
Lisdexamfetamina per al tractament del trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH)

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

Versió del 15 de febrer de 2019*

Substitueix la versió del 23 de febrer de 2016

*Aquest document conté l'informe d'avaluació comparada amb el dictamen del Programa d'harmonització publicat al febrer de 2016 i una esmena a aquest informe (lloc en la terapèutica i dictamen) realitzada durant el procediment de recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

Esmena a documents d'avaluació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF)

Medicament avaluat (principi actiu i nom comercial)

Lisdexamfetamina (Elvanse®)

Indicació avaluada

Com a part d'un programa de tractament integral per al trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH) en nens a partir de 6 anys, quan la resposta al tractament previ amb metilfenidat es consideri clínicament inadequada

Document que s'esmena

informe i dictamen

<http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articulos/lisdexamfetamina>

Motiu pel qual s'inicia l'esmena (*especifiqueu-lo*)

Recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

Data de l'esmena

13 de setembre de 2018

Esmena núm. 1

Text esmenat

Lloc en la terapèutica (pàgina 2) i Dictamen (pàgina 10):

Lisdexamfetamina és un nou fàrmac estimulants indicat per al TDAH en nens en els quals no s'obté una adequada resposta a metilfenidat. Disposa d'un assaig comparatiu amb atomoxetina per avaluar l'eficàcia i la seguretat, encara que aquest presenta limitacions en relació amb els criteris de selecció dels pacients inclosos i la variable primària analitzada, per la qual cosa la rellevància clínica dels seus resultats és qüestionable.

Així mateix, la seva durada de 9 setmanes es considera insuficient per a una patologia crònica, amb la qual cosa les recomanacions es basarien només en l'extrapolació de dades obtingudes en un període massa curt. Quant al perfil de seguretat, lisdexamfetamina va mostrar una incidència similar d'efectes adversos que atomoxetina. El seu perfil de seguretat és el propi dels fàrmacs estimulants, i es recomana tenir especial precaució amb l'estat cardiovascular, el creixement i la gana.

La informació disponible davant d'altres alternatives en segona línia no reuneix un nivell de qualitat suficient que permeti qualificar el seu grau d'aportació terapèutica.

Dictamen (pàgina 10):

Categoria D: Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent.

Justificació dels canvis

Lisdexamfetamina és un profàrmac de la dexamfetamina. Disposa d'un assaig comparatiu amb atomoxetina¹ en pacients amb resposta inadequada a metilfenidat. Tanmateix, aquest presenta limitacions importants com que la variable principal utilitzada no és la recomanada, la durada curta de l'estudi (9 setmanes) i que la posologia d'atomoxetina no estava optimitzada. El seu perfil de seguretat és el propi dels fàrmacs estimulants.

Durant el procés de recategorització s'han identificat dos estudis² respecte a metilfenidat-OROS en pacients "no totalment satisfets amb el seu tractament" amb resultats inconsistents. L'estudi que va utilitzar dosis fixes d'ambdós fàrmacs mostra superioritat de lisdexamfetamina en la reducció de la simptomatologia del TDAH, tot i que d'una rellevància clínica dubtosa, mentre que a l'estudi que va utilitzar dosis flexibles no es van observar diferències entre tractaments. La proporció d'esdeveniments adversos relacionats amb el tractament i que comporten discontinuació va ser superior amb lisdexamfetamina.

També es disposa d'un estudi d'extensió obert no comparatiu on es confirma el perfil estimulants de les reaccions adverses de lisdexamfetamina i el manteniment del seu efecte durant dos anys.³ Hi ha altres publicacions i diferents metanàlisis⁴⁻⁸ que no aporten gaire informació rellevant per al posicionament del fàrmac.

Malgrat les limitacions de l'assaig comparatiu amb atomoxetina, en general es considera que els fàrmacs estimulants són més efectius que els no estimulants i, per tant, són d'elecció sempre que estiguin indicats. Quant als dos fàrmacs estimulants disponibles, metilfenidat és el recomanat. De fet, des de l'any 2017 lisdexamfetamina està catalogada com a medicament de diagnòstic hospitalari amb un visat d'inspecció que estableix les condicions d'ús, que són les de la indicació autoritzada, és a dir, quan la resposta al tractament previ amb metilfenidat es consideri clínicament inadequada.

Text nou

Acord:

El Programa d'harmonització farmacoterapèutica, en relació amb l'ús de la lisdexamfetamina per al tractament del TDAH en l'àmbit del CatSalut, considera que la seva indicació per part dels professionals sanitaris es realitzi d'acord al criteri que s'especifica a continuació:

Es consideren candidats a rebre lisdexamfetamina, com a part d'un programa de tractament integral per al TDAH, els nens a partir de 6 anys que tinguin indicat un fàrmac estimulants quan la resposta al tractament previ amb metilfenidat es consideri clínicament inadequada.

Categoria C: Medicaments per a pacients que han exhaurit altres alternatives

Referències bibliogràfiques

1. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B, 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. *CNS Drugs*. 2013;27(12):1081-92.
2. Newcorn JH, Nagy P, Childress AC, Frick G, Yan B, Pliszka S. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdexamfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.. *CNS Drugs*. 2017 Nov;31(11):999-1014.
3. Huss M, Dirks B, Gu J, Robertson B, Newcorn JH, Ramos-Quiroga JA. Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018 Feb 13. [Epub ahead of print]
4. López FA, Childress A, Adeyi B, Dirks B, Babcock T, Scheckner B et al. ADHD Symptom Rebound and Emotional Lability With Lisdexamfetamine Dimesylate in Children Aged 6 to 12 Years. *J Atten Disord*. 2017 Jan;21(1):52-61.
5. Luan R, Mu Z, Yue F, He S. *Front Psychiatry*. 2017 Nov 13;8:229. Efficacy and Tolerability of Different Interventions in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder.
6. Maneeton B, Maneeton N, Likhitsathian S, Suttajit S, Narkpongphun A, Srisurapanont M et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of lisdexamfetamine in child and adolescent ADHD: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Apr 1;9:1927-36
7. Stuhec M, Munda B, Svab V, Locatelli I. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis with focus on bupropion. *J Affect Disord*. 2015 Jun 1;178:149-59.
8. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018 Aug 7. [Epub ahead of print]

Lisdexamfetamina ^{Elvanse®}

Indicació avaluada: com a part d'un programa de tractament integral per al trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH) en nens a partir de 6 anys, quan la resposta al tractament previ amb metilfenidat es consideri clínicament inadequada.

