technologie medyczne

Tab. 76. Leki refundowane w Polsce we wskazaniu dotyczącym leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
185.1, Leki psychoanaleptyczne - atomoksetyna										
Atomoxetine	Atomoksetyna Medice, tabl. powł., 25 mg	28 szt.	05909991412173	48,50	52,38	55,52	67,12	67,12	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Atomoksetyna Medice, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991412241	77,56	83,76	88,79	103,16	103,16	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Auroxetyne, kaps. twarde, 10 mg	28 szt.	05909991393380	21,47	23,19	24,58	31,72	31,72	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Auroxetyne, kaps. twarde, 18 mg	28 szt.	05909991393601	38,75	41,85	44,37	54,24	54,24	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Auroxetyne, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991393496	55,10	59,51	63,08	74,68	74,68	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Auroxetyne, kaps. twarde, 25 mg	30 szt.	05909991523985	51,95	56,11	59,48	71,51	71,51	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Auroxetyne, kaps. twarde, 40 mg	28 szt.	05909991393717	88,44	95,52	101,25	115,62	115,62	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Auroxetyne, kaps. twarde, 40 mg	30 szt.	05909991508241	80,00	86,40	91,58	106,30	106,30	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Konaten, kaps. twarde, 10 mg	28 szt.	05909991390938	21,53	23,25	24,65	31,79	31,72	ryczałt	3,27
Atomoxetine	Konaten, kaps. twarde, 18 mg	28 szt.	05909991390952	38,75	41,85	44,37	54,24	54,24	ryczałt	3,20
Atomoxetine	Konaten, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991390976	53,82	58,13	61,61	73,21	73,21	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atomoxetine	Konaten, kaps. twarde, 40 mg	28 szt.	05909991390990	86,11	93,00	98,58	112,95	112,95	ryczałt	3,20
185.0, Leki psychoanaleptyczne - metylfenidat										
Methylphenidati hydrochloridum	Atenza, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 18 mg	30 szt.	05909991495817	33,29	35,95	38,11	47,28	47,28	ryczałt	3,20
Methylphenidati hydrochloridum	Atenza, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 27 mg	30 szt.	05909991495831	49,94	53,94	57,18	68,35	68,35	ryczałt	3,20
Methylphenidati hydrochloridum	Atenza, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 36 mg	30 szt.	05909991495879	66,59	71,92	76,24	89,31	89,31	ryczałt	3,84
Methylphenidati hydrochloridum	Atenza, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 45 mg	30 szt.	05909991531140	83,24	89,90	95,29	109,51	109,51	ryczałt	4,80
Methylphenidati hydrochloridum	Atenza, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 54 mg	30 szt.	05909991495886	99,89	107,88	114,35	129,52	129,52	ryczałt	5,76
Methylphenidati hydrochloridum	Concerta, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 18 mg	30 szt.	05909990655021	34,00	36,72	38,92	48,09	48,09	ryczałt	3,20
Methylphenidati hydrochloridum	Concerta, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 36 mg	30 szt.	05909990655038	64,00	69,12	73,27	86,34	86,34	ryczałt	3,84
Methylphenidati hydrochloridum	Medikinet 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990652198	18,50	19,98	21,18	27,81	27,81	ryczałt	3,20
Methylphenidati hydrochloridum	Medikinet 20 mg, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990652204	25,50	27,54	29,19	38,88	38,88	ryczałt	3,20
Methylphenidati hydrochloridum	Medikinet 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990652181	9,25	9,99	10,59	14,69	13,91	ryczałt	3,98

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methylphenidati hydrochloridum	Medikinet CR 10 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 10 mg	30 szt.	05909990652235	27,50	29,70	31,48	38,11	27,81	ryczałt	13,50
Methylphenidati hydrochloridum	Medikinet CR 20 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 20 mg	30 szt.	05909990652242	54,50	58,86	62,39	72,08	55,62	ryczałt	19,66
Methylphenidati hydrochloridum	Medikinet CR 30 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 30 mg	30 szt.	05909990652259	72,00	77,76	82,43	94,23	83,43	ryczałt	14,00
Methylphenidati hydrochloridum	Medikinet CR 40 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 40 mg	30 szt.	05909990652266	94,50	102,06	108,18	121,87	111,24	ryczałt	14,90

