

Metilfenidat, lisdexamfetamina i atomoxetina per al tractament del trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH) en adults

Servei Català de la Salut

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

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Servei Català de la Salut

20 d'octubre de 2021

Versió 1

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Albert Boada, Ana M. de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Albert Esteve, Dani Ferrández, Juana Flores, Núria Gutiérrez, M. Ángeles Hortelano, Susana Lastra, Rosa Madrideojos, Andrea Molina, Rosa Morros, Marta Pallarès, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Laia Riera, Ana Maria Ríos, Pascual Solanas, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallés.
- Experts clínics externs: Christian Fadeuilhe (Servei de Psiquiatria, Hospital Universitari Vall d'Hebron), Mentxu Natividad Hernández (Servei de Salut Mental d'Adults, Hospital Universitari Mútua Terrassa) i Laura Ros (Centre de Salut Mental d'Adults Bages, Fundació Althaia).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Roser Vives, Agnès Montoya i Caridad Pontes.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Metilfenidat, lisdexamfetamina i atomoxetina per al tractament del trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH) en adults: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.

Paraules clau: trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat en adults, adults, atomoxetina, lisdexamfetamina, metilfenidat.

Alguns drets reservats

©2021, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



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-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	6
3. Àrea descriptiva del medicament	8
4. Evidència disponible	12
5. Avaluació de l'eficàcia.....	12
6. Avaluació de la seguretat.....	24
7. Validesa interna i aplicabilitat.....	32
8. Àrea econòmica.....	34
Bibliografia	38

1. Punts clau

- Metilfenidat, lisdexamfetamina i atomoxetina són fàrmacs autoritzats per al tractament del trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH) en infants i adolescents (i atomoxetina també en adults) des de fa anys. Recentment, s'han autoritzat i finançat la lisdexamfetamina i el metilfenidat per al tractament del TDAH en adults.
- L'atomoxetina actua inhibint la recaptació de la noradrenalina a nivell del còrtex prefrontal. D'altra banda, la lisdexamfetamina i el metilfenidat són amines simpaticomimètiques amb activitat estimulants al sistema nerviós central (SNC) que bloquegen la recaptació de noradrenalina i dopamina. La lisdexamfetamina, a més, n'augmenta l'alliberació a l'espai sinàptic.
- Atomoxetina i lisdexamfetamina s'administren un cop al dia i la dosi màxima diària recomanada és de 100 mg per a l'atomoxetina i de 70 mg per a la lisdexamfetamina. Es disposa de dues presentacions diferents d'alliberació modificada de metilfenidat per al tractament del TDAH en adults, que s'administren un o dos cops al dia, i la dosi diària màxima recomanada per a les dues presentacions és de 80 mg.
- L'eficàcia de metilfenidat, lisdexamfetamina i atomoxetina en el tractament del TDAH en adults s'ha avaluat en assaigs clínics aleatoritzats (ACA) amb cegament doble (CD) respecte a placebo. Els criteris d'inclusió no exigien que el diagnòstic s'hagués fet a l'edat adulta i es permetia la inclusió de pacients que haguessin rebut tractament previ per al TDAH (en la infància/adolescència o a la mateixa edat adulta).
- En general, l'eficàcia clínica es va avaluar utilitzant diferents escales de comportament que mesuren la intensitat del TDAH en funció dels símptomes cardinals de la malaltia (hiperactivitat, impulsivitat i dificultats en l'atenció). Moltes de les escales no s'utilitzen de forma rutinària a la pràctica clínica.
- Metilfenidat s'ha estudiat en 3 ACA controlats amb placebo de 8, 24 i 52 setmanes i en un estudi que combina una fase inicial amb cegament doble (9 setmanes) i una fase de manteniment (retirada aleatoritzada), en pacients adults amb diagnòstic de TDAH amb gravetat de moderada a greu. La variable principal va ser el canvi en la puntuació de l'escala WRAADDS (2 estudis), de l'escala CAARS (1 estudi) i de l'escala ADHD-RS-IV (1 estudi). En la fase de manteniment la variable principal va ser la recaiguda.
- Lisdexamfetamina s'ha estudiat en 2 ACA controlats amb placebo i de durada curta (4 setmanes i 10 setmanes) i en un estudi de manteniment (retirada aleatoritzada), en pacients adults (18 a 55 anys) amb diagnòstic de TDAH amb gravetat de moderada a greu. La variable principal va ser el canvi en la puntuació de l'escala ADHD-RS-IV en el primer dels estudis i el canvi en la funció executiva en el segon. Aquest segon estudi va incloure pacients amb alteracions de la funció executiva. En l'estudi de manteniment la variable principal va ser la recaiguda.
- Atomoxetina s'ha estudiat en 6 ACA controlats amb placebo i de durada curta (de 10 setmanes a 6 mesos) i en un estudi de manteniment (retirada aleatoritzada), en pacients adults amb diagnòstic de TDAH amb gravetat de moderada a greu. La variable principal en la majoria d'ACA va ser el canvi en la puntuació de l'escala CAARS, mentre que en l'estudi de manteniment la variable principal va ser la recaiguda.
- Metilfenidat, lisdexamfetamina i atomoxetina van mostrar diferències estadísticament significatives respecte a placebo en les diferents variables avaluades en tots els estudis. No obstant això, no està clarament establerta la rellevància clínica de la magnitud de les

diferències observades en la puntuació de les escales entre grups.

- A partir del càlcul estandarditzat de la mida de l'efecte (*effect size*), s'estima que la magnitud de l'eficàcia quant a la remissió dels símptomes en comparació amb placebo va ser de petita a mitjana per a atomoxetina i metilfenidat i de mitjana gran per a lisdexamfetamina.
- Manquen estudis d'eficàcia comparada amb placebo a llarg termini. Les durades dels estudis són variables, i van de 4 setmanes a 52 setmanes. Per a lisdexamfetamina no es disposa d'estudis comparats amb placebo més enllà de les 10 setmanes.
- La seguretat de metilfenidat, lisdexamfetamina i atomoxetina ha estat ben caracteritzada en els ACA d'adults i infants i per la seva experiència d'ús durant anys. La pèrdua de la gana, l'insomni, la boca seca, la cefalea i les nàusees són les reaccions adverses més freqüents, sense diferències significatives entre tractaments.
- Metilfenidat, lisdexamfetamina i atomoxetina poden augmentar la pressió arterial sistòlica i la freqüència cardíaca. Abans d'iniciar el tractament s'ha de realitzar una història clínica detallada i una exploració física per avaluar la presència de malaltia cardíaca i no s'ha d'administrar a pacients amb trastorns cardiovasculars.
- No es disposa d'estudis que comparin metilfenidat, lisdexamfetamina i atomoxetina entre ells.
- Metilfenidat i atomoxetina estan finançats en el Sistema Nacional de Salut per al tractament del TDAH en adults sense restriccions. En canvi, el finançament de lisdexamfetamina està restringit per a pacients que no tinguin una resposta adequada amb metilfenidat, que no el tolerin o en els quals estigui contraindicat.
- El cost del tractament anual de metilfenidat és de 102 a 817 euros (segons la dosi utilitzada), el de lisdexamfetamina de 935 euros i el d'atomoxetina és de 380 a 950 euros (segons la dosi de manteniment utilitzada).

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

Metilfenidat, lisdexamfetamina i atomoxetina:

MEDICAMENTS PER A PACIENTS QUE HAN EXHAURIT ALTRES ALTERNATIVES
(CATEGORIA C)

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

El trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH) és un trastorn neuropsicològic i del neurodesenvolupament que es caracteritza per presentar símptomes d'hiperactivitat, impulsivitat i dificultats en l'atenció.^{1,2} S'identifica com a trastorn quan aquests símptomes o els comportaments que se'n deriven interfereixen en la vida quotidiana. És un trastorn crònic que requereix seguiment i tractament al llarg de la vida del pacient, tot i que la seva presentació i el seu impacte en l'individu pot anar canviant al llarg del temps.^{2,3} El trastorn es manifesta normalment en la infància, tot i que no sempre es diagnostica en aquell moment. Més del 50% dels individus diagnosticats en la infància i adolescència continuen tenint símptomes en la vida adulta.^{3,4} La prevalença s'estima entre un 5-9% en infants i adolescents i un 3-5% en adults.^{3,5} El diagnòstic de TDAH és més freqüent en homes que en dones. Aquesta diferència podria ser conseqüència d'un infradiagnòstic en les nenes.⁶ En canvi, en l'edat adulta, aquestes diferències ja no són tan notables.⁶

El diagnòstic del TDAH en adults pivota en l'entrevista clínica estructurada o semiestructurada, la qual permet avaluar la presència dels criteris diagnòstics bàsics, la presència de comorbiditats, i fer un diagnòstic diferencial amb trastorns de l'aprenentatge, de la conducta, ansietat i de caràcter afectiu, entre d'altres.^{1,7} A més, les escales de valoració del comportament i les proves neuropsicològiques ajuden a mesurar de forma estandarditzada els símptomes del TDAH. Les escales de valoració del comportament són les que millor prediuen la repercussió en les activitats diàries de l'individu.⁸

Actualment, els criteris diagnòstics del TDAH en adults estan ben establerts pel DSM-5. El manual defineix 18 símptomes agrupats entorn de dues categories principals: la manca d'atenció i la hiperactivitat/impulsivitat. Els criteris diagnòstics són similars en infants i adolescents i en els pacients de 17 anys o més, i es requereix que el pacient tingui un nombre determinat de símptomes relacionats amb la inatenció, la hiperactivitat i la impulsivitat. Concretament, per als infants cal la presència de 6 símptomes i per als adults només de 5.⁹ A més, és necessari que els símptomes ja hi fossin abans dels 12 anys i que aquests símptomes es manifestin en diferents entorns (acadèmic, laboral, social, familiar). El diagnòstic també requereix descartar que els símptomes siguin deguts a altres patologies psiquiàtriques, com l'esquizofrènia, la depressió, l'ansietat, els trastorns dissociatius, els trastorns de personalitat o l'ús de substàncies tòxiques.⁹ D'altra banda, fins a un 85% dels adults amb TDAH presenten trastorns comòrbids.³

El TDAH es pot presentar amb predomini d'inatenció, amb predomini d'hiperactivitat/impulsivitat o amb forma combinada. En els adults són més freqüents les formes de predomini d'inatenció.⁹ S'han descrit diferències entre sexes en les formes de presentació del TDAH i en les comorbiditats associades. El homes solen tenir més conductes antisocials, mentre que entre les dones aquests problemes conductuals són menys freqüents i, en canvi, trobarem més trastorns internalitzants, com l'ansietat i la depressió.⁶

Com que els símptomes del TDAH afecten cada persona en diferents graus, el DSM-5 requereix que els professionals que diagnostiquin el TDAH incloguin la gravetat del trastorn, que pot variar al llarg de la vida d'una persona. Segons els criteris del DSM-5 es pot classificar en TDAH "lleu" (pocs símptomes i deteriorament funcional menor en l'entorn social, escolar o laboral), "moderat" (símptomes i deteriorament funcional entre lleu i greu) o "greu" (molts símptomes, o diversos símptomes que són particularment greus, o que resulten en un deteriorament funcional important

en l'entorn social, escolar o laboral).

Els adults amb TDAH tenen nivells educatius més baixos, menys ingressos, un nivell socioeconòmic més baix i tendeixen a tenir més comportaments de risc.² El fet que aquestes persones tinguin pitjors assoliments acadèmics i professionals, a més dels problemes socials, fa que la seva qualitat de vida estigui molt afectada.²

L'etiologia del TDAH és desconeguda, tot i haver-se identificat diversos factors (genètics i ambientals), però que són molt heterogenis.² S'ha descrit una desregulació en la neurotransmissió de dopamina i noradrenalina. De fet, els tractaments farmacològics van dirigits a augmentar aquesta neurotransmissió.¹⁰ Actualment, es coneix que el TDAH té un component hereditari, tot i que encara no estan del tot identificats els gens implicats.^{1,10}

2.2. Tractament de la malaltia

El tractament dels pacients amb TDAH és multimodal i comprèn intervencions psicològiques, psicopedagògiques i tractaments farmacològics.^{2,3} Els objectius del tractament són assolir el control dels símptomes i disminuir el risc de complicacions i la repercussió sobre l'entorn familiar, escolar, laboral i social dels pacients.

Entre les intervencions psicològiques es recomana com a primera opció la teràpia cognitivoconductual.¹ Els principals objectius de la teràpia són canviar les conductes que reforcen els efectes perjudicials del trastorn ensenyant a les persones tècniques per controlar els símptomes bàsics del TDAH i millorant l'ajust emocional, l'autoestima i els símptomes comòrbids habituals, com l'ansietat i la depressió.¹¹

El tractament farmacològic ha d'anar adreçat a tractar la simptomatologia que impacta en la vida del pacient. La instauració d'un tractament farmacològic s'ha de fer després d'haver fet una valoració acurada dels beneficis i els riscos, sempre tenint en compte l'impacte que té el fet de no tractar, tant en el pacient com en el seu entorn.

La primera línia del tractament farmacològic són els psicoestimulants d'acció llarga, que inclouen el metilfenidat i la lisdexamfetamina. Els fàrmacs de segona línia comprenen els fàrmacs no estimulants, com l'atomoxetina i la guanfacina, i els psicoestimulants d'acció curta. Aquests, estan indicats com a alternativa als psicoestimulants de primera línia en pacients en què aquests estan contraindicats, han tingut problemes de seguretat o quan hi ha hagut resposta insuficient.