Comparadors: atomoxetina

Punts clau

- El TDAH és una síndrome d'alteració de la conducta de diagnòstic i maneig complex, que es caracteritza per hiperactivitat, impulsivitat i falta d'atenció. L'abordatge s'ha de basar en intervencions psicològiques i de comportament, sent el tractament farmacològic una part, no sempre prioritària ni imprescindible, d'un tractament integral que ha d'incloure sempre altres mesures terapèutiques.
- Lisdexamfetamina és un principi actiu estimulant, profàrmac de la dexamfetamina, que s'administra en una única dosi diària.
- El desenvolupament clínic de lisdexamfetamina, tant a curt com a llarg termini en nens i adolescents (6-18 anys) inclou estudis davant de placebo, un estudi davant de placebo amb braç de referència actiu metilfenidat OROS, i únicament un estudi comparatiu directe amb atomoxetina en pacients que prèviament no havien respost a metilfenidat (MPH).
- El disseny de l'estudi que avalua l'eficàcia i seguretat de lisdexamfetamina comparada amb atomoxetina presenta limitacions en relació amb els criteris de selecció dels pacients inclosos i la variable primària analitzada. Així mateix, la seva durada, 9 setmanes, es considera insuficient per valorar el benefici afegit de lisdexamfetamina vs. atomoxetina a llarg termini.
- El perfil de seguretat de lisdexamfetamina és similar al d'altres fàrmacs estimulants indicats per al tractament del TDAH. Els efectes adversos més freqüents són disminució de pes i de gana, insomni, cefalea, taquicàrdia, augment de la tensió arterial, boca seca i dolor en la part superior de l'abdomen.
- Abans d'iniciar el tractament amb lisdexamfetamina és necessari realitzar una avaluació basal de l'estat cardiovascular del pacient (que inclogui la pressió arterial i el ritme cardíac) i un registre exacte de l'alçada i el pes.
- El tractament amb lisdexamfetamina requereix un control regular de l'estat psiquiàtric així com del creixement i de la gana. La pressió arterial i el pols s'han de registrar cada vegada que s'ajusti la dosi i, després, almenys cada sis mesos.
- Si després d'un mes de tractament posterior a un ajust apropiat de les dosis no s'observa resposta i els símptomes no milloren, s'ha de suspendre el tractament.
- Es desconeix el potencial d'abús real de lisdexamfetamina.

Paraules clau: trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH).

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN LISDEXAMFETAMINA

N.01/2016

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Elvanse® 30, 50 i 70 mg; 30 càpsules dures. Shire Pharmaceuticals Contracts Limited

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Groc ataronjat (E110)

CODI ATC

N06BA12

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Descentralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Juny 2013

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

DATA D'AVALUACIÓ

Maig 2015

* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

El trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH) és un trastorn d'origen neurobiològic que s'inicia en l'edat infantil i que afecta entre un 3% i un 7% dels nens en edat escolar.¹ Cursa amb tres tipus de símptomes inespecífics: dèficit d'atenció, hiperactivitat i impulsivitat, inapropiats per a l'edat de desenvolupament. Si bé aquests símptomes tendeixen a agrupar-se, algunes persones manifesten predominantment la hiperactivitat i la impulsivitat, i d'altres la falta d'atenció. Molts nens i adolescents amb TDAH presenten dificultats per regular el seu comportament i ajustar-se a les normes, de tal manera que manifesten problemes d'adaptació en el seu entorn familiar, escolar i en les relacions socials.^{1,2}

Les principals guies de pràctica clínica accepten un abordatge multimodal en el tractament dels pacients amb TDAH, que incorpora tractaments psicològics (psicoeducatius, conductuals i acadèmics) i farmacològics.^{1,2,3} Els objectius fonamentals del tractament són assolir un control dels símptomes i reduir-los, i disminuir el risc de complicacions i la repercussió sobre l'entorn familiar, escolar i social del pacient. El tractament farmacològic no està indicat en tots els casos i la decisió d'iniciar-lo s'ha de considerar tenint en compte l'edat del pacient, la gravetat dels símptomes, la seva repercussió funcional i les característiques i preferències de la família.¹

Les opcions terapèutiques disponibles fins al moment

per al tractament del TDAH en el nostre àmbit són el metilfenidat i l'atomoxetina. L'evidència científica que compara metilfenidat amb atomoxetina suggereix una eficàcia major del primer en la reducció dels símptomes del TDAH, especialment si no hi ha comorbiditat, per la qual cosa es considera l'opció terapèutica de primera línia.⁴

Lisdexamfetamina és un nou fàrmac estimulant indicat per al TDAH en nens en els quals no s'obté una adequada resposta a metilfenidat. Disposa d'un assaig comparatiu amb atomoxetina per avaluar l'eficàcia i la seguretat, encara que aquest presenta limitacions en relació amb els criteris de selecció dels pacients inclosos i la variable primària analitzada, per la qual cosa la rellevància clínica dels seus resultats és qüestionable. Així mateix, la seva durada de 9 setmanes es considera insuficient per a una patologia crònica, amb la qual cosa les recomanacions es basarien només en l'extrapolació de dades obtingudes en un període massa curt. Quant al perfil de seguretat, lisdexamfetamina va mostrar una incidència similar d'efectes adversos que atomoxetina. El seu perfil de seguretat és el propi dels fàrmacs estimulants, i es recomana tenir especial precaució amb l'estat cardiovascular, el creixement i la gana.

La informació disponible davant d'altres alternatives en segona línia no reuneix un nivell de qualitat suficient que permeti qualificar el seu grau d'aportació terapèutica.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁵

Lisdexamfetamina (LDX) està indicat com a part d'un programa de tractament integral per al trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH) en nens a partir de 6 anys, quan la resposta al tractament previ amb metilfenidat es consideri clínicament inadequada.

Mecanisme d'acció⁵

LDX és un profàrmac que després de la seva administració oral s'absorbeix ràpidament des del tracte gastrointestinal i s'hidrolitza principalment per part dels eritròcits donant lloc a dexamfetamina, que és la responsable de l'activitat del fàrmac.

Les amfetamines són amines estimulants del sistema nerviós central. El seu mecanisme d'acció en el TDAH no es coneix totalment, però es pensa que es deu a la

seva capacitat d'augmentar l'alliberament de noradrenalina i dopamina en l'espai extraneuronal. El profàrmac, la lisdexamfetamina, no s'uneix als llocs responsables de la recaptació de noradrenalina i dopamina *in vitro*.

Dades farmacocinètiques⁵

LDX s'absorbeix ràpidament al tracte gastrointestinal de nens (6 a 12 anys) i adults amb TDAH, després de la seva administració oral. L'administració concomitant d'aliments no afecta l'AUC ni la C_{màx} de dexamfetamina (metabòlit actiu), però prolonga el T_{màx} en aproximadament 1 hora.

LDX es converteix en dexamfetamina i l-lisina a causa de l'activitat hidrolítica dels eritròcits en el seu metabolisme a la sang. LDX no es metabolitza pels enzims del citocrom P450.

Aproximadament el 96% de la dosi oral de LDX s'excreta a l'orina i només el 0,3% en femta. La semivida d'eliminació plasmàtica de la lisdexametamina és de menys d'una hora (com a mitjana). La semivida de dexametamina és d'11 hores.

Posologia i forma d'administració⁵

LDX s'administra via oral, una vegada al dia al matí, amb o sense aliments. La dosi s'ha d'individualitzar segons les necessitats terapèutiques i la resposta del pacient. És necessari realitzar un ajust acurat de la dosi a l'inici del tractament. Abans de prescriure el medicament és necessari realitzar una avaluació basal de l'estat cardiovascular del pacient (pressió arterial i ritme cardíac).

Dades d'eficàcia

LDX no s'ha autoritzat de manera centralitzada a Europa. L'estat membre de referència va ser el Regne Unit.⁶ El programa de desenvolupament clínic de LDX inclou 9 assajos clínics aleatoritzats que s'han realitzat tant en nens i adolescents com en adults: en set d'aquests assajos s'ha comparat davant de placebo, en un davant de placebo amb un braç de referència actiu de metilfenidat OROS i en un davant d'atomoxetina (ATX). Es troba en marxa un estudi comparatiu *head to head* per avaluar l'eficàcia i la seguretat de LDX davant de MPH OROS en adolescents amb TDAH.