14.15 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 77. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	14.11	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 6	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.11	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	14.1, 14.2	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 6	Analiza kliniczna zawiera porównanie z technologią opcjonalną.
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Liczba pacjentów z ADHD w Polsce - lata 2010-2024 (NFZ 2025).....	16
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych i opracowań wtórnych dla guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi - porównanie z atomoksetyną (diagram QUOROM/PRISMA).....	41
Ryc. 3. Schemat badania Hervas 2014.	43
Ryc. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo.	47
Ryc. 5. Chorzy, którzy przegrali badanie Hervas 2014 (OR).....	54
Ryc. 6. Chorzy, którzy przegrali badanie Hervas 2014 (RD).....	54
Ryc. 7. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - skala ADHD-RS-IV, wynik całkowity, zmiana od wartości początkowej: GXR vs ATX (MD).	59
Ryc. 8. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcja od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawa w skali CGI-I: GXR vs ATX (OR).....	61
Ryc. 9. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcja od wartości początkowej w skali ADHD-RS-IV i poprawa w skali CGI-I: GXR vs ATX (RD).....	61
Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcja wyniku skali ADHD-RS-IV: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem (OR).	62
Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcja wyniku skali ADHD-RS-IV: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem (RD).	63
Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - „norma/na granicy normy” w skali CGI-S: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem (OR)....	64
Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - „norma/na granicy normy” w skali CGI-S: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem (RD).	64
Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - poprawa w skali CGI-I: GXR vs ATX (OR).....	65
Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - poprawa w skali CGI-I: GXR vs ATX (RD).	65
Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - poprawa w skali CGI-I: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem (OR).....	65
Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - poprawa w skali CGI-I: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem (RD).	66
Ryc. 18. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - zdarzenia niepożądane łącznie: GXR vs ATX (OR).....	71
Ryc. 19. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - zdarzenia niepożądane łącznie: GXR vs ATX (RD).	72
Ryc. 20. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 1: GXR vs ATX (OR).	75
Ryc. 21. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 1: GXR vs ATX (RD).	76

Ryc. 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 2: GXR vs ATX (OR).	77
Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 2: GXR vs ATX (RD).	78
Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - skala BPRS-C, zmiana od wartości początkowej: GXR vs ATX (MD).	80
Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - ocena ryzyka samobójstwa w skali C-SSRS: GXR vs ATX (OR).	81
Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - ocena ryzyka samobójstwa w skali C-SSRS: GXR vs ATX (RD).	82
Ryc. 27. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań efektywności praktycznej dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (diagram QUOROM/PRISMA).	92
Ryc. 28. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych dla guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi po nieskuteczności leków psychostymulujących (diagram QUOROM/PRISMA).	128
Ryc. 29. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych dla atomoksetyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi po nieskuteczności leków psychostymulujących (diagram QUOROM/PRISMA).	133
Ryc. 30. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.	140

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	14
Tab. 2. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży, wraz z dokładnymi zakresami wskazań.	17
Tab. 3. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.	25
Tab. 4. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.	29
Tab. 5. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	37
Tab. 6. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.	45
Tab. 7. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 2.	45
Tab. 8. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	47
Tab. 9. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	48
Tab. 10. Charakterystyka pacjentów w badaniu Hervas 2014.	49
Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych w badaniu Hervas 2014 włączonym do analizy.	51
Tab. 12. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania Hervas 2014.	53
Tab. 13. Chorzy, którzy przegrali badanie Hervas 2014.	54
Tab. 14. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 12.11.2025 r.	55
Tab. 15. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 12.11.2025 r.	55
Tab. 16. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014: GXR vs ATX.	56
Tab. 17. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014: GXR vs ATX.	58
Tab. 18. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - skala ADHD-RS-IV, wynik całkowity, zmiana od wartości początkowej: GXR vs ATX.	59
Tab. 19. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: GXR vs ATX. Skala ADHD-RS-IV - zmiana od wartości początkowej.	59
Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcja wyniku skali ADHD-RS-IV: GXR vs ATX.	60
Tab. 21. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem. Skala ADHD-RS-IV - zmiana od wartości początkowej.	61
Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - $\geq 50\%$ i $\geq 30\%$ redukcja wyniku skali ADHD-RS-IV: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem.	62
Tab. 23. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: GXR vs ATX. Skala CGI-S - odsetki chorych z wynikiem norma/na granicy normy.	63
Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - „norma/na granicy normy” w skali CGI-S: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem.	64

Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - poprawa w skali CGI-I: GXR vs ATX.	64
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - poprawa w skali CGI-I: GXR vs ATX - subpopulacja chorych leczonych wcześniej metylofenidatem.	65
Tab. 27. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: GXR vs ATX. Skala WFIRS-P - zmiana od wartości początkowej.	66
Tab. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014: GXR vs ATX.	68
Tab. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - zdarzenia niepożądane łącznie: GXR vs ATX.	69
Tab. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - zdarzenia niepożądane łącznie - analiza liczby zdarzeń: GXR vs ATX.	73
Tab. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - poszczególne zdarzenia niepożądane: GXR vs ATX.	73
Tab. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - poszczególne zdarzenia niepożądane - analiza liczby zdarzeń: GXR vs ATX.	79
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu Hervas 2014 - skala BPRS-C, zmiana od wartości początkowej: GXR vs ATX.	80
Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Hervas 2014 - ocena ryzyka samobójstwa w skali C-SSRS: GXR vs ATX.	81
Tab. 35. Zdarzenia niepożądane w badaniu van Stralen 2020: GXR vs PLA.	85
Tab. 36. Zdarzenia niepożądane w badaniu Wilens 2012: GXR vs PLA.	90
Tab. 37. Charakterystyka włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).	93
Tab. 38. Charakterystyka włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) - cd.	94
Tab. 39. Charakterystyka chorych włączonych do badań efektywności praktycznej dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).	95
Tab. 40. Główne wyniki włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).	96
Tab. 41. Wnioski autorów publikacji włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej dla guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).	97
Tab. 42. Arkusz oceny badań jednoramiennych wg NICE.	97
Tab. 43. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS).	99
Tab. 44. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących guanfacynę (na dzień 23.11.2025 r.).	100
Tab. 45. <i>WHO Uppsala Monitoring Center</i> - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących guanfacynę.	102

Tab. 46. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 07.11.2025 r.	120
Tab. 47. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 07.11.2025 r.	121
Tab. 48. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 07.11.2025 r.	121
Tab. 49. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 07.11.2025 r.	122
Tab. 50. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 07.11.2025 r.	122
Tab. 51. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 07.11.2025 r.	123
Tab. 52. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 07.11.2025 r.	123
Tab. 53. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi po nieskuteczności leków psychostymulujących w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 22.05.2026 r.	124
Tab. 54. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi po nieskuteczności leków psychostymulujących w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 22.05.2026 r.	125
Tab. 55. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa guanfacyny w skojarzeniu z lekiem stymulującym w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi po nieskuteczności leków psychostymulujących w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 22.05.2026 r.	126
Tab. 56. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa atomoksetyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi po nieskuteczności leków psychostymulujących w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 22.05.2026 r.	129
Tab. 57. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa atomoksetyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi po nieskuteczności leków psychostymulujących w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 22.05.2026 r.	130
Tab. 58. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa atomoksetyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi po nieskuteczności leków psychostymulujących w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 22.05.2026 r.	131
Tab. 59. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	134
Tab. 60. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).	139

Tab. 61. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego.....	141
Tab. 62. Spis badań włączonych do przeglądu.....	147
Tab. 63. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	149
Tab. 64. Krytyczna ocena badania Hervas 2014.	159
Tab. 65. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Catala-Lopez 2017.	161
Tab. 66. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Correll 2021.	161
Tab. 67. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Cortese 2018.	162
Tab. 68. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Farhat 2025.	162
Tab. 69. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Joseph 2017.	163
Tab. 70. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Li 2017.	163
Tab. 71. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Luan 2017.....	164
Tab. 72. Krytyczna ocena opracowania wtórnego NICE 2018.	164
Tab. 73. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Padilha 2018.....	165
Tab. 74. Krytyczna ocena opracowania wtórnego CADTH 2014.	165
Tab. 75. Krytyczna ocena opracowania wtórnego SMC 2016.	166
Tab. 76. Leki refundowane w Polsce we wskazaniu dotyczącym leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży (Obwieszczenie MZ).	167
Tab. 77. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .	170