En els pacients amb TDAH lleu, el tractament es basa principalment en les intervencions psicològiques i el tractament farmacològic s'hauria de reservar per als casos en els quals es considera necessari tractar els símptomes residuals. En els pacients amb TDAH moderat, el pilar del tractament segueixen sent les intervencions psicològiques, tot i que s'hauria d'oferir el tractament farmacològic en funció de la situació del pacient, del seu entorn i de les seves preferències. El tractament farmacològic s'ha d'oferir a tots els pacients amb TDAH greu, després de dur a terme intervencions psicoeducatives o en paral·lel a aquestes.¹²

Malgrat que la resposta al tractament amb psicoestimulants és comparable en homes i en dones, s'ha descrit que les nenes amb TDAH tenen menys probabilitats que els nens que se'ls prescriuï un tractament estimulants i que el tractament s'iniciï a l'edat adulta.⁶

Tot i que es disposa de diferents fàrmacs i presentacions per a la continuïtat del tractament dels adolescents que entren a l'edat adulta, hi ha poques presentacions que estiguin indicades per a l'inici del tractament del TDAH en els adults. Recentment, s'ha autoritzat lisdexamfetamina per al tractament d'inici del TDAH en adults. Actualment, també disposen de la indicació d'inici en pacients adults el metilfenidat d'alliberació retardada i l'atomoxetina. La guanfacina, en canvi, únicament està indicada en infants de 6 a 17 anys.¹³

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques d'atomoxetina, lisdexamfetamina i metilfenidat

	Atomoxetina	Lisdexamfetamina	Metilfenidat
Laboratori	Lilly, S.A. Laboratoris de genèrics	Takeda Farmacéutica España, S.A.	Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A. Laboratorios Rubió, S.A.
Presentacions	STRATTERA 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg càpsules dures. STRATTERA 4 mg/mL solució oral. ATOMOXETINA EFG 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg càpsules dures.	ELVANSE ADULTOS 30, 50 i 70 mg càpsules dures.	MEDIKINET 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 mg càpsules dures d'alliberació modificada. RUBIFEN RETARD 10, 20, 30, 40 mg càpsules dures d'alliberació modificada EFG.
Codi ATC	N06BA09	N06BA12	N06BA04
Procediment d'autorització	Nacional	Nacional	Nacional
Data d'autorització*	Abril 2006	Febrer 2018	Desembre 2020 (Medikinet®) Octubre 2019 (Rubifen Retard®)
Indicació	Tractament del TDAH en infants a partir de 6 anys, en adolescents i en adults com a part d'un programa complet de tractament.	Tractament del TDAH en adults com a part d'un programa de tractament integral.	Tractament del TDAH en infants a partir de 6 anys i en adults, com a part d'un programa de tractament integral, quan les altres mesures per si mateixes han demostrat ser insuficients.
Data de comercialització*	Desembre 2007	Setembre 2021	Abril 2021 (Medikinet®) Gener 2020 (Rubifen Retard®)
Condicions de dispensació	Medicament amb recepta mèdica. Aportació normal.	Medicament amb recepta mèdica. Aportació normal. Visat d'inspecció que limita el seu ús en aquells casos en què la resposta al tractament previ amb metilfenidat es considera clínicament inadequada.	Medicament amb recepta mèdica. Aportació normal.

EFG: equivalent farmacèutic genèric; **TDAH:** trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat.

* Data d'autorització de la indicació d'inici del tractament **en adults**.

≠ Data de finançament de la indicació d'inici del tractament **en adults**.

Es recomana consultar les fitxes tècniques¹⁴⁻¹⁸ per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.

3.1. Mecanisme d'acció

Atomoxetina és un inhibidor potent i altament selectiu del transportador presinàptic de la noradrenalina. Es creu que la seva acció sobre els símptomes del TDAH és deguda a la inhibició de la recaptació de la noradrenalina al còrtex prefrontal. Atomoxetina no és un fàrmac psicoestimulant ni és derivat de l'amfetamina.

El **metilfenidat** i la **lisdexamfetamina** (profàrmac de la dexamfetamina) són amines simpaticomimètiques amb activitat estimulants del sistema nerviós central (SNC). Bloquen la recaptació de noradrenalina i dopamina i la lisdexamfetamina, a més, n'augmenta l'alliberació a l'espai sinàptic.

3.2. Posologia i forma d'administració

Taula 2. Posologia i forma d'administració d'atomoxetina, lisdexamfetamina i metilfenidat¹⁴⁻¹⁸

	Atomoxetina	Lisdexamfetamina	Metilfenidat	
			Medikinet®	Rubifen Retard®
Posologia	<p>Dosi inicial: 40 mg/dia.</p> <p>La dosi inicial s'ha de mantenir durant un mínim de 7 dies abans de l'escalat de la dosi d'acord amb la resposta clínica i la tolerància.</p> <p>Dosi diària de manteniment recomanada: de 80 mg a 100 mg.</p> <p>Dosi diària total màxima recomanada: 100 mg.</p>	<p>Dosi inicial: 30 mg/dia.</p> <p>La dosi es pot augmentar en increments de 20 mg amb intervals d'aproximadament una setmana.</p> <p>Dosi diària total màxima recomanada: 70 mg/dia.</p>	<p>Dosi inicial: 10 mg/dia repartit en dues preses.</p> <p>La dosi es pot augmentar en increments de 10 mg amb intervals d'aproximadament una setmana.</p> <p>Dosi diària total màxima recomanada: 80 mg/dia.</p>	<p>Dosi inicial: 20 mg/dia, administrat un cop al dia.</p> <p>La dosi es pot augmentar en increments de 20 mg amb intervals d'aproximadament una setmana.</p> <p>Dosi diària total màxima recomanada: 80 mg/dia.</p>

	Atomoxetina	Lisdexamfetamina	Metilfenidat	
			Medikinet®	Rubifen Retard®
Forma d'administració	<p>Dosi única al matí.</p> <p>En alguns casos els pacients es poden beneficiar d'una pauta posològica de dos cops al dia (matí i última hora de la tarda o primera hora de la nit).</p> <p>Càpsules: amb aliments o sense.</p> <p>Solució oral: no es recomana barrejar-la amb menjar o aigua, ja que pot impedir que el pacient rebi una dosi completa o afectar el sabor de forma negativa.</p>	<p>Dosi única al matí, amb aliments o sense.</p>	<p>Dues dosis diàries: matí i migdia, amb els menjars o després.</p> <p>No s'ha d'administrar en dejú.</p>	<p>Un cop al dia al matí amb aliments o sense.</p>

3.3. Utilització en poblacions especials

Taula 3. Utilització d'atomoxetina, lisdexamfetamina i metilfenidat en poblacions especials¹⁴⁻¹⁸

	Atomoxetina	Lisdexamfetamina	Metilfenidat
Pacients d'edat avançada	No s'ha avaluat sistemàticament en pacients majors de 65 anys.	L'aclariment es redueix en els pacients d'edat avançada, per la qual cosa pot ser necessari l'ajust de la dosi.	No s'ha d'administrar a pacients d'edat avançada, atès que no s'ha establert la seva seguretat i eficàcia en pacients més grans de 60 anys.
Pediatria	No s'ha d'administrar a infants menors de 6 anys, atès que no s'ha establert la seva seguretat i eficàcia en aquest grup d'edat.		
Insuficiència renal (IR)	<p>No requereix ajust en pacients amb IR.</p> <p>Per a aquells pacients en què es conegui que tenen un genotip de metabolitzador lent pot considerar-se una dosi d'inici menor i un escalat de dosi més lent.</p>	<p>En pacients amb IR greu (TFG 15-29 ml/min/1,73 m² o CICr < 30 ml/min), la dosi màxima no ha de superar els 50 mg/dia.</p> <p>En malalts dialitzats s'ha de considerar reduir encara més la dosi, atès que la lisdexamfetamina i la dexamfetamina no són dialitzables.</p>	No hi ha experiència d'ús en pacients amb IR. S'ha d'administrar amb precaució en aquests pacients.
Insuficiència hepàtica (IH)	En pacients amb IH moderada (Child-Pugh B) la dosi s'ha de reduir un 50% de la dosi habitual. En pacients amb IH greu (Child-Pugh C) la dosi s'ha de reduir fins a un 25% de la dosi habitual.	No hi ha experiència d'ús en pacients amb IH. S'ha d'administrar amb precaució en aquests pacients.	No hi ha experiència d'ús en pacients amb IH. S'ha d'administrar amb precaució en aquests pacients.

	Atomoxetina	Lisdexamfetamina	Metilfenidat
Embaràs i lactància	<p>Només s'ha d'utilitzar durant l'embaràs si el benefici justifica el risc potencial per al fetus.</p> <p>Els estudis en animals no indiquen que es produeixin efectes negatius sobre l'embaràs, el desenvolupament embriofetal, el part o el desenvolupament postnatal.</p> <p>Les dades d'exposició en embaràs en humans són limitades.</p> <p>Atomoxetina i els seus metabòlits s'excreten en la llet de rates. Es desconeix si s'excreta en la llet humana.</p> <p>S'ha d'evitar l'administració durant la lactància.</p>	<p>Només s'ha d'utilitzar durant l'embaràs si el benefici justifica el risc potencial per al fetus.</p> <p>La dexamfetamina travessa la barrera placentària. Les dades d'un estudi de cohorts amb un total de 5.570 embarassos exposats a amfetamines durant el primer trimestre no suggereixen un augment del risc d'anomalies congènites. Les dades d'un altre estudi de cohorts amb 3.100 embarassos exposats a amfetamines durant les primeres 20 setmanes d'embaràs semblen indicar un major risc de preeclàmpsia i part prematur. Els nadons exposats a amfetamines durant l'embaràs poden presentar síndrome d'abstinència.</p> <p>Les amfetamines s'excreten en llet materna i, per tant, no s'han d'utilitzar durant la lactància.</p>	<p>No es recomana l'ús durant l'embaràs.</p> <p>Les dades d'un estudi de cohorts amb un total de 3.400 embarassos exposats durant el primer trimestre no suggereixen un augment del risc d'anomalies congènites totals, tot i que es va observar un petit augment en l'aparició de malformacions cardíques.</p> <p>S'han notificat casos de taquicàrdia fetal i destret respiratori.</p> <p>No es pot descartar un risc per al lactant.</p> <p>S'ha de tenir en compte el benefici de la lactància per al nadó i el benefici del tractament per a la dona a l'hora de decidir la interrupció de la lactància o del tractament amb metilfenidat.</p>

TFG: taxa de filtrat glomerular; CICr: aclariment de creatinina.

3.4. Dades farmacocinètiques

Taula 4. Principals característiques farmacocinètiques d'atomoxetina, lisdexamfetamina i metilfenidat¹⁴⁻¹⁸

	Atomoxetina	Lisdexamfetamina	Metilfenidat
Absorció	<p>S'absorbeix ràpidament després de l'administració oral. La T_{màx} és aproximadament d'1 a 2 hores.</p>	<p>S'absorbeix ràpidament al tracte gastrointestinal. Els aliments prolonguen la T_{màx} de 3,8 hores (en dejú) a 4,7 hores (després d'un àpat amb un alt contingut de greix).</p>	<p>Les dues formulacions disponibles tenen un perfil bimodal de concentració plasmàtica, amb dos pics separats per 3-4 hores.</p> <p>La biodisponibilitat és d'un 30%, atès el metabolisme de primer pas.</p> <p>La ingesta amb aliments d'alt contingut en greix endarrereix l'absorció de Medikinet® aproximadament 1,5 hores.</p> <p>Per Rubifen Retard® no s'observen diferències de biodisponibilitat si s'administra amb aliments o sense.</p>
Distribució	<p>Es distribueix àmpliament i la unió a proteïnes plasmàtiques és d'un 98%.</p>		<p>Es distribueix en plasma (57%) i eritròcits (43%). Baixa unió a proteïnes plasmàtiques (10-33%).</p>

	Atomoxetina	Lisdexamfetamina	Metilfenidat
Metabolisme	Es metabolitza a través del CYP2D6. Els metabolitzadors lents (7% població caucasiana) presenten concentracions plasmàtiques superiors a les dels metabolitzadors normals (ràpids). No inhibeix ni indueix els enzims del citocrom P450.	La lisdexamfetamina es converteix en dexamfetamina per l'activitat hidrolítica dels eritròcits. No es metabolitza per enzims del citocrom P450.	Es metabolitza a àcid ritalínic per la carboxiesterasa CES1A1.
Eliminació	La semivida d'eliminació és de 3,6 hores en metabolitzadors ràpids i de 21 hores en metabolitzadors lents. S'excreta en orina en forma de metabòlits.	S'elimina per orina. La semivida d'eliminació (del metabòlit dexamfetamina) és d'11 hores.	La semivida d'eliminació és d'aproximadament 2 hores. Excreció majoritàriament en orina en forma de metabòlits.

T_{màx}: temps requerit per assolir la concentració màxima del fàrmac a la sang.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de setembre de 2021.