L'únic assaig clínic, de 9 setmanes de durada, que compara de manera directa LDX amb ATX es va realitzar en 267 nens i adolescents d'entre 6 i 17 anys d'edat amb resposta inadequada al tractament amb metilfenidat. Vegeu taula 1.

Respecte a l'evidència existent davant de placebo, es disposa de tres estudis publicats que es van dur a terme en nens d'entre 6 i 12 anys, un estudi en adolescents de 13 a 17 anys i un altre estudi en nens i adolescents d'entre 6 i 17 anys. En aquest últim, encara que existeix un braç amb metilfenidat d'alliberament controlat com a control actiu, el disseny no va permetre establir una comparació formal entre ambdós fàrmacs. L'eficàcia a llarg termini de LDX en nens i adolescents

La dosi inicial és de 30 mg i es pot augmentar en increments de 20 mg a intervals d'aproximadament una setmana. La dosi màxima recomanada és de 70 mg al dia. Si els símptomes no milloren després d'un ajust apropiat de la dosi durant un període d'un mes, s'ha de suspendre el tractament. Si s'observa un empitjorament paradoxal dels símptomes o si apareixen altres efectes adversos intolerables, s'ha de reduir la dosi o suspendre el tractament.

S'ha de realitzar una avaluació continuada del creixement, estat psiquiàtric i cardiovascular del pacient cada 6 mesos. S'ha de realitzar un seguiment dels pacients davant del risc d'un possible abús, mal ús o ús il·lícit de LDX.

amb TDAH es presenta en un estudi d'extensió fase III. Vegeu taula 1.

Els pacients inclosos en els estudis havien de ser diagnosticats de TDAH d'acord amb el criteri DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-American Psychiatric Association Criteria*; 4a edició) i tenir una puntuació mínima de 28 en l'escala ADHD-RS-IV (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale IV*), el que reflecteix almenys un nivell moderat dels símptomes. Aquesta escala mesura els símptomes fonamentals del TDAH i inclou 18 ítems (un per a cada un dels símptomes del criteri de diagnòstic del DSM-IV). Cada ítem pot tenir una puntuació de 0 a 3.

Les guies de recerca clínic de fàrmacs per al tractament del TDAH de l'Agència Europea del Medicament⁷ recomanen estipular dues variables principals d'eficàcia en els estudis clínics que reflecteixin tant els efectes sobre els símptomes com sobre les funcions executives (rendiment escolar, funcionament social). D'aquesta manera, en els estudis a curt termini, la variable principal d'eficàcia utilitzada hauria de mesurar canvis en els símptomes (p. ex. a través de l'escala ADHD-RS-IV) recolzada per mesures en la millora de la funcionalitat (p. ex. a través de les escales CGI-I i CGI-S: *Clinical Global Impression Improvement/Severity*).

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos.

Estudis	Disseny	Durada	Pacients aleatoritzats (N)	Grup intervenció	Grup control
Estudis lisdexamfetamina vs. atomoxetina					
SPD489-317⁸	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble.	9 setmanes	267 nens i adolescents entre 6 i 17 anys amb TDAH	LDX 30, 50 o 70 mg	ATX*
Estudis lisdexamfetamina vs. placebo					
SPD489-325⁹	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble.	7 setmanes	336 nens i adolescents entre 6 i 17 anys amb diagnòstic de TDAH	LDX 30, 50 o 70 mg	PBO MPH alliberament controlat 18, 36 o 54 mg
SPD489-326¹⁰	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble, de retirada, aleatoritzat.	26 setmanes	276 nens i adolescents entre 6 i 17 anys amb diagnòstic de TDAH	LDX 30, 50 o 70 mg	PBO
SPD489-403¹¹	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble.	10 setmanes	191 adults entre 18 i 55 anys amb diagnòstic de TDAH	LDX 30, 50 o 70 mg	PBO
SPD489-201¹²	ACA, fase II, grups creuats, cegament doble, exploratori.	4 setmanes	50 nens amb diagnòstic de TDAH	LDX 30, 50 o 70 mg	PBO Sals d'amfetamina
SPD489-301¹³	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble (cerca de dosi).	4 setmanes	290 nens amb diagnòstic de TDAH	LDX 30, 50 o 70 mg	PBO
SPD489-305¹⁴	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble (cerca de dosi).	4 setmanes	314 adolescents amb diagnòstic de TDAH	LDX 30, 50 o 70 mg	PBO
Estudis de suport					
SPD489-311¹⁵	ACA, fase III, grups creuats, cegament doble.	4 setmanes	129 nens amb diagnòstic de TDAH	LDX 30, 50 o 70 mg	PBO
SPD489-316¹⁶	ACA, fase III, grups creuats, cegament doble.	2 setmanes	127 adults entre 18 i 55 anys amb diagnòstic de TDAH	LDX 30, 50 o 70 mg	PBO

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ATX: atomoxetina; LDX: lisdexamfetamina; MPH: metilfenidat; PBO: placebo; TDAH: trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat.* dosi atomoxetina: pacients < 70 kg: 0,5-1,2 mg/kg/dia; pacients > 70 kg: 40 mg, 80 mg o 100 mg/dia.

Eficàcia de lisdexamfetamina en nens i adolescents

Lisdexamfetamina vs. atomoxetina

En l'únic estudi controlat amb comparador actiu (SPD489-317),⁸ es va avaluar l'eficàcia de LDX comparada amb ATX en nens i adolescents d'entre 6 i 17 anys d'edat amb TDAH (≥ 28 punts en l'escala ADHD-RS-IV), i que havien presentat una resposta inadequada al tractament previ amb metilfenidat. La resposta inadequada va incloure, encara que no es va limitar, la presència d'alguns símptomes residuals, una inadequada durada de l'acció i/o variabilitat del control dels símptomes i/o la consideració per part de l'investigador de presentar un benefici potencial a altres alternatives terapèutiques diferents de metilfenidat.

La variable principal de l'estudi va ser el temps (dies) fins a la primera resposta clínica, definida com una

puntuació després de l'inici del tractament d'1 (millora «molt significativa») o de 2 (millora «significativa») en l'escala CGI-I (*Clinical Global Impression-Improvement*). L'escala CGI-I definia el canvi en els pacients amb una puntuació des d'1 (bastant millora) fins a 7 (bastant empitjorament). Entre les variables secundàries es trobaven el percentatge de responedors en cada visita de l'estudi en l'escala CGI-I i el canvi en la puntuació de l'escala ADHD-RS-IV i CGI-S (*Clinical Global Impression-Severity*).

Després d'un període de rentat de 7 dies, els pacients van començar una fase d'optimització de dosi de 4 setmanes, amb l'objectiu d'assolir una resposta acceptable ($\geq 30\%$ de reducció en la puntuació de l'escala ADHD-RS-IV des de l'inici i una puntuació d'1 o 2 amb efectes adversos tolerables de l'escala CGI-I). Després d'aquesta primera fase, es va dur a terme una fase de manteniment de 5 setmanes de durada. Durant aquest

període, la dosi òptima mitjana d'ATX i LDX va ser 53 i 40 mg/dia respectivament.