Bibliografia

- AADPA 2022 Australasian ADHD Professionals Association. Australian Evidence-Based Clinical Guideline For Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). <https://adhdguideline.aadpa.com.au/> [dostęp: 26.11.2025 r.]
- ADHD-RS-IV https://www.familycareclinicforadhd.com/storage/app/media/forms/adhd_rs_iv_with_adult_prompts.pdf [dostęp 16.10.2025 r.]
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- APD Paxneury [redacted] Guanfacyna (Paxneury®) w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci i młodzieży. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
- AWMF 2018 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. S3-Leitlinie Nr. 028-045. 2018. https://register.awmf.org/assets/guidelines/028-045l_S3_ADHS_2018-06-abgelaufen.pdf [dostęp: 02.12.2025 r.]
- AWMSG 2025 All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Medicine recommendations. Guanfacine (Intuniv®). <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/guanfacine-intuniv2/> [dostęp: 02.12.2025 r.]
- Avano 2023 Ayano G, Demelash S, Gizachew Y, et al. The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of meta-analyses. J Affect Disord. 2023 Oct 15;339:860-866.
- Banaschewski 2013 Banaschewski, T., Soutullo, C., Lecendreux, M., Johnson, M., Zuddas, A., Hodgkins, P., Adeyi, B., Squires, A., Coghill, D., 2013. 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. CNS Drugs 27, 829-840.
- BPRS-C-9 <https://www.ohsu.edu/sites/default/files/2023-01/%28BPRS-C%29%20Brief%20Psychiatric%20Rating%20Scale%20for%20Children.pdf> [dostęp 07.11.2025 r.]
- Bucher 1997 Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997 Jun;50(6):683-91. doi: 10.1016/s0895-4356(97)00049-8. PMID: 9250266.
- C-SSRS Columbia 2008 https://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/C-SSRS_Pediatric-SLC_11.14.16.pdf [dostęp 07.11.2025 r.]
- CADDRA 2020 Canadian ADHD Resource Alliance. Canadian ADHD Practice Guidelines. 4.1 Edition. <https://www.caddra.ca/wp-content/uploads/Canadian-ADHD-Practice-Guidelines-4.1-January-6-2021.pdf> [dostęp: 26.11.2025 r.]
- CBH 2024 Community Behavioral Health. Clinical Guidelines: Pharmacologic Treatment of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children and Adolescents. February 2024.
- CBT 2023 Centrum Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży/ Poradnia Zdrowia Psychicznego dla Dzieci i Młodzieży/ Oddziały Dienne Psychiatryczne dla Dzieci i Młodzieży oraz Ośrodki Wysokospecjalistycznej Całodobowej Opieki Psychiatrycznej/ Izby Przyjęć. Standardy i rekomendacje merytoryczne dla ośrodków II i III poziomu referencyjnego. Warszawa, 2023.
- Chaulagain 2023 Chaulagain A, Lyhmann I, Halmøy A, Widding-Havneraas T, Nytingnes O, Bjelland I, Mykletun A. A systematic meta-review of systematic reviews on attention deficit hyperactivity disorder. Eur Psychiatry. 2023 Nov

	17;66(1):e90. doi: 10.1192/j.eurpsy.2023.2451. PMID: 37974470; PMCID: PMC10755583.
ChPL Auroxetyn	https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39095/characteristic [dostęp 07.11.2025 r.]
ChPL Paxneury	https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/paxneury-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 07.11.2025 r.]
Ciuryło-Siek 2025	Ciuryło-Siek Aleksandra. Statystyki ADHD w Polsce: Analiza trendów epidemiologicznych 2010-2024. https://galileomedical.pl/zdrowie-psychiczne/statystyki-adhd-w-polsce/#elementor-toc__heading-anchor-1 [dostęp: 01.12.2025 r.]
Cutler 2014	Cutler AJ, Brams M, Bukstein O, Mattingly G, McBurnett K, White C, Rubin J. Response/remission with guanfacine extended-release and psychostimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2014 Oct;53(10):1092-101. doi: 10.1016/j.jaac.2014.08.001.
EnduraVigilance 2025	https://www.adrreports.eu/pl/index.html [dostęp 26.11.2025 r.]
GUS 2025	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Rocznik Demograficzny 2025. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2025,3,19.html [dostęp: 01.12.2025 r.]
HAS 2017	Haute Autorité de Santé (HAS). INTUNIV (guanfacine), agoniste alpha adrénergique. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2769369/fr/intuniv-guanfacine-agoniste-alpha-adrenergique [dostęp: 02.12.2025 r.]
Hervas 2014	Hervas A, Huss M, Johnson M, McNicholas F, van Stralen J, Sreckovic S, Lyne A, Bloomfield R, Sikirica V, Robertson B. Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2014 Dec;24(12):1861-72. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.09.014.
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 Spring;11(1):77-93. doi: 10.1089/104454601750143500.
Hughes 2008	https://candapediatricmedicalhomes.wordpress.com/wp-content/uploads/2017/02/bprsc-9_training_manual.pdf [dostęp 07.11.2025 r.]
Huss 2016	Huss M, Sikirica V, Hervas A, Newcorn JH, Harpin V, Robertson B. Guanfacine extended release for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: efficacy following prior methylphenidate treatment. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016 May 5;112:1085-101. doi: 10.2147/NDT.S94158.
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17:1-12.
Maziade 2009	Maziade, M., Rouleau, N., Lee, B., Rogers, A., Davis, L., Dickson, R., 2009. Atomoxetine and neuropsychological function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a pilot study. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 19, 709-718.
NFZ 2025	Narodowy Fundusz Zdrowia. dane o świadczeniach sprawozdanych w latach 2010-2024 z rozpoznaniem głównym wg ICD-10: F00-F99 https://ezdrowie.gov.pl/24913 [dostęp: 01.12.2025 r.]
NHS 2024	National Health Service Lanarkshire. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) - Prescribing Guideline for the Treatment of ADHD in Children, Young People