Eficàcia

Cap dels tres fàrmacs avaluats ha estat autoritzat per mitjà d'un procediment centralitzat per part de l'Agència Europea de Medicaments (EMA) i, per tant, no es disposa d'informes públics d'avaluació (EPAR). Els assaigs que donen suport a l'eficàcia i la seguretat d'atomoxetina, lisdexamfetamina i metilfenidat s'han identificat a partir d'una cerca bibliogràfica i de la documentació aportada pels laboratoris comercialitzadors dels medicaments avaluats.

En l'apartat següent es resumeixen els assaigs clínics controlats (ACA) disponibles per a cada fàrmac per a la indicació del tractament d'inici del TDAH en adults.

A més, es disposa de diferents metaanàlisis (MA), de les quals s'han inclòs 3. Per a la selecció s'han prioritzat els més recents, els que inclouen metaanàlisis en xarxa (MAX) i un major nombre de fàrmacs.

Seguretat

Per a l'avaluació de la seguretat dels tres fàrmacs s'ha utilitzat la informació disponible a les fitxes tècniques dels medicaments.¹⁴⁻¹⁸

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Les característiques principals dels ACA es descriuen a les taules 5, 6 i 7.

Taula 5. Característiques dels ACA amb atomoxetina

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grups de tractament	Variable primària [‡]
LYAA i LYAO ¹⁹ (estudis amb disseny idèntic)	ACA, MC, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO (1:1)	<ul style="list-style-type: none"> • Adults • TDAH segons criteris DSM-IV • Gravetat com a mínim moderada 	10 set	ATX 60 mg/dia bid* PBO	Canvis en la puntuació total de la CAARS-Inv
LYDZ ²⁰ NCT00510276	ACA, MC, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO (1:1)	<ul style="list-style-type: none"> • 18-30 anys • TDAH segons criteris DSM-IV-TR • CGI-S ≥ 4 	12 set	ATX 40-100 mg/dia bid PBO	Canvis en la puntuació total de la CAARS-Inv: SV
LYCU ²¹ NCT00190736	ACA, MC, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO (1:1)	<ul style="list-style-type: none"> • 18-54 anys • TDAH segons criteris DSM-IV-TR • CGI-S ≥ 4 	26 set	ATX 80 mg/dia qd [‡] PBO	Canvis en la puntuació total de l'escala AISRS
LYCW ²² NCT00190775	ACA, MC, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO (1:1)	<ul style="list-style-type: none"> • Adults • TDAH segons criteris DSM-IV-TR • CGI-S ≥ 4 	24 set	ATX 60-100 mg/dia qd PBO	Canvis en la puntuació total de la CAARS-Inv: SV
LYBV ²³ NCT00190931	ACA, MC, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO (2:1)	<ul style="list-style-type: none"> • 18-50 anys • TDAH segons criteris DSM-IV-TR • CGI-S ≥ 4 • Laboralment actius 	6 mesos	ATX 40-100 mg/dia [§] PBO	Canvis en la puntuació total de l'EWPS
LYDO ²⁴ EudraCT 2007-007672-41	ACA, de retirada aleatoritzada, MC, CD, grups paral·lels controlats amb PBO (1:1)	<ul style="list-style-type: none"> • 18-50 anys • TDAH segons criteris DSM-IV-TR • CGI-S ≥ 4 • Puntuació ≥ 2 mínim en 6 ítems en les subescales d'inatenció o hiperactivitat de la CAARS-Inv: SV i CAARS-O: SV • Puntuació ≥ 20 en la CAARS-Inv: SV 	Tractament obert (12 set) Tractament amb cegament doble (12 set) Retirada aleatoritzada CD (25 set)	ATX 80-100 mg/dia ^{&} PBO	Percentatge de pacients que mantenen la resposta [†] a les 25 setmanes de la retirada aleatoritzada

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **AISRS:** Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale; **ATX:** atomoxetina; **bid:** dos cops al dia; **CAARS:** Conners' Adult ADHD Rating Scales, que poden ser valorades per part del pacient, de l'observador (O) o l'investigador (Inv); **CD:** cegament doble; **CGI-S:** escala d'impressió clínica global **DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; **EWPS:** Endicott Work Productivity Scale; **MC:** multicèntric; **PBO:** placebo; **qd:** una vegada al dia; **set:** setmanes; **SV:** versió curta de la CAARS; **TDAH:** trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat.

[‡] La descripció dels principals qüestionaris d'avaluació utilitzats es pot consultar a la taula 8.

* En els pacients amb símptomes residuals la dosi s'incrementava a 90 mg/dia després de dues setmanes i a 120 mg/dia després de 4 setmanes.

[‡] Inici amb 25 mg/dia durant un mínim de 7 dies, titulació a 40 mg/dia durant un mínim de 7 dies més i fins a 80 a partir de la tercera setmana. A partir de la sisena setmana es podia augmentar fins a 100 mg/dia.

[§] Inici amb 40 mg/dia, titulació fins a 80 mg/dia durant el primer mes. A partir del mes, dosi de 40 a 100 mg/dia segons tolerabilitat.

[&] Inici amb 40 mg/dia, titulació fins a 80-100 mg/dia fins a la setmana 8.

[†] Pacients que mantenen una reducció ≥ 30% respecte a la basal en la CAARS i una puntuació ≤ 3 en la CGI-S.

Taula 6. Característiques dels ACA amb lisdexamfetamina

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grups de tractament	Variable primària [‡]
NRP104.303 ²⁵ NCT00334880	ACA, MC, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO (2:2:2:1)	<ul style="list-style-type: none"> • 18-55 anys • TDAH segons criteris DSM-IV-TR • ADHD-RS-IV \geq 28 	4 set	LDEX 30 mg/dia LDEX 50 mg/dia* LDEX 70 mg/dia [‡] PBO	Canvi des de la basal en la puntuació total del ADHD-RS-IV (versió adults)
SPD489-401 ²⁶ NCT00877487	ACA, de retirada aleatoritzada, MC, CD, grups paral·lels controlats amb PBO (1:1)	<ul style="list-style-type: none"> • 18-55 anys • TDAH segons criteris DSM-IV-TR • ADHD-RS-IV < 22 • CGI-S 1-3 • Tractament amb LDEX \geq 6 mesos 	Tractament obert (3 set) Retirada aleatoritzada CD (6 set)	LDEX 30, 50 o 70 mg/dia) PBO	Percentatge de pacients amb recaiguda [§]
SPD489-403 ⁸ NCT01101022	ACA, MC, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO (1:1)	<ul style="list-style-type: none"> • 18-55 anys • TDAH segons criteris DSM-IV-TR • ADHD-RS-IV \geq 28 • BRIEF-A T-score \geq 65 	10 set	LDEX 30-70 mg/dia PBO	Canvi mitjà des de la basal en el BRIEF-A GEC T-score

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **ADHD-RS-IV:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale; **BRIEF-A:** Behavior Rating Inventory of Executive Function for Adults; **CD:** cegament doble; **DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; **GEC:** Global Executive Composite; **LDEX:** lisdexamfetamina; **MC:** multicèntric; **PBO:** placebo; **set:** setmanes; **TDAH:** trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat.

[‡] La descripció dels principals qüestionaris d'avaluació utilitzats es pot consultar a la taula 8.

* 30 mg/dia setmana 1, 50 mg/dia setmanes 2-4.

[‡] 30 mg/dia setmana 1, 50 mg/dia setmana 2, 70 mg/dia setmanes 3-4.

[§] La recaiguda es va definir com increment de \geq 50% en el ADHD-RS-IV total i de \geq 2 punts en la CGI-S respecte de la basal de la fase amb cegament doble.

Taula 7. Característiques dels ACA amb metilfenidat

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grups de tractament	Variable primària [‡]
EMMA ^{27,28} NCT00619840	ACA, MC, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO (2:1)	<ul style="list-style-type: none"> • \geq 18 anys • TDAH segons criteris DSM-IV • Puntuació total escala WRAADDS \geq 28 	24 set	MF AR 60 mg/dia bid* PBO	Puntuació total de l'escala WRAADDS a les 24 setmanes
QUMEA ²⁹ NCT00730249	ACA, MC, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO (2:1)	<ul style="list-style-type: none"> • \geq 18 anys • TDAH segons criteris DSM-IV • Puntuació total escala WRAADDS > 35 	8 set	MF AR 40, 60, 80 i 120 mg/dia bid, depenent del pes del pacient [§] PBO	Puntuació total de l'escala WRAADDS a les 8 setmanes

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grups de tractament	Variable primària [‡]
COMPAS ³⁰ ISRCTN54096201	ACA, MC, CD (per al tractament farmacològic), grups paral·lels, controlats amb PBO, psicoteràpia i les seves combinacions (1:1:1:1)	<ul style="list-style-type: none"> • 18-60 anys • TDAH segons criteris DSM-IV 	52 set	MF AR 60 mg/dia [‡] MF AR 60 mg/dia [‡] + psicoteràpia PBO Psicoteràpia	Canvi des de la basal a setmana 12 en la puntuació de l'escala CAARS-O
CRIT124D2302 ³¹ NCT01259492 EudraCT2010-021533-31	ACA, MC, CD, grups paral·lels, controlats amb PBO (fase inicial 1:1:1:1, fase retirada aleatoritzada 3:1)	Fase inicial: <ul style="list-style-type: none"> • 18-60 anys • TDAH segons criteris DSM-IV • ADHD-RS-IV ≥ 30 Fase retirada aleatoritzada: Responsius (millora ≥ 30% respecte a la basal en l'ADHD-RS-IV)	Fase inicial CD (9 set) Fase vida real (5 setmanes) Fase retirada aleatoritzada (6 mesos)	Fase inicial CD: MF AR 40 mg/dia [‡] MF AR 60 mg/dia [‡] MF AR 80 mg/dia [‡] PBO Fase vida real: Tots els pacients reben MF AR, fins a la dosi òptima Fase retirada aleatoritzada: MF AR, dosi assolida PBO	Canvi des de la basal fins al final de la fase CD (9 set) en la puntuació total del ADHD-RS-IV (versió adults) i en la SDS (coprimàries) Fase retirada aleatoritzada: Percentatge de pacients amb fracàs al tractament [€]

ACA: assaig clínic aleatoritzat; bid: dos cops al dia; **CAARS-O:** Conners' Adult ADHD Rating Scales, valorades per part de l'observador; **CD:** cegament doble; **DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; **MC:** multicèntric; **MF AR:** metilfenidat d'alliberació retardada; **PBO:** placebo; **set:** setmanes; **TDAH:** trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat; **WRAADDS:** Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale.

[‡] La descripció dels principals qüestionaris d'avaluació utilitzats es pot consultar a la taula 8.

* Inicia amb 10 mg/dia bid, titulació durant 5 setmanes fins a un màxim de 60 mg/dia.

§ Inicia amb 10-30 mg/dia bid, titulació durant 2 setmanes.

‡ Inicia amb 10 mg/dia bid, titulació durant 6 setmanes fins a un màxim de 60 mg/dia.

‡ Inicia amb 20 mg/dia, titulació setmanal durant 3 setmanes fins a la dosi assignada (40, 60 o 80 mg).

€ Empitjorament del 30% o més en l'ADHD-RS-IV des de l'inici de la fase de retirada aleatoritzada fins al mes 6 i millora ≤ 30% respecte a la fase inicial.

Variables utilitzades als assaigs

Pel que fa a les variables utilitzades en els ACA, la taula següent fa una breu descripció de les eines de mesura utilitzades. Per als tres fàrmacs es disposa d'avaluacions de les diferents escales disponibles, ja sigui com a variables primàries o com a variables secundàries.