El temps mitjà fins a la primera resposta va ser més curt a favor de LDX davant d'ATX (diferències estadísticament significatives: 12 dies; IC95%: 8 a 16 vs. 21 dies;

IC95%: 15 a 23; $p = 0,001$). Després de 9 setmanes de tractament, el 82% dels pacients en tractament amb LDX (IC95% 75 a 89) havien respost en comparació amb el 64% dels pacients en tractament amb ATX (IC95% 55 a 72; $p = 0,001$). Vegeu taula 2.

Taula 2. Resultats de la variable d'eficàcia en l'estudi SPD489-317.⁸

	LDX (n=128)	ATX (n=134)
Valor basal mitjà CGI-S (punts)	5	5
Valor basal mitjà ADHD-RS-IV (punts)	42,6	41,9
Temps fins a resposta clínica (dies)	12 (8 - 16); $p = 0,001$	21 (15 - 23); $p = 0,001$
Taxa de resposta (%) (Pacients amb puntuació 1 o 2 CGI-I [%] en la setmana 9)	81,7% (IC95% 75 a 88,5); $p = 0,001$	63,6% (IC95% 55,4 a 71,8); $p = 0,001$

ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV; **ATX:** atomoxetina; **CGI-I:** Clinical Global Impression-improvement; **CGI-S:** Clinical Global Impression-severity Scale; **LDX:** lisdexamfetamina.

Adicionalment es van observar reduccions en la puntuació de l'escala ADHD-RS-IV en ambdós grups de tractament (-26,3 i -19,4 punts en el grup tractat amb LDX i ATX respectivament).

Malgrat la significació estadística dels resultats, la rellevància clínica dels mateixos és qüestionable atesa, entre altres aspectes, la curta durada de l'estudi (temps reduït per poder avaluar el benefici afegit de lisdexamfetamina en el tractament del TDAH) considerant que la patologia és crònica i que pot requerir un tractament a llarg termini en moltes ocasions. A més, l'evidència mostra que la resposta a atomoxetina, en ocasions, tarda un determinat temps a aparèixer, fet que suggereix un efecte més gran en les setmanes 10-12 de tractament, i per tant les diferències observades en les 9 setmanes podrien veure's reduïdes en un estudi més llarg.

Lisdexamfetamina vs. placebo

Entre els estudis on LDX es va comparar amb placebo, es troba un assaig de 7 setmanes de durada (SPD489-

325),⁹ en el qual es va incloure un braç control amb metilfenidat d'alliberament prolongat. El disseny de l'estudi no va permetre que s'establissin comparacions formals entre ambdós tractaments actius.

Aquest estudi es va dur a terme en nens i adolescents (6-17 anys) amb diagnòstic de TDAH, en diferents països europeus. La puntuació basal de l'escala ADHD-RS-IV va ser ≥ 28 . La variable principal mesurada va ser la reducció en la puntuació d'aquesta escala (que comprèn de 0 a 54 punts en funció de la gravetat dels símptomes), respecte a la situació basal.

Tant LDX com metilfenidat d'alliberament prolongat van aconseguir millores estadísticament significatives respecte a placebo en relació amb la variable principal d'eficàcia: -18,6 (IC95%: -21,5 a -15,7; $p < 0,001$) per a LDX i -13 (IC95%: -15,9 a -10,2; $p < 0,001$) per a metilfenidat, respectivament. La mida de l'efecte basat en el canvi de l'escala total ADHD-RS-IV (fàrmac actiu-placebo) va ser d'1,8 per a LDX i 1,26 per a metilfenidat.

Taula 3. Resultats de la variable d'eficàcia en l'estudi SPD489-325⁹ (ITTm).

	LDX (n = 104)	PBO (n = 106)	MPH alliberament prolongat (n = 107)
Valor basal mitjà ADHD-RS-IV (punts)	41	41,2	40,4
Canvi en la puntuació ADHD-RS-IV al final del tractament (SE)	-24,3 ($\pm 1,2$)	-5,7 ($\pm 1,1$)	-18,7 ($\pm 1,1$)
Diferència mitjana respecte a placebo (IC95%)*	-18,6 (-21,5 a -15,7)	-	-13 (-15,9 a -10,2)
Pacients amb puntuació 1 o 2 CGI-I (%)	78%	14%	61%

ADHD-RS-IV: ADHD Ràting Scale IV; **CGI-I:** Clinical Global Impression-Improvement Scale; **LDX:** lisdexamfetamina; **MPH:** metilfenidat; **SE:** error estàndard.

* $p < 0,001$.

Adicionalment, es disposa d'un estudi de retirada aleatoritzat fase III (SPD489-326)¹⁰ que va avaluar l'eficàcia a llarg termini de LDX en nens i adolescents amb TDAH. Part dels pacients inclosos en aquest estudi procedien de l'estudi anterior (SPD489-325), comentat prèviament. L'assaig va consistir en dues fases diferenciades: en la primera es va avaluar l'eficàcia i seguretat de LDX en un període de tractament obert d'almenys 26 setmanes de durada i la segona va consistir en un període de retirada aleatoritzat on es va establir la necessitat de continuar el tractament amb LDX amb l'objectiu de mantenir la seva eficàcia.

Dades de seguretat

Reaccions adverses

Les reaccions adverses (RA) més freqüents associades al tractament amb LDX inclouen disminució de la gana, insomni, boca seca, cefalea, disminució del pes, dolor en la part superior abdominal i RA cardiovasculars.⁵

En l'estudi en el qual LDX es va comparar amb ATX, la incidència de RA va ser similar: 72% i 71%, respectivament. Només un petit percentatge d'aquestes RA es van considerar greus (5,5% i 3% respectivament). La incidència d'abandonaments a causa de RA va ser similar també en ambdós grups de tractament: 6,3% i 7,5%, respectivament.

La incidència de RA en l'estudi en què LDX es va comparar amb placebo i metilfenidat d'alliberament prolongat (braç control) va ser de 72,1%, 57,3% i 64,9% per a cada un dels grups respectivament. Menys d'un 5% dels pacients en cada grup de tractament va abandonar-lo a causa de RA: 4,5%, 3,6% i 1,8%. Les RA que van motivar l'abandonament en el grup tractat amb LDX van ser: vòmits, anorèxia, disminució de la gana, taquicàrdia, disminució del pes i insomni.

Tant LDX com metilfenidat d'alliberament prolongat es van associar amb modestos increments en el pols, la freqüència cardíaca i la pressió arterial sistòlica i diastòlica, així com amb un descens en el pes corporal des de l'inici fins al final del tractament.

Es disposa de dos estudis de seguretat a llarg termini en nens i adolescents, ambdós d'un any de durada.^{18,19} En aquests estudis, les RA més freqüents van ser aquelles associades a l'ús de fàrmacs estimulants, així com nasofaringitis i infecció del tracte respiratori superior. Els increments observats en el pols i en la freqüència cardíaca van ser lleus i no van afectar significativament els registres electrocardiogràfics. El descens del pes corporal va ser màxim als 4-5 mesos del tractament amb LDX.

La variable principal d'eficàcia mesurada va ser el percentatge de pacients que van assolir el criteri de fracàs del tractament ($\geq 50\%$ increment en la puntuació total de l'escala ADHD-RS-IV i de ≥ 2 punts en l'escala CGI-S), en comparació amb la situació basal. Respecte a placebo, el percentatge de pacients en el grup tractat amb LDX que va presentar fracàs al tractament durant la fase de retirada va ser menor (15,8% vs. 67,5%; $p < 0,001$). La diferència entre tractaments va ser de -51,7% (IC95%: -65 a -38,5; $p < 0,001$).