	and Adults. https://www.rightdecisions.scot.nhs.uk/m/2xtjn15q/adhd-guidelines-update-approved-june-2024.pdf [dostęp: 26.11.2025 r.]
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. London: 2019 Sep. PMID: 29634174. https://www.nice.org.uk/guidance/ng87 [dostęp: 29.09.2025 r.]. [dostęp: 29.09.2025 r.].
NPA 2019	Netherlands Psychiatric Association. Multidisciplinary guideline ADHD. Utrecht: GGZ Standaarden; 2019. https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/adhd/introductie [dostęp: 02.12.2025 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp: 18.05.2026 r.]
PBAC 2017	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document. Guanfacine. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/guanfacine-hydrochloride-psd-%20july-2017.pdf [dostęp: 02.12.2025 r.]
PBAC 2018	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document. Guanfacine. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/Guanfacine-psd-july-2018 [dostęp: 02.12.2025 r.]
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345 [dostęp 26.11.2025 r.]
Sacco 2024	Sacco R, Camilleri N, Eberhardt J, Umla-Runge K, Newbury-Birch D. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of mental disorders among children and adolescents in Europe. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2024 Sep;33(9):2877-2894. doi: 10.1007/s00787-022-02131-2. Epub 2022 Dec 30. PMID: 36581685; PMCID: PMC9800241.
Salari 2023	Salari N, Ghasemi H, Abdoli N, Rahmani A, Shiri MH, Hashemian AH, Akbari H, Mohammadi M. The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Ital J Pediatr. 2023 Apr 20;49(1):48. doi: 10.1186/s13052-023-01456-1. PMID: 37081447; PMCID: PMC10120242.
SIGN search filters	https://www.sign.ac.uk/using-our-guidelines/methodology/search-filters/ [dostęp 07.11.2025 r.]
Signorovitch 2012	Signorovitch J, Erder MH, Xie J, Sikirica V, Lu M, Hodgkins PS, Wu EQ. Comparative effectiveness research using matching-adjusted indirect comparison: an application to treatment with guanfacine extended release or atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012 May;21 Suppl 2:130-7. doi: 10.1002/pds.3246. PMID: 22552988.
Sikirica 2013	Sikirica V, Findling RL, Signorovitch J, Erder MH, Dammerman R, Hodgkins P, Lu M, Xie J, Wu EQ. Comparative efficacy of guanfacine extended release versus atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: applying matching-adjusted indirect

	comparison methodology. CNS Drugs. 2013 Nov;27(11):943-53. doi: 10.1007/s40263-013-0102-x.
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium (SMC). Guanfacine hydrochloride (Intuniv). https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/guanfacine-hydrochloride-intuniv-fullsubmission-112316/ [dostęp: 02.12.2025 r.]
URPL	https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych [dostęp 26.11.2025 r.] https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0 [dostęp 26.11.2025 r.]
Weiss 2018	Weiss M, Childress A, Mattingly G, Nordbrock E, Kupper RJ, Adjei AL. Relationship Between Symptomatic and Functional Improvement and Remission in a Treatment Response to Stimulant Trial. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018 Oct;28(8):521-529. doi: 10.1089/cap.2017.0166.
WHO-UMC 2025	https://www.vigiaccess.org/ [dostęp 26.11.2025 r.]
Zhang 2005	Zhang S, Faries DE, Vowles M, Michelson D. ADHD Rating Scale IV: psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. Int J Methods Psychiatr Res. 2005;14(4):186-201. doi: 10.1002/mpr.7.
ZN 2016	Zorginstituut Nederland (ZN). GVS-advies guanfacine (Intuniv®) bij ADHD. https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2016/07/18/gvs-advies-guanfacine-intuniv-bij-adhd [dostęp: 02.12.2025 r.]