Taula 8. Principals qüestionaris d'avaluació utilitzats als ACA d'atomoxetina, lisdexamfetamina i metilfenidat

Eina	Comentaris
ADHD-RS-IV (versió per a adults)	La versió per a adults de l'ADHD-RS-IV és una escala de 18 elements basada en els criteris DSM-IV-TR per al TDAH que proporciona una valoració de la gravetat dels símptomes. Els primers 9 ítems avaluen els símptomes de manca d'atenció i els darrers 9 ítems avaluen els símptomes hiperactius-impulsius. La puntuació es basa en una escala de gravetat de tipus Likert de 4 punts: 0 = cap, 1 = lleu, 2 = moderat, 3 = greu.
CAARS	Les escales CAARS (Conners' Adult ADHD Rating Scales) mesuren la presència i la gravetat dels símptomes de TDAH en adults. Aquestes escales consten de sis escales complementàries; tres escales de valoració per part del pacient (versió llarga, versió curta i versió de cribratge) i tres escales de valoració per part de l'observador (versió llarga, versió curta i versió de cribratge). Tant les versions del pacient (CAARS-S) com les de l'observador (CAARS-O) aborden els mateixos comportaments i contenen escales, subescales i índexs idèntics. Les escales de valoració per part de l'observador poden ser avaluades per l'investigador (CAARS-Inv) o per altres subjectes propers al pacient.
WRAADDS	La WRAADDS (Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale) és una escala amb 28 elements, que s'avaluen durant una entrevista amb un expert clínic. Els elements pertanyen a 7 dominis psicopatològics (inatenció, impulsivitat, hiperactivitat, temperament irascible, labilitat afectiva, reacció emocional excessiva i desorganització). Cada ítem es puntua amb una escala Likert de 0 a 2, i la màxima puntuació pot ser de 56.
CGI-S	Escala d'impressió clínica global. Mesura general de la gravetat de la malaltia (d'1, sense símptomes, a 7, gravetat extrema) segons la valoració del clínic.
AISRS	L'AISRS (Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale) consta de 18 elements (síntomes del DSM-IV): 9 adrecen els símptomes d'inatenció i 9 els símptomes hiperactius/impulsius. És una escala dissenyada per ser utilitzada als estudis i es realitza a través d'una entrevista semiestructurada. Cada element es puntua de 0 a 3 (puntuació més alta indica més gravetat), amb una puntuació total màxima de 54. També es poden calcular les puntuacions de les dues subescales (inatenció i hiperactivitat/impulsivitat).
ASRS	La ASRS (Adult ADHD Self-Report Scale Symptom Checklist) és una escala autoempenada pel pacient de 18 elements. Els pacients informen de la freqüència dels símptomes del TDAH durant les hores de la nit (18:00 h a 12:00 del dia següent).
BRIEF-A GEC T-score	El BRIEF-A (Behavior Rating Inventory of Executive Function for Adults) mesura de forma estandarditzada les funcions executives o l'autoregulació d'un adult en el seu entorn quotidià. Hi ha la versió del pacient (autoinforme o <i>self-report</i>) i la de l'observador (<i>informant report</i>). Idealment, i quan sigui possible, s'han d'utilitzar les dues versions per a l'avaluació completa del subjecte. El qüestionari inclou 75 elements que s'agrupen en les següents escales clíniques: inhibició, autocontrol, planificació/organització, canvi, iniciació, control de tasques, control emocional, memòria de treball i organització de materials. Les escales clíniques formen dos índex més amplis: un de regulació del comportament (BRI, Behavioural Regulation Index) i un de metacognició (MI, Metacognition Index) i, a la vegada, aquests dos formen la puntuació total (GEC, Global Executive Composite). Aquesta escala és útil per valorar un ampli ventall de trastorns del desenvolupament, sistèmics, neurològics i psiquiàtrics. T-scores ≥ 65 indiquen que hi ha un dèficit de la funció executiva clínicament rellevant.
EWPS	L'EWPS (Endicott Work Productivity Scale) és una escala autoadministrada de 25 elements que valora l'assistència al lloc de treball, la pèrdua d'hores de treball i el presentisme (sentiments i comportaments al lloc de treball que resulten en una baixa productivitat i eficiència). Les preguntes es puntuen de 0 a 4 segons la freqüència (0: mai, 4: quasi sempre).
SDS	L'SDS (Sheehan Disability Scale) es compon de subescales: laboral, familiar i de la vida social. Consta de cinc elements i mesura com els problemes de salut (p. ex., trastorn d'ansietat, afeccions doloroses, depressió) interfereixen amb les tres dimensions d'avaluació (laboral / escolar, social responsabilitats de la vida / oci i de la vida familiar / familiar). El pacient valora com els símptomes han interferit en les seves activitats habituals durant la setmana prèvia i puntua cadascuna de les àrees mitjançant una escala de 0 ("gens") a 10 ("extremadament").

Eina	Comentaris
AAQOL-29	L'AAQoL-29 (Adult ADHD Quality of Life) és una mesura autoempenada que valora les alteracions funcionals específiques i la qualitat de vida en adults amb TDAH. Inclou diferents subescales (productivitat, salut psicològica, qualitat de les relacions i perspectives de vida). Les puntuacions més altes a l'AAQoL-29 indiquen un millor funcionament.

Característiques dels pacients inclosos

Tots els estudis van incloure pacients de 18 anys o més. En el cas de la lisdexamfetamina, els ACA van limitar l'edat a 55 anys. En els ACA d'atomoxetina, la majoria d'estudis també van limitar la inclusió de pacients majors de 50 anys, i en un ACA només es van incloure adults joves (de 18 a 30 anys). D'altra banda, els estudis EMMA i QUMEA (metilfenidat) no van limitar el límit superior d'edat i l'estudi COMPAS el va limitar a 60 anys. Els pacients havien de tenir un diagnòstic de TDAH, d'acord amb la versió del DSM vigent en el moment de la realització de l'estudi. Això fa que hi hagi alguns estudis que s'han basat en el DSM-IV i en el DSM-IV-TR, però cap no es va fer amb els criteris del DSM-5. No s'especificava als criteris d'inclusió si el diagnòstic havia de ser a l'edat adulta. Quant a la gravetat del TDAH, la majoria dels estudis van limitar la inclusió a pacients amb TDAH de gravetat com a mínim moderada, segons les diferents escales de valoració. Els ACA van excloure pacients amb diferents comorbiditats psiquiàtriques i, per això, els procediments de cribatge de pacients per a la inclusió als ACA incloïen l'avaluació psiquiàtrica estandarditzada. Cap dels estudis exigia que els pacients fossin naïf al tractament farmacològic, tot i que s'exigien períodes de rentat per a tractaments previs. Tanmateix, no es van excloure pacients que estiguessin ben controlats amb tractament farmacològic.

Resultats

A les taules següents es mostren els resultats de la variable primària per a cadascun dels ACA considerats en aquesta avaluació. En la majoria dels estudis es va calcular la magnitud de l'efecte (*effect size*) que consisteix en la diferència mitjana estandarditzada entre els dos grups i es calcula a partir de la diferència entre mitjanes dividida per la desviació estàndard (DE) de la població basal.

Resultats dels estudis amb atomoxetina

Tots els estudis van mostrar una major eficàcia d'atomoxetina respecte a placebo. Tanmateix, la magnitud de l'efecte (*effect size*) va ser de petita a mitjana. L'estudi de manteniment va mostrar que els pacients que continuaven el tractament amb atomoxetina van recaure menys i els que ho van fer van trigar més que aquells als quals se'ls va retirar el tractament.

Taula 9. Resultats d'eficàcia dels ACA amb atomoxetina. Variable primària

Estudi	Intervenció (N pacients)	Control (N pacients)	Variable primària [‡]	Resultats eficàcia variable primària
LYAA i LYAO ¹⁹ (estudis amb disseny idèntic)	ATX 60 mg/dia bid (270)	PBO (266)	Canvis en la puntuació total de la CAARS-Inv	Estudi 1: diferència vs. PBO: -3,5 (IC 95% -5,61 a -0,99), p = 0,005 <i>Effect size</i> : 0,35 Estudi 2: diferència vs. PBO: -3,8 (IC 95% -6,40 a -1,49), p = 0,002 <i>Effect size</i> : 0,40

Estudi	Intervenció (N pacients)	Control (N pacients)	Variable primària [‡]	Resultats eficàcia variable primària
LYDZ ²⁰ NCT00510276	ATX 40 - 100 mg/dia bid (220)	PBO (225)	Canvis en puntuació total de la CAARS-Inv: SV	Diferència vs. PBO: -5,1, p < 0,001 <i>Effect size</i> : 0,4
LYCU ²¹ NCT00190736	ATX 80 mg/dia qd (243)	PBO (248)	Canvis en la puntuació total de l'escala AISRS	Diferència vs. PBO: -3,1, p = 0,002 <i>Effect size</i> : ND
LYCW ²² NCT00190775	ATX 60 - 100 mg/dia qd (268)	PBO (234)	Canvis en la puntuació total de la CAARS-Inv: SV	Diferència vs. PBO: -7,8, p < 0,001 <i>Effect size</i> : 0,57
LYBV ²³ NCT00190931	ATX 40 - 100 mg/dia (271)	PBO (139)	Canvis en puntuació de l'EWPS	Diferència vs. PBO: -0,6, p = 0,41 <i>Effect size</i> : ND
LYDO ²⁴ EudraCT 2007-007672-41	ATX 80 - 100 mg/dia (266)	PBO (258)	Percentatge de pacients que mantenen la resposta [†] a les 25 setmanes de la retirada aleatoritzada	ATX 2,3% vs. PBO 7,4% HR: 0,355 p = 0,03 <i>Effect size</i> : ND

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **AISRS**: Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale; **ATX**: atomoxetina; **bid**: dos cops al dia; **CAARS**: Conners' Adult ADHD Rating Scales, que poden ser valorades per part del pacient, de l'observador (O) o l'investigador (Inv); **EWPS**: Endicott Work Productivity Scale; **HR**: raó de riscos instantanis (*hazard ratio*); **ND**: no disponible; **PBO**: placebo; **qd**: una vegada al dia.

[‡] La descripció dels principals qüestionaris d'avaluació utilitzats es pot consultar a la taula 8.

[†] La recaiguda es va definir com dues visites consecutives amb una puntuació de la CGI-S ≥ 4 i una puntuació de la CAARS-Inv: SV $\geq 80\%$ del valor basal després de la setmana 24.

Resultats dels estudis amb lisdexamfetamina

Els estudis amb lisdexamfetamina van ser de curta durada. En tots els estudis, lisdexamfetamina va ser superior a placebo en la millora dels símptomes del TDAH, amb magnituds d'efecte que van ser de mitjanes a grans. Els resultats de l'estudi de manteniment mostren que un major percentatge dels pacients als quals se'ls va retirar el tractament amb lisdexamfetamina van recaure, en comparació amb els que van seguir amb el tractament.

Taula 10. Resultats d'eficàcia dels ACA amb lisdexamfetamina. Variable primària

Estudi	Intervenció (N pacients)	Control (N pacients)	Variable primària [‡]	Resultats eficàcia variable primària
NRP104.303 ²⁵ NCT00334880	LDEX 30 mg/dia (119) LDEX 50 mg/dia (117) LDEX 70 mg/dia (122)	PBO (62)	Canvi des de la basal en la puntuació total de l'ADHD-RS-IV (versió adults)	Diferència 30 mg vs. PBO: -8,0 (IC 95% -12,1 a -3,9), p < 0,0001 <i>Effect size</i> : 0,73 Diferència 50 mg vs. PBO: -9,2 (IC 95% -13,2 a -5,1), p < 0,0001 <i>Effect size</i> : 0,89 Diferència 70 mg vs. PBO: -10,4 (IC 95% -14,5 a -6,3), p < 0,0001 <i>Effect size</i> : 0,99
SPD489-401 ²⁶ NCT00877487	LDEX 30, 50 o 70 mg/dia (56)	PBO (60)	Percentatge de pacients amb recaiguda [§]	LDEX 8,9% vs. PBO 75,0% p < 0,0001 <i>Effect size</i> : NA
SPD489-403 ⁸ NCT01101022	LDEX 30 - 70 mg/dia (79)	PBO (80)	Canvi mitjà des de la basal en el BRIEF-A <i>self reported</i> GEC T-score	Diferència vs. PBO: -11,2, p < 0,0001 <i>Effect size</i> : 0,74

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **ADHD-RS-IV**: Attention Dèficit Hyperactivity Disorder Rating Scale; **BRIEF-A**: Behavior Rating Inventory of Executive Function for Adults; **GEC**: Global Executive Composite; **LDEX**: lisdexamfetamina; **NA**: no aplica; **PBO**: placebo.

[‡] La descripció dels principals qüestionaris d'avaluació utilitzats es pot consultar a la taula 8.

[§] La recaiguda es va definir com un increment de $\geq 50\%$ en l'ADHD-RS-IV total i de ≥ 2 punts en la CGI-S respecte de la basal de la fase amb cegament doble.

Resultats dels estudis amb metilfenidat

Tots els estudis van mostrar una major eficàcia de metilfenidat respecte a placebo. La magnitud de l'efecte (*effect size*) va ser de petita a mitjana. L'estudi que va incloure una fase de retirada aleatoritzada va mostrar que els pacients que continuaven el tractament amb metilfenidat van recaure menys que aquells als quals se'ls va retirar el tractament.

Taula 11. Resultats d'eficàcia dels ACA amb metilfenidat. Variable primària

Estudi	Intervenció (N pacients)	Control (N pacients)	Variable primària [‡]	Resultats eficàcia variable primària
EMMA ^{27,28} NCT00619840	MF AR 60 mg/dia bid (241)	PBO (118)	Puntuació total de l'escala WRAADDS a les 24 setmanes	Diferència vs. PBO: ND <i>Effect size</i> : 0,39 p = 0,0004

Estudi	Intervenció (N pacients)	Control (N pacients)	Variable primària [‡]	Resultats eficàcia variable primària
QUMEA ²⁹ NCT00730249	MF AR 40, 60, 80 i 120 mg/dia bid, depenent del pes del pacient (84)	PBO (78)	Puntuació total de l'escala WRAADDS a les 8 setmanes	Diferència vs. PBO: 6,8 punts (IC 95% 3,2 a 10,4), p = 0,0003 <i>Effect size: 0,54</i>
COMPAS ²⁹ ISRCTN54096201	MF AR 60 mg/dia (107) MF AR 60 mg/dia + psicoteràpia (103)	PBO (103) Psicoteràpia (106)	Canvi des de la basal a setmana 12 en la puntuació de l'escala CAARS-O	Diferència vs. PBO: -1,7 (IC 95% -2,8 a -0,6), p < 0,003
CRIT124D2302 ³¹ NCT01259492 EudraCT2010-021533-31	<u>Fase inicial CD:</u> MF AR 40 mg/dia (181) MF AR 60 mg/dia (182) MF AR 80 mg/dia (181) <u>Fase vida real:</u> Tots els pacients reben MF AR, fins a la dosi òptima (489) <u>Fase retirada aleatoritzada:</u> MF AR, dosi assolida (366) PBO (123)	<u>Fase inicial CD:</u> PBO (181) <u>Fase retirada aleatoritzada:</u> PBO (123)	<u>Fase inicial:</u> Canvi des de la basal fins al final de la fase CD en la puntuació total de l'ADHD-RS-IV (versió adults) i en la SDS (coprimàries) <u>Fase retirada aleatoritzada:</u> Percentatge de pacients amb fracàs del tractament	<u>Canvis ADHD-RS-IV:</u> Diferència 40 mg vs. PBO -6,10 (IC 95% -3,68 a -8,53), p < 0,0001 Diferència 60 mg vs. PBO -5,36 (IC 95% -2,92 a -7,79), p < 0,0001 Diferència 80 mg vs. PBO -7,01 (IC 95% -4,59 a -9,42), p < 0,0001 <u>Canvis SDS:</u> Diferència 40 mg vs. PBO -2,86 (IC 95% -1,33 a -4,39), p = 0,0003 Diferència 60 mg vs. PBO -1,87 (IC 95% -0,33 a -3,41), p = 0,0176 Diferència 80 mg vs. PBO -3,44 (IC 95% -1,91 a -4,97), p < 0,0001 Fracàs del tractament (fase manteniment) MF AR vs. PBO OR: 0,3 (IC 95% 0,2 a 0,4)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **ADHD-RS-IV:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale; **bid:** dos cops al dia; **CAARS-O:** Conners' Adult ADHD Rating Scales, valorades per part de l'observador; **CD:** cegament doble; **MF AR:** metilfenidat d'alliberació retardada; **ND:** no disponible; **OR:** oportunitat relativa (*odds ratio*); **PBO:** placebo; **SDS:** Sheehan Disability Scale; **TDAH:** trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat; **WRAADDS:** Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale.