Contraindicacions⁵

- Hipersensibilitat a les amines simpaticomimètiques o a algun dels seus excipients.
- Ús concomitant d'inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO) o en els 14 dies posteriors al tractament amb IMAO.
- Hipertiroïdisme o tirotoxicosis.
- Estats d'agitació.
- Malaltia cardiovascular simptomàtica.
- Arteriosclerosi avançada.
- Hipertensió moderada o greu.
- Glaucoma.

Precaucions⁵

- Els estimulants, inclosa la LDX, s'han d'utilitzar amb precaució en pacients que presentin un historial d'abús o dependència de substàncies.
- La interrupció brusca després d'una administració prolongada a dosis elevades té com a conseqüència fatiga extrema i estat d'ànim deprimat.
- Les manifestacions d'intoxicació crònica amb amfetamines poden incloure dermatosis greus, insomni acusat, irritabilitat, hiperactivitat i canvis de personalitat. La manifestació més greu d'intoxicació crònica és la psicosi.
- Els estimulants no s'han d'utilitzar en nens, adolescents o adults que presenten anomalies cardíques estructurals greus, cardiomiopaties, anomalies greus del ritme cardíac o altres problemes cardíacs greus.

- Es recomana precaució en tractar pacients amb patologies subjacents que puguin veure's afectades per augments del ritme cardíac i de la pressió arterial.
- S'han notificat casos de miocardiopatia amb l'ús crònic de LDX.
- Els pacients a qui s'estigui considerant administrar un tractament amb medicaments estimulants se'ls ha de realitzar una història clínica detallada (la qual cosa inclou l'avaluació de l'historial familiar de mort sobtada o arítmia ventricular) i una exploració física per avaluar la presència de malaltia cardíaca, a més d'avaluacions cardíques ulteriors si les troballes suggereixen tal patologia (per exemple, electrocardiograma o ecocardiograma). Els pacients que desenvolupin símptomes tals com dolor toràcic d'esforç, síncope sense explicació o altres símptomes que suggereixin malaltia cardíaca durant el tractament amb estimulants s'han de sotmetre a una avaluació cardíaca immediata.
- En pacients amb trastorns psicòtics preexistents, l'administració d'estimulants pot exacerbar els símptomes de trastorns del comportament i de pensament.
- S'ha de tenir especial cura quan s'utilitzen estimulants per tractar el TDAH en pacients que pateixin trastorn bipolar comòrbid davant de la possibilitat d'induir episodis mixtos/maníacs en aquests pacients.
- Els estimulants a dosis habituals poden provocar símptomes psicòtics o maníacs derivats del tractament. Si aquests apareixen es pot considerar la interrupció del tractament.
- Els pacients que comencin tractament per al TDAH han de ser vigilats per si aparegués, o s'agreugés, comportament agressiu o hostilitat.
- S'ha de realitzar una avaluació clínica de tics i síndrome de Tourette als nens i les seves famílies, abans de començar tractament amb fàrmacs estimulants.
- Durant el tractament amb estimulants s'ha de realitzar un seguiment del creixement i en els pacients que no creixin o no guanyin pes com s'espera pot ser necessari que s'interrompi el tractament. L'alçada, el pes i la pèrdua de l'apetit s'han de registrar almenys cada 6 mesos.
- Si es presenten crisis convulsives de nova aparició o un empitjorament d'aquest problema, s'ha d'interrompre el tractament amb LDX.
- LDX s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients en tractament amb altres simpaticomimètics.

Interaccions amb aliments i medicaments⁵

- Les amfetamines inhibeixen de forma lleu el CYP2D6 i un o més dels seus metabòlits, el CYP1A2, 2D6 i 3A4. Encara que la rellevància clínica d'aquesta interacció pot ser mínima, s'ha de considerar quan s'administrin medicaments metabolitzats per aquestes vies.
- L'àcid ascòrbic i altres agents i condicions (diets riques en fruites i verdures, infeccions en les vies urinàries i vòmits) acidifiquen l'orina, augmenten l'excreció urinària i disminueixen la vida mitja de l'amfetamina. El bicarbonat de sodi i altres agents i condicions (diürètics tiazídics, diets riques en proteïna animal, diabetis, acidosi respiratòria) alcalinitzen l'orina i redueixen l'excreció urinària i prolonguen la semivida d'eliminació de l'amfetamina.
- L'amfetamina no s'ha d'administrar durant el tractament o com a mínim en els 14 dies posteriors a l'administració d'inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO) ja que pot augmentar l'alliberament de norepinefrina i altres monoamines. Això pot generar cefalees i altres signes de crisi hipertensiva així com efectes neurològics tòxics i hiperpirèxia maligna.
- Les amfetamines poden reduir l'eficàcia de la guanetidina o altres medicaments antihipertensius.
- Les amfetamines potencien l'efecte analgèsic dels analgèsics narcòtics.
- Haloperidol bloca els receptors de dopamina. Clorpromazina bloca els receptors de dopamina i de norepinefrina. A causa d'això, ambdós inhibeixen els efectes estimulants centrals de les amfetamines.
- Carbonat de liti: els efectes anorexígens i estimulants de les amfetamines poden veure's inhibits pel carbonat de liti.

Pla de gestió de riscos⁶

Tots els nous medicaments en el moment de la seva comercialització disposen de menys informació sobre la seva eficàcia i seguretat en condicions de pràctica clínica habitual que altres alternatives. La seva experiència d'ús a llarg termini és limitada i requereixen un seguiment rigorós fins a aconseguir acumular una experiència major. Per aquesta raó, per a tots els nous fàrmacs autoritzats, l'EMA sol·licita establir un pla de riscos.

En el cas de LDX el pla inclou la següent llista de riscos, així com les activitats de seguiment que s'han de dur a terme: taquicàrdia, cardiomiopatia, increment de la pressió arterial, anorèxia, retard en el desenvolupament i creixement, al·lucinacions, psicosi i mania, conducta agressiva, depressió, tics, potencial d'abús, reac-

cions dermatològiques greus, mort sobtada, síndrome de retirada, migranya, carcinogenicitat, toxicitat cardiorespiratòria neonatal, ús en indicació no autoritzada, alteracions cerebrovasculars, síndrome de Raynaud i seguretat a llarg termini, seguretat en dones embarassades i en pacients d'edat avançada.

Utilització en grups especials⁵

Pacients d'edat avançada: l'aclariment de dexamfetamina es redueix en pacients d'edat avançada, de manera que pot ser necessari un ajust de la dosi.

Pacients pediàtrics: no s'ha d'utilitzar en nens menors de 6 anys. No s'ha establert la seguretat i eficàcia en aquest grup d'edat.

Insuficiència renal: no s'han realitzat estudis en pacients amb insuficiència renal. Pot ser necessària la reducció de la dosi en aquests pacients.

Insuficiència hepàtica: no s'han realitzat estudis en pacients amb insuficiència hepàtica.

Embaràs: lisdexamfetamina només s'ha d'utilitzar durant l'embaràs si el benefici justifica el risc potencial per al fetus.

Lactància: les amfetamines s'excreten en la llet materna. Lisdexamfetamina no s'ha d'utilitzar durant el període de lactància.