[‡] La descripció dels principals qüestionaris d'avaluació utilitzats es pot consultar a la taula 8.

5.2. Metaanàlisis

A continuació, es resumeixen els resultats de tres MA incloses a l'avaluació.

La primera de les MA és una MAX publicada l'any 2020 que va incloure 81 ACA en els quals s'avaluava l'eficàcia del tractament farmacològic del TDAH en adults. Per a la variable primària d'eficàcia es van considerar aquells estudis de com a mínim 12 setmanes de durada i, per tant, no va incloure cap estudi amb lisdexamfetamina, atès que tots els ACA tenen una durada menor a 12 setmanes.³²

Es van tenir en compte com a variables primàries la resposta clínica informada per l'investigador o pel pacient, mesurada amb una escala contínua o com a una variable dicotòmica (resposta o no resposta).

Es va dur a terme una MA per a cadascun dels fàrmacs individuals i una MAX.

Considerant tots els tractaments, els resultats de la MA indiquen que el tractament farmacològic va ser millor que placebo, tant en els resultats informats pel pacient com per l'investigador.

A l'anàlisi individual per a cadascun dels tractaments:

- Només l'atomoxetina va ser millor que placebo en la resposta clínica avaluada, tant amb l'escala contínua (pacient i investigador) com amb la dicotòmica avaluada pel pacient.
- El metilfenidat formulació OROS a dosi alta va ser millor que placebo en la resposta clínica dicotòmica informada pel pacient.
- Les dosis baixes de metilfenidat van ser superiors a placebo en la resposta clínica contínua i dicotòmica avaluada per l'investigador, i atomoxetina i metilfenidat d'alliberació sostinguda a la dosi estàndard van ser superiors a placebo en la resposta clínica contínua avaluada per l'investigador, però no en la dicotòmica (vegeu les taules 12 i 13).

Taula 12. Resultats de les MA respecte placebo, resultats informats pel pacient

Fàrmacs	Resposta clínica (contínua) DM (IC 95%)	N ACA	Resposta clínica (dicotòmica) RR (IC 95%)	N ACA
Tots els tractaments	-4,3 (-6,4 a -2,3)	9	1,38 (0,73 a 2,59)	4
ATX dosi estàndard	-5,9 (-12,6 a -0,4)	4	3,4 (1,88 a 5,85)	1
MF OROS dosi estàndard	-4,7 (-14,1 a 3,7)	2		
MF OROS dosi alta	-6,3 (-19,2 a 6,4)	1	2,40 (1,10 a 4,06)	1
MF AS dosi estàndard	-4,8 (-16,5 a 7,1)	1	0,80 (0,30 a 1,73)	1
MF AS dosi alta	3,3 (-9,3 a 15,6)	1	0,69 (0,23 a 1,73)	1

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **AS** alliberació sostinguda; **ATX:** atomoxetina; **DM:** diferència mitjana; **MF:** metilfenidat; **RR:** risc relatiu.

Taula 13. Resultats de les MA respecte de placebo, resultats informats per l'investigador

Fàrmacs	Resposta clínica (continua) DM (IC 95%)	N ACA	Resposta clínica (dicotòmica) RR (IC 95%)	N ACA
Tots els tractaments	-3,89 (-4,49 a -2,76)	15	1,32 (1,05 a 1,66)	8
ATX dosi estàndard	-3,7 (-6,7 a -0,9)	7	1,99 (0,96 a 4,14)	3
MF OROS dosi estàndard	-1,4 (-7,0 a 4,4)	2	1,51 (0,18 a 2,95)	1
MF AR dosi estàndard	-3,9 (-11,5 a 3,7)	1	1,58 (0,42 a 2,98)	1
MF AS dosi estàndard	-5,7 (-11,2 a -0,3)	2	1,14 (0,11 a 3,78)	1
MF AS, dosi alta			0,41 (0,03 a 2,70)	1
MF dosi baixa	-10,4 (-19,0 a -2,1)	1	3,57 (1,13 a 5,44)	1

ACA: assaig clínic aleatoritzat; AR: alliberació retardada; AS: alliberació sostinguda; ATX: atomoxetina; DM: diferència mitjana; MF: metilfenidat; RR: risc relatiu.

Quan a les comparacions entre els diferents tractaments, la MAX no va detectar cap diferència entre ells en la resposta clínica contínua informada per l'investigador (vegeu la taula 14).

Taula 14. Resultats de la metaanàlisi en xarxa, resposta clínica informada per l'investigador (variable contínua)

	ATX dosi estàndard	MF OROS dosi estàndard	MF AR dosi estàndard	MF AS dosi estàndard
MF OROS dosi estàndard	2,3 (-3,9 a 8,9)			
MF AR dosi estàndard	-0,2 (-8,3 a 8,0)	-2,5 (-12,2 a 6,8)		
MF AS dosi estàndard	-2,0 (-8,1 a 4,2)	-4,3 (-12,4 a 3,5)	-1,8 (-11,1 a 7,5)	
MF dosi baixa	-6,8 (-15,7 a 2,2)	-9,1 (-19,5 a 0,9)	-6,5 (-17,8 a 4,8)	-4,7 (-14,8 a 5,3)

AR: alliberació retardada; AS: alliberació sostinguda; ATX: atomoxetina; MF: metilfenidat.

El signe negatiu significa que el fàrmac de la fila és superior que el de la columna, tot i que cap de les diferències és estadísticament significativa.

Els resultats d'aquesta MA s'han d'interpretar amb cautela atès que té diverses limitacions. Cal destacar que, tant en la MA com en la MAX, es va distingir entre les diferents formulacions i dosis, la qual cosa va fer que el nombre d'estudis inclosos en cadascuna de les MA fos molt baix per a la majoria de tractaments estudiats. El risc de biaix (*risc of bias*, ROB) va ser baix en pocs estudis i, en més de la meitat (58%), aquest risc va ser alt o incert. A més, la majoria d'anàlisis van tenir un grau d'heterogeneïtat molt alt, la qual cosa dificulta la interpretació dels resultats.

La MAX de Cortese *et al.*³³ publicada l'any 2018 va incloure ACA amb cegament doble de com a mínim una setmana de durada, en infants, adolescents i adults amb diagnòstic de TDAH segons les diferents versions del DSM o el CIM (Classificació internacional de malalties). Es van excloure els estudis de retirada aleatoritzada. L'anàlisi primària va considerar l'eficàcia, mesurada com el canvi en la gravetat dels símptomes del TDAH basada en les valoracions de l'investigador. També es va considerar la tolerabilitat mitjançant la proporció de pacients que van abandonar el tractament per causa dels efectes adversos. Es va dur a terme una MA per a cadascun dels fàrmacs individuals i una MAX per separat per a infants i per a adults.

En la MA en adults, que va incloure 51 ACA, es va observar que el grup de les amfetamines, el metilfenidat i l'atomoxetina es van mostrar superiors a placebo quant al canvi en els símptomes del TDAH informats per l'investigador (diferència mitjana estandarditzada). A més, el grup d'amfetamines va ser superior quan es va comparar amb atomoxetina i metilfenidat.

Taula 15. Resultats de la MA i la MAX. Eficàcia valorada pels investigadors. Diferència mitjana estandarditzada (DME) i IC 95%

	ATX	MF	PBO
ATX			-0,45 (-0,58 a -0,32)*
Amfetamines	-0,34 (-0,58 a -0,10)*	-0,29 (-0,54 a -0,05)*	-0,79 (-0,99 a -0,58)**
MF			-0,49 (-0,64 a -0,35)**

ATX: atomoxetina; MF: metilfenidat; PBO: placebo.

Es mostren les comparacions que van ser estadísticament significatives. El signe negatiu significa que el fàrmac de la fila és superior que el de la columna.

* Qualitat de l'evidència baixa; **qualitat de l'evidència moderada.

D'altra banda, les amfetamines, l'atomoxetina i el metilfenidat van tenir més abandonaments deguts a efectes adversos que placebo. Tanmateix, no es van veure diferències en la taxa d'abandonaments entre els diferents tractaments.

Aquesta MA presenta algunes limitacions relacionades amb la qualitat i el risc de biaix dels estudis inclosos, en la definició de les variables d'eficàcia i en el fet que no es va distingir entre diferents formulacions/dosis dels tractaments.

Per últim, la MA publicada el 2018 per Stuhec *et al.*³⁴ va incloure 19 ACA que van avaluar l'eficàcia dels diferents fàrmacs psicoestimulants. Els estudis inclosos havien de tenir una durada mínima de 2 setmanes i incloure pacients ≥ 17 anys amb diagnòstic de TDAH, ja fos durant la infància, l'adolescència o l'edat adulta. Els resultats d'interès van incloure la millora de la simptomatologia del TDAH mesurada amb diferents escales (diferències mitjanes estandarditzades [SMD] respecte a la basal), el manteniment del tractament i la discontinuació per esdeveniments adversos. Els resultats per a la MA de lisdexamfetamina i metilfenidat es mostren a la taula següent.

Taula 16. Resultats d'eficàcia i tolerabilitat dels fàrmacs

Comparació respecte a PBO	LDEX	MF
Effect size* (IC 95%)	-0,89 (-1,09 a -0,70)	-0,50 (-0,58 a -0,4)
Resposta (CGI ≤ 2 i reducció dels símptomes $\geq 30\%$), RR (IC 95%)	2,23 (1,76 a 2,83)	1,61 (1,41 a 1,84)
Pacients que es mantenen en tractament, RR (IC 95%)	1,04 (0,93 a 1,15)	0,97 (0,93 a 1,01)
Discontinuació per esdeveniments adversos, RR (IC 95%)	2,91 (0,98 a 8,68)	2,63 (1,90 a 3,64)

CGI: impressió clínica global; LDEX: lisdexamfetamina; MF: metilfenidat; PBO: placebo; RR: risc relatiu.

* L'effect size és la diferència mitjana estandarditzada entre els dos grups. Es calcula a partir de la diferència entre mitjanes dividida per la desviació estàndard (DE) de la població basal.

Lisdexamfetamina va ser més eficaç que placebo en la reducció de símptomes, amb una magnitud de l'efecte gran, mentre que l'efecte va ser mitjà per a metilfenidat. Els abandonaments per esdeveniments adversos van ser més freqüents amb metilfenidat que amb placebo, mentre que en el cas de lisdexamfetamina no es van observar diferències.

No es va fer una MAX entre els diferents tractaments. Entre les limitacions de la MA, els autors destaquen l'alt risc de biaix dels ACA inclosos i l'heterogeneïtat.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

A la taula següent es presenta un resum dels esdeveniments adversos més freqüents que s'han notificat per a atomoxetina, lisdexamfetamina i metilfenidat. S'ha inclòs només la informació de les reaccions adverses que es presenten amb una freqüència $\geq 1/10$ pacients (molt freqüent) i de $\geq 1/100$ a $< 1/10$ (freqüent).

La pèrdua de la gana, l'insomni, la boca seca, la cefalea i les nàusees són les reaccions adverses més freqüents, sense diferències significatives entre tractaments.

Hi ha altres efectes adversos que es presenten de forma diferencial entre atomoxetina i els fàrmacs estimulants, com són la disgèusia, rubor i fogots, trastorns renals i urinaris i trastorns de l'aparell reproductor i mama.

D'altra banda, els fàrmacs estimulants presenten amb més freqüència nerviosisme, agressivitat, labilitat afectiva, bruxisme, discinèsia i hiperactivitat psicomotora.