Costos

Cost incremental

A la taula 4 es presenten els costos actuals del tractament anual amb LDX, tenint en compte les dosis diàries

definides, comparat amb el cost del tractament amb el comparador en la indicació.

Taula 4. Comparativa de cost del tractament avaluat comparat amb altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€), abril 2015.

	Lisdexamfetamina	Atomoxetina
Presentació	Elvanse® 30, 50 i 70 mg; 30 càpsules dures	Strattera® 5, 10, 18, 25, 40 mg; 28 càpsules dures Strattera® 60 mg, 28 càpsules dures; Strattera® 80 i 100 mg 28 càpsules dures
Preu envàs (PVP)*	116,61	103,23 109,31 121,45
Preu unitari	3,88	3,68 3,90 4,33
Posologia	30 mg/dia 50 mg/dia 70 mg/dia	0,5 - 1,8 mg/kg/dia
DDD	30 mg	80 mg
Cost dia	3,88 €	4,33 €
Cost tractament anual	1418,75 €	1583,18 €
Cost incremental anual davant dels comparadors de referència[‡]	---	-164,44 €

* PVP IVA, consultat en el Catàleg de Productes Farmacèutics del CatSalut, abril 2015.

‡ Signe (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al del comparador; signe (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al del comparat.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

S'han identificat 4 informes d'avaluació realitzats per altres agències avaluadores. A la taula 5 es recullen les

recomanacions realitzades per aquestes agències sobre la utilització de lisdexamfetamina.

Taula 5. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre lisdexamfetamina en la indicació avaluada.

Institució	Àmbit	Recomanació
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	El 2009 el Comitè Expert (Canadian Expert Drug Advisory Committee-CEDAC) no va considerar apropiat l'ús de LDX, ja que l'evidència existent sobre els possibles avantatges terapèutics de LDX comparada amb les alternatives més econòmiques és insuficient. ²⁰
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	L'ús de LDX s'accepta com a part d'un programa de tractament per al TDAH en nens de 6 anys i més grans quan la resposta al tractament amb metilfenidat és clínicament inadequada. Es van considerar els resultats d'un estudi davant d'un agent no estimulants (ATX), en el qual una proporció més gran de pacients tractats amb LDX van assolir millores en la simptomatologia i funcionalitat en comparació amb els pacients que van rebre l'altre agent. ²¹
German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)	Alemanya	En la seva avaluació de LDX comparada amb ATX estableix que la companyia no va presentar cap estudi apropiat per dur a terme aquesta comparació, per la qual cosa no existeix evidència sobre el benefici afegit de LDX en comparació amb ATX en la indicació establerta. ²²

ATX: atomoxetina; **LDX:** lisdexamfetamina; **TDAH:** trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat.

Adicionalment s'ha identificat un informe breu emès pel NICE²³ (National Institute for Health and Care Excellence) on s'estableix que existeix evidència limitada (un únic assaig clínic) que suggereix beneficis clínicament significatius de lisdexamfetamina comparada amb placebo en relació amb els símptomes del TDAH.

El perfil d'efectes adversos és similar al d'altres agents estimulants, encara que l'avantatge teòric relacionat amb l'adherència i reducció de l'abús potencial requereix confirmació en estudis a llarg termini i la seva avaluació en el context de la pràctica clínica.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre lisdexamfetamina i el seu comparador: atomoxetina.

1. Eficàcia comparada

Lisdexamfetamina s'ha comparat amb atomoxetina en un únic estudi realitzat en nens i adolescents amb TDAH que van presentar una resposta inadequada al tractament amb metilfenidat. La resta de l'evidència disponible és comparada amb placebo i són estudis de curta durada en els quals la fase de manteniment del tractament és inferior a 6 setmanes.

En aquest estudi, de només 9 setmanes de durada i en el qual es van incloure 276 pacients, el tractament amb lisdexamfetamina es va associar a un temps menor (9 dies) per assolir una resposta clínica en comparació amb atomoxetina, així com a una proporció més gran de pacients que van respondre al tractament. El disseny de l'estudi presenta limitacions en relació als criteris de selecció dels pacients inclosos, la variable primària analitzada i la durada de l'estudi (9 setmanes), que es considera insufi-

cient per valorar el benefici afegit de lisdexamfetamina comparada amb atomoxetina a llarg termini.

El nombre de pacients inclosos en l'estudi és limitat i els criteris d'inclusió no han caracteritzat adequadament el que es considera un pacient no responent a metilfenidat. D'altra banda, i tenint en compte les indicacions d'ambdós fàrmacs, l'estudi els ha considerat i avaluat independentment del programa de tractament integral del qual han de formar part.

A més, la variable principal d'eficàcia seleccionada, temps fins a la primera resposta clínica, no és cap de les recomanades en les guies de recerca clínica de fàrmacs per al tractament del TDAH de l'Agència Europea del Medicament. Els resultats d'aquesta variable podrien haver estat influenciats pel disseny del mateix estudi, així com per la seva durada, i la taxa de responents en el cas d'ATX podria haver estat menor de l'esperada ja que es va administrar una vegada al dia (i potser hi havia pacients que van requerir dues vegades al dia i l'estudi no ho permetia).

Conclusió: no conclouent.

2. Seguretat comparada

El perfil de seguretat de lisdexamfetamina és el propi dels fàrmacs estimulants. Les reaccions adverses més comunes associades al seu ús són la disminució de la gana i del pes, insomni, boca seca, cefalea, dolor en la part superior de l'abdomen i RA cardiovasculars. L'atomoxetina presenta entre els seus efectes adversos més freqüents el dolor abdominal i la disminució de la gana. La incidència d'efectes adversos en l'estudi comparatiu entre ambdós va ser similar, així com el percentatge d'abandonaments com a conseqüència dels esmentats efectes adversos (6,3% i 7,5% per a lisdexamfetamina i atomoxetina, respectivament).

Conclusió: similar.

3. Pauta comparada

Lisdexamfetamina s'administra una vegada al dia via oral, al matí. Si el pacient presenta dificultat a l'hora d'empassar les càpsules, es poden obrir i dissoldre el contingut en un vas d'aigua, a diferència d'atomoxetina i metilfenidat OROS.

Conclusió: similar.

4. Cost comparat

El cost calculat segons la dosi diària definida de lisdexamfetamina és inferior al d'atomoxetina, encara que aquesta diferència pot variar en funció de la dosi d'atomoxetina (ja que aquesta depèn del pes).

Conclusió: inferior.

Conclusió i dictamen

QUALIFICACIÓ

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.

D

Alternativa terapèutica amb informació comparativa no concloent.