Taula 17. Reaccions adverses molt freqüents i freqüents d'atomoxetina, lisdexamfetamina i metilfenidat en adults¹⁴⁻¹⁸

	Atomoxetina	Lisdexamfetamina	Metilfenidat
Trastorns del metabolisme i la nutrició			
Pèrdua de la gana	Molt freqüent	Molt freqüent	Freqüent/Molt freqüent
Trastorns psiquiàtrics			
Insomni	Molt freqüent	Molt freqüent	Molt freqüent
Agitació	Freqüent	Freqüent	Freqüent
Disminució de la libido	Freqüent	Freqüent	Freqüent (1)
Depressió i estat d'ànim depressiu	Freqüent		Freqüent
Ansietat	Freqüent	Freqüent	Freqüent
Trastorns del son	Freqüent		Freqüent (2)
Nerviosisme			Molt freqüent
Labilitat afectiva		Freqüent	Freqüent
Agressivitat			Freqüent
Bruxisme		Freqüent	Freqüent
Irritabilitat	Freqüent	Freqüent	Freqüent
Comportament anormal			Freqüent
Atac de pànic			Freqüent (3)

	Atomoxetina	Lisdexamfetamina	Metilfenidat
Estrès			Freqüent
Crisi d'angoixa			Freqüent (4)
Trastorns del sistema nerviós			
Cefalea	Molt freqüent	Molt freqüent	Molt freqüent
Mareig	Freqüent	Freqüent	Freqüent
Disgèusia	Freqüent		
Parestèsia	Freqüent		
Somnolència	Freqüent		Freqüent
Tremolors	Freqüent	Freqüent	Freqüent (2)
Inquietud		Freqüent	
Discinèsia			Freqüent
Hiperactivitat psicomotora		Freqüent	Freqüent
Trastorns cardíacs			
Palpitacions	Freqüent	Freqüent	Freqüent/Molt freqüent
Taquicàrdia	Freqüent	Freqüent	Freqüent
Arrítmies			Freqüent
Trastorns vasculars			
Rubor	Freqüent		
Fogots	Freqüent		
Fredor perifèrica			Freqüent (4)
Hipertensió			Freqüent
Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínic			
Dispnea		Freqüent	Freqüent (2)
Tos			Freqüent
Dolor faringolaringi			Freqüent
Trastorns gastrointestinals			
Boca seca	Molt freqüent	Molt freqüent	Freqüent/Molt freqüent
Diarrea		Freqüent	Freqüent
Estrenyiment	Freqüent	Freqüent	
Dolor abdominal	Freqüent	Freqüent	Freqüent
Nàusees	Molt freqüent	Freqüent	Freqüent/Molt freqüent
Vòmits	Freqüent		Freqüent
Dispèpsia	Freqüent		Freqüent
Flatulència	Freqüent		
Malestar gàstric			Freqüent
Dolor dental			Freqüent
Pirèxia			Freqüent
Exploracions			
Increment PA	Molt freqüent	Freqüent	Freqüent
Increment FC	Molt freqüent		Freqüent

	Atomoxetina	Lisdexamfetamina	Metilfenidat
Pèrdua de pes	Freqüent	Freqüent	Freqüent
Trastorns de la pell i teixit subcutani			
Dermatitis	Freqüent		
Hiperhidrosi	Freqüent	Freqüent	Freqüent
Erupció	Freqüent		Freqüent
Pruïja			Freqüent
Urticària			Freqüent
Alopècia			Freqüent
Trastorns musculoesquelètics i del teixit conjuntiu			
Artràlgia			Freqüent
Trastorns renals i urinaris			
Disúria	Freqüent		
Pol·laciúria	Freqüent		
Dificultat per iniciar la micció	Freqüent		
Retenció urinària	Freqüent		
Trastorns de l'aparell reproductor i la mama			
Dismenorrea	Freqüent		
Trastorns en l'ejaculació	Freqüent		
Disfunció erèctil	Freqüent	Freqüent	
Prostatitis	Freqüent		
Dolor genital masculí	Freqüent		
Trastorns generals			
Astènia	Freqüent		
Fatiga	Freqüent	Freqüent	Freqüent (2)
Letargia	Freqüent		
Calfreds	Freqüent		
Sensació d'inquietud	Freqüent	Freqüent	Freqüent (4)
Set	Freqüent		Freqüent (2)
Dolor toràcic		Freqüent	
Pirèxia			Freqüent
Infeccions o infestacions			
Nasofaringitis			Freqüent

FC: freqüència cardíaca; **PA:** pressió arterial.

- (1) Reportada com a rara per a Medikinet®.
(2) Reportada com a poc freqüent per a Medikinet®.
(3) Només a la fitxa tècnica de Medikinet®.
(4) Només a la fitxa tècnica de Rubifen Retard®.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar les fitxes tècniques¹⁴⁻¹⁸ per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

Taula 18. Contraindicacions d'atomoxetina, lisdexamfetamina i metilfenidat

Atomoxetina	Lisdexamfetamina	Metilfenidat
<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients - Ús concomitant o en les dues setmanes abans o després d'IMAO - Glaucoma d'angle estret - Trastorns cardiovasculars greus (hipertensió greu, insuficiència cardíaca, malaltia arterial oclusiva, angina, malaltia cardíaca congènita hemodinàmicament significativa, cardiomiopaties, infart de miocardi, arrítmies potencialment mortals i canalopaties) - Trastorns cerebrovasculars greus (aneurisma cerebral o ictus) - Feocromocitoma o antecedents de feocromocitoma 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilitat a les amines simpaticomimètiques o a algun dels excipients - Ús concomitant o en les dues setmanes abans o després d'IMAO - Glaucoma - Hipertiroïdisme o tirotoxicosi - Estats d'agitació - Malaltia cardiovascular simptomàtica - Arterioesclerosi avançada - Hipertensió moderada o greu 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients - Ús concomitant o en les dues setmanes abans o després d'IMAO - Glaucoma - Hipertiroïdisme o tirotoxicosi - Diagnòstic o antecedents de depressió greu, anorèxia nerviosa / trastorns d'anorèxia, tendències suïcides, símptomes psicòtics, trastorns d'humor greus, mania, esquizofrènia i trastorn de la personalitat psicopàtica / trastorn límit de la personalitat - Diagnòstic o antecedents de trastorn bipolar (afectiu) greu i episòdic (tipus I) que no està ben controlat - Trastorns cardiovasculars greus (hipertensió greu, insuficiència cardíaca, malaltia arterial oclusiva, angina, malaltia cardíaca congènita hemodinàmicament significativa, cardiomiopaties, infart de miocardi, arrítmies potencialment mortals i canalopaties) - Trastorns cerebrovasculars greus (aneurisma cerebral, anomalies vasculars, incloent-hi vasculitis o apoplexia) - Feocromocitoma - Antecedents d'inacidesa pronunciada de l'estómac amb valors de pH per sobre de 5,5 en tractament amb blocadors dels receptors H2, inhibidors de la bomba de protons o antiàcids*

IMAO: inhibidor de la monoamino-oxidasa.

* Només per a Medikinet®.

Taula 19. Precaucions d'atomoxetina, lisdexamfetamina i metilfenidat¹⁴⁻¹⁸

	Atomoxetina	Lisdexamfetamina	Metilfenidat
Comportament suïcida	S'ha de vigilar l'aparició o l'empitjorament del comportament suïcida, ja que s'han notificat comportaments suïcides en infants i adolescents		
Abús i dependència		S'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb trastorn per abús de substàncies conegut pel risc potencial d'abús, mal ús o tràfic	
Risc CV	<p>S'ha de realitzar una <u>història clínica detallada</u> (la qual cosa inclou l'avaluació de l'historial familiar de mort sobtada o arrítmia ventricular) i una <u>exploració física</u> per avaluar la presència de malaltia cardíaca.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Anomalies cardíques estructurals greus, cardiomiopaties, anomalies del ritme cardíac greus, malaltia arterial coronària o altres problemes cardíacs greus</u>: no es recomana el seu ús <ul style="list-style-type: none"> - s'han notificat casos de mort sobtada en pacients amb anomalies cardíques estructurals (atomoxetina) i en infants (metilfenidat) i casos d'ictus, infart de miocardi i mort sobtada (estimulants a les dosis habituals per al TDAH) • <u>HTA i altres patologies CV</u>: es recomana precaució en pacients amb patologies que puguin veure's afectades per augments del ritme cardíac i de la pressió arterial (com HTA, IC, IM o arrítmies ventriculars) 		
Prolongació de l'interval QT	Atomoxetina i lisdexamfetamina poden prolongar l'interval QT		
Trastorns cerebrovasculars	S'ha d'avaluar en cada visita els signes i símptomes neurològics dels pacients amb altres factors de risc		S'ha d'avaluar en cada visita els signes i símptomes neurològics dels pacients amb altres factors de risc. S'ha de considerar el diagnòstic de vasculitis cerebral en qualsevol pacient que desenvolupi nous símptomes neurològics que encaixin amb un quadre d'isquèmia cerebral durant el tractament amb metilfenidat (mal de cap greu, entumiment, debilitat, paràlisi i problemes amb la coordinació, la visió, la parla, el llenguatge o la memòria)
Reaccions al·lèrgiques	S'han comunicat casos poc freqüents de reaccions al·lèrgiques, incloent-hi reaccions anafilàctiques, erupció, edema angioneuròtic i urticària		

Trastorns psiquiàtrics	L'administració d'atomoxetina pot associar-se a símptomes psicòtics i maníacs. Si apareixen, cal considerar la interrupció del tractament	L'administració d'estimulants podria exacerbar els símptomes de trastorns del comportament i el pensament	La comorbilitat dels trastorns psiquiàtrics en TDAH és freqüent i s'ha de tenir en compte a l'hora de prescriure medicaments estimulants. Si apareixen símptomes psiquiàtrics nous o empitjoren els preexistents, s'ha de valorar el benefici-risc per al pacient L'aparició o empitjorament de trastorns psiquiàtrics s'ha de controlar en tots els ajustos de dosi i després almenys cada 6 mesos i en totes les visites L'administració d'estimulants podria exacerbar els símptomes de trastorns del comportament i el pensament en pacients psicòtics. El metilfenidat també s'ha associat amb l'empitjorament de l'ansietat, l'agitació o la tensió preexistents
Tics	Rarament s'han notificat casos	L'administració d'estimulants podria exacerbar els tics motors i vocals i la síndrome de Tourette	Metilfenidat s'ha associat amb l'aparició o empitjorament de tics motors i verbals i amb l'empitjorament de la síndrome de Tourette. L'aparició de tics s'ha de controlar a tots els ajustos de dosi i després almenys cada 6 mesos i a totes les visites
Comportament agressiu, hostilitat i labilitat emocional	El tractament amb atomoxetina pot associar-se a aquests comportaments i cal vigilar si aquests apareixen o empitjoren		El tractament amb estimulants pot causar l'aparició o l'empitjorament d'agressivitat o hostilitat. S'ha de controlar la seva aparició a l'inici del tractament, a cada ajust de dosi i després almenys cada 6 mesos i a cada visita
Crisis convulsives	Existeix un risc potencial d'aparició de convulsions. Si es presenten crisis, s'ha d'interrompre la medicació	Els estimulants poden reduir el llindar convulsiu en pacients amb un historial previ de crisis convulsives, en pacients amb anomalies prèvies de l'EEG sense evidència de crisi i, en casos molt rars, en pacients sense historial de crisi i sense indicis de crisi en l'EEG. Si es presenten crisis, s'ha d'interrompre la medicació	
Alteracions visuals		S'ha notificat dificultat d'acomodació i visió borrosa durant el tractament amb estimulants	
Retirada			Es requereix una supervisió acurada ja que la retirada pot desemmascarar una depressió, així com hiperactivitat crònica. Alguns pacients poden necessitar seguiment a llarg termini

Ús a llarg termini (> 12 mesos)			La seguretat i eficàcia de la utilització de metilfenidat a llarg termini no s'han avaluat de forma sistemàtica en estudis controlats. S'ha de controlar de forma contínua als pacients amb tractament a llarg termini quant a l'estat cardiovascular, creixement (infants), pes, gana, aparició o empitjorament de trastorns psiquiàtrics preexistents. Cal realitzar avaluacions periòdiques de la utilitat del fàrmac a llarg termini, mantenint períodes de prova sense medicació per avaluar el funcionament del pacient
Edat avançada			No s'ha d'administrar en pacients més grans de 60 anys
Priapisme			S'han notificat ereccions prolongades i doloroses associades a l'ús de metilfenidat, relacionades sobretot amb un canvi en la pauta de tractament
Dopatge			Pot induir un fals positiu per amfetamines en les proves de laboratori, especialment en el test d'immunoassaig

EEG: electroencefalograma; **HTA:** hipertensió arterial; **IC:** insuficiència cardíaca; **IM:** infart de miocardi; **TDAH:** trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat.