La informació disponible davant d'altres alternatives en segona línia no reuneix un nivell de qualitat suficient que permeti qualificar el seu grau d'aportació terapèutica.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME LISDEXAMFETAMINA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (mida de l'efecte i valors p / intervalls de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Dittmann RW et al. CNS Drugs. 2013 Dec;27(12):1081-92. (número de registre en ClinicalTrials.gov: NCT01106430)</p> <p>Ref. 8</p> <p>Finançat per Shire</p>	<p>Assaig clínic <i>head-to-head</i>, fase IIIb, aleatoritzat, cegament doble, amb control actiu, multicèntric, internacional.</p> <p>Durada: 9 setmanes</p>	<p>Criteris d'inclusió Pacients de 6 a 17 anys d'edat, amb TDAH almenys simptomàticament moderat i amb resposta inadequada prèvia amb metilfenidat.</p> <p>Funcionament intel·lectual apropiat amb l'edat; capacitat d'empassar-se càpsules; mesures de pressió sanguínia dins del percentil 95 per a edat, sexe i alçada. A les pacients en edat fèrtil se'ls va requerir que donessin negatiu en un test d'embaràs en orina a l'inici de l'estudi i a complir amb els requeriments contraceptius del protocol.</p> <p>Criteris d'exclusió Diagnòstic psiquiàtric comòrbid amb símptomes significatius; trastorn de conducta (excloent trastorn d'oposició desafiant); risc de suïcidi, amb un intent previ o ideació suïcida activa; embaràs o lactància; pes < 22,7 kg; IMC (kg/m²) > percentil 97 per a edat i sexe; test d'orina positiu per a drogues (excepte per a la medicació del TDAH); resultats d'ECG clínicament significatius o anormalitats en anàlítica de laboratori; genotip conegut de mal metabolitzador CYP2D6; sospita d'abús de substàncies o dependència (excloent nicotina) en els 6 mesos previs; història de convulsions;</p>	<p>LDX: (n = 133). 30, 50 o 70 mg/dia</p> <p>ATX: (n = 134). Pacients < 70 kg: 0,5 mg/kg (objectiu final 1,2 mg/kg) amb dosi diària total màxima permesa ≤ 1,4 mg/kg. Pacients ≥ 70 kg: 40 mg, augmentant a 80 o 100 mg quan era necessari.</p> <p>Primer hi va haver una fase d'optimització de dosi fins a aconseguir-ne una de resposta «acceptable» (reducció d'almenys 30% en la puntuació total ADHD-RS-IV i una millora en la puntuació CGI-I d'1 o 2 amb efectes adversos tolerables). Els ajusts de dosi no es van permetre després de la visita 3, i els pacients que no toleraven el fàrmac van ser retirats de l'estudi.</p>	<p>EFICÀCIA</p> <p>Variable principal Temps (dies) fins a la 1a resposta clínica (puntuació CGI-I = 1 o 2).</p> <p>Variables secundàries d'interès % de responedors en la setmana 9.</p> <p>% de pacients amb una disminució d'almenys 1 categoria en la puntuació CGI en la setmana 9.</p> <p>Canvi (DE) en la puntuació ADHD-RS-IV en la setmana 9.</p> <p>SEGURETAT</p> <p>Reaccions adverses.</p> <p>Reaccions adverses que van provocar abandonament.</p> <p>Canvi de pes (DE).</p>	<p>Temps (dies) fins a la 1a resposta clínica (puntuació CGI-I = 1 o 2)</p> <p>LDX: 12,0 (IC95% 8,0 a 16,0) ATX: 21,0 (IC95% 15,0 a 23,0) p = 0,001</p> <p>% de responedors en la setmana 9</p> <p>LDX: 81,7% (IC95% 75,0 a 88,5) ATX: 63,6 (IC95% 55,4 a 71,8) p = 0,001</p> <p>% de pacients amb una disminució d'almenys 1 categoria en la puntuació CGI en la setmana 9</p> <p>LDX: 92,3% (IC95% 87,5 a 97,1) ATX: 79,7 (IC95% 72,6 a 86,8) p = 0,01</p> <p>Canvi (DE) en la puntuació ADHD-RS-IV en la setmana 9</p> <p>LDX: -26,3 (11,94) ATX: -19,4 (12,82) Diferència entre tractaments (IC95%): -6,5 (-9,3 a -3,6)</p>	<p>La curta durada de l'estudi i la dosificació diària de l'ATX poden haver causat que aquest medicament no hagi pogut demostrar el seu màxim benefici potencial. D'altra banda, està generalment reconegut que els psicoestimulants (LDX) produeixen un efecte immediat, mentre que s'estima que l'ATX aconsegueix el seu màxim efecte a les 4-6 setmanes (fins i tot fins a les 12 segons un estudi).</p>	<p>Total 5 punts</p> <p>Aleatorització: 1 Cegament doble: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Emmascament apropiat: 1</p>

ADHD-RS-IV: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale IV; **ATX:** atomoxetina; **CGI-I:** Clinical Global Impression Improvement; **IMC:** índex de massa corporal; **LDX:** lisdexamfetamina; **TDAH:** trastorn per déficit d'atenció amb hiperactivitat.

* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex I. Taules d'evidència (Continuació)

INFORME LISDEXAMFETAMINA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (mida de l'efecte i valors p / intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
		tics o trastorn de Tourette; malaltia hepàtica prèvia o evidència de laboratori de malaltia hepàtica; anormalitat cardíaca estructural coneguda o qualsevol altra malaltia que pugui augmentar la vulnerabilitat als efectes simpaticomimètics de fàrmacs psicoestimulants.			Reaccions adverses LDX: 71,9% ATX: 70,9% Reaccions adverses que van provocar abandonament LDX: 6,3% ATX: 7,5% Canvi de pes (DE) LDX: -1,30 kg (1,806) ATX: -0,15 (1,434)		

ADHD-RS-IV: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale IV; **ATX:** atomoxetina; **CGI-I:** Clinical Global Impression Improvement; **IMC:** índex de massa corporal; **LDX:** lisdexamfetamina; **TAH:** trastorn per déficit d'atenció amb hiperactivitat.

* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex II. Taules de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		LISDEXAMFETAMINA	ATOMOXETINA
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA	71,9%	70,9%
	EA greus	5,5%	3%
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	6,3%	7,5%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens (Sí / No)	No s'ha d'utilitzar en nens menors de 6 anys.	No s'ha d'utilitzar en nens menors de 6 anys.
	Ancians (Sí / No)	NA	NA
	Embaràs (Sí / No) Lactància (Sí / No)	No hi ha estudis adequats i ben controlats de LDX en dones embarassades, per la qual cosa només s'ha d'utilitzar durant l'embaràs si el benefici justifica el risc potencial per al fetus. No s'ha d'utilitzar durant la lactància.	Les dades clíniques d'exposició en l'embaràs són limitades, per la qual cosa només s'ha d'utilitzar durant l'embaràs si el benefici justifica el risc potencial per al fetus. No s'ha d'utilitzar durant la lactància.
	Comorbiditat: Insuficiència hepàtica (IH) Insuficiència renal (IR) Altres	IH: No s'han realitzat assajos en pacients amb insuficiència hepàtica. IR: En pacients amb insuficiència renal greu (FG 15 a < 30ml/min/1,73 m ² o ClCr < 30 ml/min), la dosi màxima no ha de superar els 50 mg/dia. En pacients que reben diàlisi s'ha de considerar reduir encara més la dosi.	IH: En pacients amb insuficiència hepàtica moderada (Child-Pugh Classe B), tant la dosi inicial com la dosi recomanada s'han de reduir fins al 50% de la dosi habitual. En pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh Classe C), les dosis inicial i recomanada s'han de reduir fins al 25% de la dosi habitual. IR: No és necessari ajust de dosi.
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	<ul style="list-style-type: none"> – LDX no s'ha d'administrar durant el tractament amb inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO), ni com a mínim en els 14 dies posteriors. – LDX pot reduir l'eficàcia de la guanetidina o altres medicaments antihipertensius. – LDX potencia l'efecte analgèsic dels analgèsics narcòtics. – La clorpromazina i l'haloperidol inhibeixen els efectes estimulants centrals de LDX. – El liti pot inhibir els efectes estimulants centrals de LDX. – Encara que només s'ha demostrat en laboratori, LDX pot provocar un augment significatiu dels nivells de corticosteroides en plasma. 	<ul style="list-style-type: none"> – ATX no s'ha d'administrar juntament amb inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO). – Inhibidors CYP2D6 (ISRS [per exemple fluoxetina, paroxetina], quinidina, terbinafina). Pot ser necessari un escalat de dosi més lent i una dosi final menor d'atomoxetina. – Inhibidors potents dels enzims del citocrom P450 diferents al CYP2D6 en pacients que són metabolitzadors lents del CYP2D6: es desconeix el risc de l'augment clínicament rellevant a l'exposició d'ATX. – Salbutamol (o un altre agonista beta2) a dosis altes mitjançant un nebulitzador o per via sistèmica (oral o intravenosa): ATX pot potenciar l'acció del salbutamol sobre el sistema cardiovascular. – Risc de prolongació de l'interval QT quan ATX s'administra amb altres medicaments que prolonguen l'interval QT (neurolèptics, antiàrtrics de classe IA i III, moxifloxacina, eritromicina, metadona, mefloquina, antidepressius tricíclics, liti o cisaprida), medicaments que provoquen desequilibri electrolític (com diürètics tiazídics) i medicaments que inhibeixen el CYP2D6.