Taula 20. Interaccions d'atomoxetina, lisdexamfetamina i metilfenidat

Atomoxetina	Lisdexamfetamina	Metilfenidat
<ul style="list-style-type: none"> - <u>IMAO</u>: no s'han d'administrar conjuntament ni en els 14 dies posteriors a la finalització del tractament amb un IMAO - <u>Inhibidors del CYP2D6 (ISRS, quinidina, terbinafina, etc.)</u>: si s'administren conjuntament pot ser necessari un escalat de dosi més lent i una dosi final menor d'atomoxetina - <u>Inhibidors del citocrom P450 diferents al CYP2D6</u>: es recomana precaució atès que es desconeix el risc clínicament rellevant de l'augment de l'exposició d'atomoxetina <i>in vivo</i> - <u>Agonistes beta-2</u>: es recomana precaució atès que atomoxetina pot potenciar l'acció del salbutamol sobre el sistema CV en pacients tractats amb dosis altes de salbutamol mitjançant nebulitzador o per via sistèmica - <u>Fàrmacs que prolonguen l'interval QT</u>: existeix un risc potencial quan s'administra atomoxetina amb fàrmacs que prolonguen l'interval QT (com neuroleptics, antiarrítmics de classe IA i III, moxifloxací, eritromicina, metadona, mefloquina, antidepressius tricíclics, liti o cisaprida), fàrmacs que provoquen desequilibri electrolític (com diürètics tiazídics) i inhibidors del CYP2D6 - <u>Antihipertensius</u>: pot reduir l'eficàcia dels fàrmacs antihipertensius - <u>Fàrmacs que augmentin la pressió arterial</u>: es recomana precaució si s'administren conjuntament - <u>Fàrmacs que actuen sobre la noradrenalina (imipramina, venlafaxina, mirtazapina o descongestius, com pseudoefedrina o fenilefrina)</u>: es recomana precaució si s'administren conjuntament 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>IMAO</u>: no s'han d'administrar conjuntament ni en els 14 dies posteriors a la finalització del tractament amb un IMAO - <u>Acidificants</u> (vitamina C, diürètics tiazídics, dietes riques en proteïna animal, diabetis, acidosis respiratòria, etc.): augmenten l'excreció urinària i redueixen la semivida de l'amfetamina - <u>Alcalinitzants</u> (bicarbonat de sodi, dietes riques en fruites i verdures, infeccions de les vies urinàries, vòmits, etc.): redueixen l'excreció urinària i augmenten la semivida de l'amfetamina - <u>Antihipertensius</u>: les amfetamines poden reduir l'eficàcia de la guanetidina i altres antihipertensius - <u>Analgèsics narcòtics</u>: les amfetamines poden potenciar-ne l'efecte - <u>Clorpromazina, haloperidol i carbonat de liti</u>: les amfetamines poden reduir-ne l'efecte - <u>ISRS i IRSN</u>: el seu ús conjuntament amb amfetamines rarament s'ha associat a l'aparició de la síndrome serotoninèrgica, que també s'ha associat a casos de sobredosi d'amfetamines 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Antihipertensius</u>: pot reduir l'eficàcia dels fàrmacs antihipertensius - <u>Fàrmacs amb marge terapèutic estret</u>: es recomana precaució si s'administren conjuntament - <u>Antidepressius tricíclics, ISRS, anticoagulants cumarínics i alguns antiepilèptics</u>: pot ser necessari ajustar la dosi i monitorar els nivells plasmàtics, ja que metilfenidat pot inhibir-ne el metabolisme - <u>IMAO</u>: no s'han d'administrar conjuntament ni en els 14 dies posteriors a la finalització del tractament amb un IMAO - <u>Fàrmacs que augmentin la pressió arterial</u>: es recomana precaució si s'administren conjuntament - <u>Anestèsics halogenats</u>: si es té previst realitzar una cirurgia, el tractament amb metilfenidat no s'hauria d'usar el dia de la cirurgia - <u>Alcohol</u>: es recomana que els pacients s'abstinguin de consumir-ne durant el tractament - <u>Agonistes alfa-2 d'acció central (ex.: clonidina)</u>: s'han notificat efectes adversos greus amb l'ús concomitant d'aquests fàrmacs, incloent-hi la mort sobtada - <u>Fàrmacs dopaminèrgics i antidopaminèrgics (DOPA, antipsicòtics, antidepressius tricíclics, etc.)</u>: es recomana precaució si s'administren conjuntament

IMAO: inhibidor de la monoamino-oxidasa; **IRSN**: inhibidor de la recaptació de serotonina i noradrenalina; **ISRS**: inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina.

6.3. Pla de gestió de riscos

No s'aplica.

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'evidència de l'eficàcia d'atomoxetina, lisdexamfetamina i metilfenidat en el tractament dels símptomes del TDAH en adults prové d'ACA amb cegament doble i controlats amb placebo. Les durades dels estudis són variables, i van de 4 setmanes a 52 setmanes. Per a lisdexamfetamina no es disposa d'estudis comparats amb placebo més enllà de les 10 setmanes.

Les variables utilitzades per a la mesura de l'eficàcia clínica varien entre els estudis, tot i que, en general, les escales utilitzades valoren els mateixos símptomes del TDAH en adults, que s'agrupen en símptomes d'inatenció i d'hiperactivitat/impulsivitat. A més de les escales de gravetat del TDAH, la majoria d'estudis també han inclòs escales que valoren algun aspecte específic del TDAH (per exemple, la funció executiva valorada amb el BRIEF-A), escales de qualitat de vida o de discapacitat (com la SDS). D'altra banda, per a la inclusió dels pacients es requeria un diagnòstic del TDAH de l'adult, segons els criteris de la versió del DSM vigent en el moment de la realització de l'estudi. En tots els ACA aquesta va ser el DSM-IV o IV-TR. La versió actual del DSM (DSM-5), respecte a les versions anteriors (DSM-IV i DSM-IV-TR), presenta variacions en els criteris de TDAH en adults quant al nombre de símptomes que han d'estar presents per al diagnòstic o l'edat en què es van manifestar els símptomes, tot i que els símptomes cardinals segueixen sent els mateixos.

Els criteris d'inclusió no requerien que el diagnòstic fos a l'edat adulta i, quant als tractaments previs dels pacients, tots els estudis van incloure pacients que havien rebut tractaments previs i, per tant, pocs pacients van ser naïf al tractament. La informació sobre els tractaments previs que havien rebut els pacients, ja fos durant la infància i l'adolescència o ja en l'edat adulta, no s'ha identificat a les publicacions dels ACA. El fet que molts dels pacients ja haguessin rebut prèviament tractaments pel TDAH fa que el tractament s'hagi pogut desemmascarar pels efectes característics dels fàrmacs que pot reconèixer el pacient ja experimentat.

Tots els estudis inclosos a l'informe van excloure els pacients amb determinades comorbiditats psiquiàtriques no controlades, amb especial èmfasi en el trastorn per abús de substàncies. Atès que un percentatge molt important de pacients adults amb TDAH presenten comorbiditats psiquiàtriques, aquest aspecte podria limitar l'extrapolació dels resultats a la població de pacients que presenten aquests trastorns en el moment d'inici del tractament.

Atomoxetina, lisdexamfetamina i metilfenidat van mostrar diferències estadísticament significatives respecte a placebo en les diferents variables avaluades en tots els estudis. No obstant això, el fet que les escales utilitzades als ACA no són d'ús habitual a la pràctica clínica i que no està clarament establerta la rellevància clínica de la magnitud de les diferències observades en la puntuació de les escales entre grups, fa que sigui difícil interpretar la magnitud del benefici que s'observa en els ACA. En la majoria d'ACA es va calcular la mida de l'efecte (*effect size*), una mesura estandarditzada que es calcula a partir de la diferència entre mitjanes dividida per la desviació estàndard de la població basal. Permet comparar la magnitud dels efectes entre els estudis amb diferents poblacions i escales de mesura. Segons aquest paràmetre, s'estima que la magnitud de l'eficàcia quant a la remissió dels símptomes en comparació amb placebo va ser de petita a mitjana per a atomoxetina i metilfenidat i de mitjana a gran per a lisdexamfetamina.

No es disposa d'estudis comparatius entre els diferents fàrmacs avaluats. Dues de les MA revisades incloïen una MAX per comparar els diferents fàrmacs entre si. En la primera de les MA, no es van trobar diferències entre els tractaments i, en la segona MAX revisada, es va observar

que les amfetamines eren més eficaces que l'atomoxetina i el metilfenidat. D'altra banda, en dues de les MA, la comparació de les amfetamines i la lisdexamfetamina amb placebo va mostrar una reducció de símptomes més gran que a la comparació d'atomoxetina i metilfenidat amb placebo. Aquests resultats s'han d'interpretar amb cura, ja que no són comparacions directes i les MA tenien força limitacions, com el risc de biaix i l'heterogeneïtat.

Per als tres fàrmacs avaluats, el perfil de seguretat és consistent amb el seu mecanisme d'acció i, per tant, derivat de l'acció noradrenèrgica tant a nivell del sistema nerviós central com perifèric. Tots tres són fàrmacs amb una àmplia experiència d'ús, especialment en infants i, per tant, les reaccions adverses estan ben caracteritzades. Les principals reaccions adverses de tots tres fàrmacs són la pèrdua de la gana, l'insomni, la cefalea, la boca seca, la cefalea i les nàusees. Tanmateix, l'experiència i els ACA també ha evidenciat que el perfil de seguretat pot ser diferent en infants, adolescents i en adults de manera que algunes de les reaccions adverses es presenten amb més freqüència en adults, com per exemple els trastorns gastrointestinals, els trastorns del son, l'acatísia, l'ansietat, els atacs de pànic i l'agitació amb metilfenidat i lisdexamfetamina. En el cas de l'atomoxetina, el perfil de seguretat no seria tant diferent en infants i adults per a la majoria de reaccions adverses, tot i que les nàusees es presenten més freqüentment en adults. Cal destacar que entre les reaccions adverses més freqüents es troben les relacionades amb l'increment de la pressió arterial i la freqüència cardíaca, fet que pot ser rellevant en els pacients amb patologies de base en les quals aquests augments poden tenir una repercussió. El fet que els perfils de seguretat siguin ben coneguts fa que la majoria de reaccions adverses puguin ser manejades a partir d'una bona selecció dels pacients i de mesures de monitoratge.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

Taula 21. Cost d'atomoxetina, lisdexamfetamina i metilfenidat

	Atomoxetina	Lisdexamfetamina	Metilfenidat
Presentació	Strattera® i Atomoxetina EFG, 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg càpsules dures	Elvanse Adultos® 30, 50 i 70 mg càpsules dures	Medikinet® 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 mg càpsules dures d'alliberació modificada Rubifen Retard® EFG 10, 20, 30, 40 mg càpsules dures d'alliberació modificada
Posologia	40-100 mg/dia	30-70 mg/dia	10-80 mg/dia
Cost dia†	1,04-2,60 €	2,56 €	0,28-2,24 €
Cost tractament anual	380,0-949,9 €	934,16 €	102,2-817,36 €

† Cost calculat a partir del preu de facturació amb la deducció aplicada, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), el 15 d'octubre de 2021.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Segons les dades del fitxer de prestacions farmacèutiques del CatSalut, els anys 2020 i 2021 hi va haver a Catalunya 11.817 i 13.413 pacients ≥ 18 anys amb dispensació. La distribució segons el fàrmac es presenta a la taula següent.

Taula 21. Cost d'atomoxetina, lisdexamfetamina i metilfenidat

	2020		2021	
	Pacients amb dispensació	Cost†	Pacients amb dispensació	Cost†
Atomoxetina	947	451.219,7 €	1.143	372.177,63 €
Lisdexamfetamina	1.676	1.304.865,9 €	1.953	1.432.940,75 €
Metilfenidat	9.595	2.267.468,86 €	10.823	2.304.244,31 €

† Correspon a l'import íntegre dispensat.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Guía de práctica clínica sobre las intervenciones terapéuticas en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), 2017¹

Recomanacions:

- En adults es recomana el tractament farmacològic com a primera línia en els casos moderats i greus i en els casos lleus es pot fer tractament psicològic o farmacològic (grau de recomanació B).
- Els fàrmacs que es poden utilitzar en el tractament d'adults són el metilfenidat, la lisdexamfetamina, la guanfacina i l'atomoxetina (recomanació basada en un consens).

Resum de l'evidència:

- El metilfenidat és eficaç a curt termini per al tractament del TDAH en adults. La seva seguretat és qüestionable atès l'elevat nombre de casos d'interrupció del tractament pels efectes adversos induïts en persones adultes.
- En adults, el metilfenidat d'alliberament osmòtic (OROS) va ser eficaç i ben tolerat, independentment de factors com l'edat de diagnòstic o el grau de TDAH.
- En adults, el metilfenidat d'alliberament prolongat s'associa amb la disminució de símptomes de TDAH amb bona tolerància a excepció de petits efectes sobre la freqüència cardíaca.
- La lisdexamfetamina és eficaç en el tractament del TDAH en l'adult i millora la funció executiva amb tolerància similar a la del placebo. També aconseguix millores en la qualitat de vida dels adults amb TDAH.
- L'efecte beneficiós en la reducció de símptomes obtingut per a l'atomoxetina és modest per la qual cosa és possible que el benefici no compensi els efectes adversos, fent que els pacients adults abandonin la medicació. Hi ha poca evidència que doni suport a l'ús de l'atomoxetina en adults.

CADDRA. Canadian ADHD Practice Guidelines, edició 4.1, 2020³

- Considera tractaments de primera línia els fàrmacs estimulants de llarga durada. Tant el metilfenidat com les amfetamines tenen un perfil d'eficàcia i seguretat molt similar quan es consideren a nivell poblacional. Tanmateix, a nivell individual, poden haver-hi diferències en la resposta a una o altra classe.
- Es recomana que es provin les diferents classes dels fàrmacs de primera línia abans de canviar a un fàrmac de segona línia. Considera fàrmacs de segona línia l'atomoxetina i la guanfacina i els estimulants d'acció curta o intermèdia. S'han d'utilitzar en pacients que tenen problemes de tolerabilitat amb els fàrmacs de primera línia, en aquells que han tingut una resposta subòptima a aquests i quan els fàrmacs estimulants estan contraindicats.

- A l'hora de seleccionar el tractament per al TDAH s'han de tenir en compte tant els factors relacionats amb el pacient com els relacionats amb la medicació.

Guia de l'Associació de Societats Científiques Mèdiques d'Alemanya (AWMF), 2017²

- El tractament farmacològic es considera l'opció principal de teràpia en adults, fins i tot amb símptomes i deterioraments lleus i moderats.
- El tractament en adults a partir de 18 anys es pot començar amb formulacions de llarga durada de metilfenidat. Aquests fàrmacs també es poden prescriure a pacients d'edat avançada.
- El tractament en adults també es pot iniciar amb atomoxetina.

Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE Guideline núm. 87, 2018¹²

S'ha d'oferir tractament farmacològic als adults amb TDAH si els símptomes encara causen un deteriorament significatiu en almenys un domini després d'haver implementat i revisat les modificacions ambientals.

Abans d'iniciar el tractament s'ha de fer una avaluació completa, que ha d'incloure:

- (1) Una valoració per confirmar que continuen complint els criteris per al TDAH i necessiten tractament.
- (2) Una valoració de la salut mental i les circumstàncies socials, que inclou la presència d'altres malalties psiquiàtriques i del neurodesenvolupament, les circumstàncies educatives o laborals actuals, l'avaluació del risc d'abús de substàncies i les necessitats especials d'atenció.
- (3) Una revisió de la salut física, que inclou els antecedents mèdics, tenint en compte els trastorns que poden ser contraindicacions per a medicaments específics, la medicació actual, l'alçada i pes (mesurats i registrats en funció del rang normal per edat, alçada i sexe), la freqüència cardíaca i la pressió arterial basals (mesurades de forma adequada i comparades amb el rang normal per edat) i una avaluació cardiovascular.

Quant als fàrmacs d'elecció, la guia fa les recomanacions següents:

- Oferir lisdexamfetamina o metilfenidat com a tractament farmacològic de primera línia per a adults amb TDAH.
- S'ha de considerar canviar a lisdexamfetamina en adults que han tingut una prova amb metilfenidat durant 6 setmanes a una dosi adequada, però que no hagin obtingut prou beneficis en termes de reducció dels símptomes de TDAH i del deteriorament associat.
- S'ha de considerar canviar a metilfenidat en adults que han tingut una prova amb lisdexamfetamina de 6 setmanes a una dosi adequada, però que no han obtingut prou beneficis en termes de reducció dels símptomes de TDAH i del deteriorament associat.
- S'ha de considerar l'atomoxetina quan el pacient no tolera la lisdexamfetamina i el metilfenidat, quan els símptomes no responen després de 6 setmanes de tractament adequat a aquests.

Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. European network Adult ADHA (ENAA), 2019³⁵

- El tractament dels adults amb TDAH ha de seguir un enfocament multimodal i multidisciplinari, que inclou la psicoeducació, la farmacoteràpia, la teràpia cognitivoconductual (TCC) i el *coaching* per al TDAH.
- Abans d'iniciar el tractament, cal que s'hagin estudiat totes les comorbiditats, per tal d'establir quin és la millor seqüència de tractament. En general, es prioritza el trastorn més greu.
- Recentment s'ha publicat una revisió sistemàtica i una metaanàlisi en xarxa sobre l'eficàcia i la tolerabilitat comparativa dels medicaments per al TDAH en infants, adolescents i adults. Els seus resultats indiquen que la primera opció farmacològica per al TDAH en infants i adolescents és el metilfenidat i en els adults serien les amfetamines. No obstant, no es disposa de comparacions directes sobre l'eficàcia dels fàrmacs.
- L'atomoxetina pot ser una bona opció amb en pacients amb TDAH i ansietat, atès que aquesta es pot agreujar si s'administren estimulants.

Informe de posicionament terapèutic

Cap dels tres fàrmacs avaluats disposa d'informe de posicionament terapèutic per a la indicació avaluada.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 22. Recomanacions d'altres organismes

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació		
		Atomoxetina	Lisdexamfetamina	Metilfenidat
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*	Anglaterra	Indicació per a adults no avaluada	Indicació per a adults no avaluada	Indicació per a adults no avaluada
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	04.10.2013 ³⁶ Acceptat per al tractament en adults	10.08.2015 ³⁷ Acceptat per al tractament en adults	Indicació per a adults no avaluada
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**	Canadà	Indicació per a adults no avaluada	Indicació per a adults no avaluada	Indicació per a adults no avaluada
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	Indicació per a adults no avaluada	Indicació per a adults no avaluada	24.06.2020 ³⁸ Revaluació de l'ús de metilfenidat. Es fa èmfasi en el fet que, en adults, no està indicat per a l'inici del tractament en adults, només per a la continuïtat del tractament

* El 2018 el NICE va publicar una guia del maneig del TDAH¹² on queden recollides les recomanacions d'ús per a aquests tres fàrmacs.

** El 2016 el CADTH va publicar un document de revisió de les recomanacions per al tractament del TDAH³⁹, on queden recollides les recomanacions d'ús per a aquests tres fàrmacs.

Bibliografia

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre las intervenciones Terapéuticas en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (ACS). DOI: 10.46995/gpc_574
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Long version of the interdisciplinary evidence- and consensusbased (S3) guideline "Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in children, adolescents and adults" AWMF Registration No. 028-045. 2017.
3. CADDRA - Canadian ADHD Resource Alliance: Canadian ADHD Practice Guidelines, 4.1 Edition, Toronto ON; CADDRA, 2020. [Internet]. [citat 3 setembre 2021]. Disponible a: <https://www.caddra.ca/canadian-adhd-practice-guidelines/>
4. Quintero Gutiérrez del Álamo FJ, García Campos N. Actualización en el manejo del TDAH. Lúa Ediciones. 2019;3(0):29-36.
5. Cerrillo-Urbina AJ, García-Hermoso A, Martínez-Vizcaíno V, Pardo-Guijarro MJ, Ruiz-Hermosa A, Sánchez-López M. Prevalence of probable Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms: Result from a Spanish sample of children. BMC Pediatr. 2018;18(1):1-7. DOI: 10.1186/s12887-018-1083-1
6. Young S, Adamo N, Ásgeirsdóttir BB, Branney P, Beckett M, Colley W, et al. Females with ADHD: An expert consensus statement taking a lifespan approach providing guidance for the identification and treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in girls and women. BMC Psychiatry. 2020;20(1):1-27. DOI: 10.1186/s12888-020-02707-9
7. Adler L, Cohen J. Diagnosis and evaluation of adults with attention-deficit / hyperactivity disorder. Psychiatr Clin North Am. 2004;27:187-201. DOI: 10.1016/j.psc.2003.12.003
8. Adler LA, Dirks B, Deas PF, Raychaudhuri A, Dauphin MR, Lasser RA, et al. Lisdexamfetamine 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. juliol 2013;74(7):694-702. DOI: 10.4088/JCP.12m08144
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 2013. [Internet]. [citat 6 setembre 2021]. Disponible a: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
10. Young JL, Goodman DW. Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Diagnosis, Management, and Treatment in the DSM-5 Era. Prim Care Companion CNS Disord. 2016;18(6):doi:10.4088/PCC.16r02000 [Internet]. [citat 6 setembre 2021]. Disponible a: <https://www.psychiatrist.com/pcc/psychiatry/adult-adhd-in-the-dsm-era/>
11. Lopez PL, Torrente FM, Ciapponi A, Lischinsky AG, Cetkovich-Bakmas M, Rojas JI, Romano M, Manes FF. Cognitive-behavioural interventions for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. A [Internet]. [citat 28 octubre 2021]. Disponible a: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010840.pub2/epdf/fullDOI:10.1002/14651858.CD010840.pub2.www.cochranelibrary.com>
12. National Collaborating Centre for Mental Health. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. Nice Guideline nº 87. Natl Inst Heal Clin Excell. 2018;(September 2019):62.
13. Ficha técnica de Intuniv® (guanfacina). Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
14. Ficha técnica de Strattera® (atomoxetina).Lilly S.A.. Madrid, España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citat 8 octubre 2021]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67660/FT_67660.html
15. Ficha técnica de Strattera® (atomoxetina) solución oral.Lilly S.A. Madrid, España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citat 28 octubre 2021]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79268/FT_79268.pdf

16. Ficha técnica de ELvance Adultos® (lisdexanfetamina). Shire Pharmaceuticals Ireland Limited Dublin (Irlanda). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citad 8 octubre 2021]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82336/FT_82336.html
17. Ficha técnica de Medikinet® (metilfenidato). MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG. Iserlohn (Alemania): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citad 8 octubre 2021]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68542/FT_68542.html
18. Ficha técnica de Rubifen retard® (metilfenidato). Laboratorios Rubió, S.A. Barcelona, España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citad 8 octubre 2021]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/84352/FT_84352.pdf
19. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, et al. Atomoxetine in Adults with ADHD : Two Randomized , Placebo-Controlled Studies. *Biol Psychiatry*. 2003;53:112-20. DOI: 10.1016/S0006-3223(02)01671-2
20. Durell TM, Adler LA, Williams bDW, Deldar A, MCGough JJ, Glaser PE, et al. Atomoxetine Treatment of Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder in Young Adults With Assessment of Functional Outcomes. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Clin Pharmacol*. 2013;33(1):45-54. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31827d8a23
21. Adler LA, Spencer PT, Brown TE, Holdnack J, Saylor K, Schuh K, et al. Once-Daily Atomoxetine for Adult Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder. A 6-Month, Double-Blind Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(1):44-50. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318192e4a0
22. Young JL, Sarkis E, Qiao M, Wietecha L. Once-daily treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(2):51-60. DOI: 10.1097/WNF.0b013e31820c00eb
23. Adler LA, Spencer TJ, Levine LR, Ramsey JL, Ball SG, Allen AJ, et al. Functional Outcomes in the Treatment of Adults With ADHD. *J Atten Disord*. 2008;11:720-7.
24. Upadhyaya H, Ramos-quirola JA, Adler LA, Williams D, Tanaka Y, Lane JR, et al. Maintenance of Response After Open-Label Treatment with Atomoxetine Hydrochloride in International European and Non-European Adult Outpatients with Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder : A Placebo-Controlled , Randomised Withdrawal Study. *Eur J Psychiatry*. 2013;27:185-205.
25. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. setembre 2008;69(9):1364-73. DOI: 10.4088/jcp.v69n0903
26. Brams M, Weisler R, Findling RL, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-cornwell MC, et al. Maintenance of Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Randomized Withdrawal Design. *J Clin Psychiatry*. 2012;(73):977-83. DOI: 10.4088/JCP.11m07430
27. Rösler M, Fischer R, Ammer R, Ose C, Retz W. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder Received: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;120-9. DOI: 10.1007/s00406-008-0845-4
28. Rösler M, Retz W, Fischer R, Ose C, Alm B, Deckert J, et al. Twenty-four-week treatment with extended release methylphenidate improves emotional symptoms in adult ADHD. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11:709-18. DOI: 10.3109/15622971003624197
29. Retz W, Rösler M, Ose C, Scherag A, Alm B, Philipsen A, et al. Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD : A randomized placebo-controlled , multi-centre study with extended-release methylphenidate. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13:48-59. DOI: 10.3109/15622975.2010.540257
30. Philipsen A, Jans T, Graf E, Matthies S, Borel P, Colla M, et al. Effects of Group Psychotherapy, Individual Counseling, Methylphenidate, and Placebo in the Treatment of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(12):1199-210. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2146

31. Huss M, Ginsberg Y, Tvedten T, Arngrim T, Philipsen A, Carter K, et al. Methylphenidate Hydrochloride Modified-Release in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder : A Randomized Double-Blind Placebo- Controlled Trial. *Adv Ther.* 2014;31:44-65. DOI: 10.1007/s12325-013-0085-5
32. Elliot J, Johnston A, Husereau D, Kelly SE, Eagles C, Charach A, et al. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults : A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15:1-35. DOI: 10.1371/journal.pone.0240584
33. 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. *The Lancet Psychiatry.* 2018;5(9):727-38. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30269-4
34. Stuhec M, Luki P, Locatelli I. Efficacy , Acceptability , and Tolerability of Lisdexamfetamine , Mixed Amphetamine Salts , Methylphenidate , and Modafinil in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults : A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2018;53:121-33. DOI: 10.1177/1060028018795703
35. Kooij JJS, Bijnenga D, Salerno L, Jaeschke R, Bitter IJ, Balázs J, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry.* 2019;56:14-34. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2018.11.001
36. Scottish Medicines Consortium. Atomoxetine (Strattera®) in adults. [Internet]. 2013. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1277/atomoxetine_strattera_final_october_2013_for_website.pdf DOI: 10.4135/9781452276175.n148
37. Scottish Medicines Consortium. lisdexamfetamine dimesylate (Elvanse Adult®) [Internet]. 2015 [citat 1 desembre 2021]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lisdexamfetamine-dimesylate-elvanse-adult-fullsubmission-107915/>
38. Haute Autorité de Santé. Reevaluation of medicinal products containing methylphenidate. [Internet]. 2020. Disponible a: https://has-sante.fr/jcms/p_3210115/en/medikinet
39. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacologic Management of Patients with ADHD: A Review of Guidelines. Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal [Internet]. 2016. Disponible a: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/mar-2016/RC0759 ADHD Management Final.pdf>