ATX: atomoxetina; LDX: lisdexamfetamina.

Annex II. Taules de seguretat (Continuació)

		VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA	
		LISDEXAMFETAMINA	ATOMOXETINA
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut		<ul style="list-style-type: none"> - Risc potencial de convulsions amb ATX en pacients tractats amb medicaments que disminueixen el llindar de convulsions (com antidepressius tricíclics o ISRS, neurolèptics, fenotiazines o butirofenona, mefloquina, cloroquina, bupropió o tramadol). A més, s'ha de tenir precaució quan es deixi de prendre un tractament concomitant amb benzodiazepines, a causa de les possibles convulsions per retirada. - Medicaments antihipertensius: ATX pot disminuir l'efectivitat d'aquests medicaments. - Vasotensors o medicaments que augmenten la pressió arterial: a causa del seu possible efecte sobre l'increment de la pressió arterial, ATX, s'ha d'utilitzar amb precaució. - Medicaments que actuen sobre la noradrenalina: pot donar-se un efecte sinèrgic o additiu amb ATX.
EFFECTE DE CLASSE	Sí / No	No	No
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		No descrits	No descrits
PLA DE RISC		No	No
SEGURETAT A LLARG TERMINI		No establerta. Únicament es disposa d'assajos clínics de curta durada.	El perfil de seguretat a llarg termini, observat en estudis de 3 a 4 anys de durada amb ATX, no varia respecte a la seguretat a curt termini.

ATX: atomoxetina; **LDX:** lisdexamfetamina.

Bibliografia

1. Guia de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia de Información, Evaluación i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS N° 2007/18.
2. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Londres (Regne Unit): National Institute for Care and Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical guideline 72; març 2013 [citad octubre 2015]. Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53652/pdf/Bookshelf_NBK53652.pdf
3. Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. Scottish intercollegiate guidelines Network (SIGN); octubre 2009.
4. Protocol de tractament del TDAH. Barcelona: Àrea Integral de Salut Barcelona Nord. Consorci Sanitari de Barcelona; 2011 [citad octubre 2015]. Disponible a: http://www.gencat.cat/salut/botss/html/ca/dir2887/tractament_tdah_bcn_nord.pdf
5. Ficha técnica lisdexanfetamina. Elvanse®. Shire Pharmaceutical Contracts Limited. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [citad octubre 2015]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/77643/FT_77643.pdf
6. Elvanse 30 mg, 50 mg y 70 mg capsules, hard. Lisdexamfetamine dimesylate. Londres (Regne Unit): Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Public Assessment Report. UK/H/3326/001-03/DC; 2013 [citad octubre 2015]. Disponible a: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesresources/con261790.pdf>
7. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). EMEA/CHMP/EWP/431734/2008. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Londres (Regne Unit): European Medicines Agency (EMA); 22 juliol 2010 [citad octubre 2015]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/08/WC500095686.pdf
8. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B, 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. *CNS Drugs*. 2013;27(12):1081-92.
9. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexanfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(10):1208-18.
10. Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson CS, et al. Maintenance of Efficacy of lisdexanfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(6):647-57.
11. Adler LA, Dirks B, Deas PF, Raychaudhuri A, Dauphin MR, Lasser RA, et al. Lisdexanfetamine Dimesylate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Who Report Clinically Significant Impairment in Executive Function: Results From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(7):694-702.
12. Biederman J, Boellner SW, Childress A, López FA, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexanfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biol Psychiatry*. 2007;62(9):970-6.
13. Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL. Efficacy and tolerability of lisdexanfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clin Ther*. 2007;29(3):450-63.
14. Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, et al. Efficacy and safety of lisdexanfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(4):395-405.
15. Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Squires L; 311 Study Group. A 13-hour laboratory school study of lisdexanfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2009;3(1):17.
16. Wigal T, Brams M, Gasior M, Gao J, Squires L, Giblin J. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexanfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behav Brain Funct*. 2010 Jun 24; 6:34.
17. Bushe CJ, Savill N. Atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Systematic review of review papers 2009-2011. An update for clinicians. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2011;3:209-17.
18. Findling RL, Childress AC, Krishnan S, McGough J. Long-term effectiveness and safety of lisdexanfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr*. 2008;13(7):614-20.
19. Findling RL, Cutler AJ, Saylor K, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, et al. A Long-Term Open-Label Safety and Effectiveness Trial of Lisdexanfetamine Dimesylate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(1):11-21.
20. Lisdexanfetamine dimesylate. Indication: Attention Deficit Hyperactivity Disorder. CEDAC final recommendation. Common drug review. Canadian Agency for drugs and technologies in Health (CADTH); 2009 [citad octubre 2015]. Disponible a: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Vyvanse-December-18-2009.pdf
21. Lisdexanfetamine dimesylate, 30mg, 50mg & 70mg capsules (Elvanse®). No. (863/13). Shire Pharmaceutical Contracts Ltd. Scottish Medicines Consortium (SMC); 5 abril 2013 [citad octubre 2015]. Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advicelisdexanfetamine_dimesylate__Elvanse__FINAL_April_2013_Amended_26.04.13_for_website.pdf
22. Lisdexanfetamine dimesylate –Benefit assessment according to § 35a Social Code Book VI. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) Reports – Commission No. A13-24; agost 2013 [citad octubre 2015]. Disponible a: https://www.iqwig.de/download/A13-24_Lisdexanfetamine-dimesylate_Extract-of-dossier-assessment.pdf
23. ESNM19: Attention deficit hyperactivity disorder in children and young people: lisdexanfetamine dimesylate. Evidence summary: new medicine. Londres (Regne Unit): National Institute for Care and Health Excellence (NICE); 7 maig 2013 [citad octubre 2015]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/advic/esnm19/chapter/key-points-from-the-evidence>

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent:

Lisdexanfetamina en el tractament del trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH). Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.

© 2016, Generalitat de Catalunya Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, febrer 2016. 2016. Barcelona

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>

