

Folia Pharmacotherapeutica juli 2023

Guanfacine (Intuniv®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Intuniv® (hoofdstuk 10.4) is de enige specialiteit op basis van guanfacine (verlengde afgifte) die in België gecommmercialiseerd is voor ADHD (situatie op 01/07/2023). De SKP vermeldt als indicatie de behandeling van ADHD bij **kinderen vanaf 6 jaar en adolescenten bij wie stimulerende middelen niet geschikt zijn, niet goed worden verdragen of niet effectief zijn.**

De voornaamste ongewenste effecten van guanfacine zijn sedatie en slaperigheid, hoofdpijn, hypotensie, bradycardie, syncope, verlenging van het QT-interval en gewichtstoename^{1, 2}. Rebound hypertensie is geobserveerd na plots stoppen³.

Guanfacine was bij commercialisatie enkel kortdurend vergeleken met placebo. Een open-label, industrie gesponsorde studie gepubliceerd na commercialisatie onderzocht de veiligheid (primair eindpunt) en werkzaamheid (secundair eindpunt) op lange termijn (2 jaar)⁴. Slaperigheid, hoofdpijn en vermoeidheid waren de vaakst gemelde ongewenste effecten in deze studie. De ADHD-symptomen verbeterden met guanfacine, maar de grote uitval en het gebrek aan een controlegroep bemoeilijken interpretatie van deze bevinding.

Onderzoek specifiek bij kinderen en adolescenten die niet in aanmerking komen voor stimulantia (de doelgroep volgens de SKP) ontbreekt nog steeds. Ook vergelijkend onderzoek met andere ADHD-medicatie ontbreekt⁵.

Meldingen van suïciderelateerde gebeurtenissen en agressief gedrag na het in de handel brengen van guanfacine hebben geleid tot een aanpassing van de SKP⁶.

De Hoge Gezondheidsraad vermeldt guanfacine (en atomoxetine) als middel van derde keuze voor de medicamenteuze behandeling van ADHD bij kinderen vanaf 6 jaar, na methylfenidaat en dexamfetamine.

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering: Guanfacine heeft een zeer beperkte plaats in de behandeling van ADHD. Het is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten die niet in aanmerking komen voor stimulantia (de doelgroep volgens de SKP). Ook vergelijkend onderzoek met andere ADHD-medicatie ontbreekt. Bovendien heeft guanfacine een ongunstig veiligheidsprofiel (o.a. sedatie, gewichtstoename, cardiovasculaire ongewenste effecten, suïcidale ideaties en agressie). Guanfacine kost maandelijks tussen 80 en 100 euro en wordt niet terugbetaald (situatie op 01/07/2023).



In onze bronnen (zie InL 2.1.1) is slechts één nieuwe industrie-gesponsorde **open-label studie** vermeld die verschenen is na commercialisatie in België. De studie onderzocht de veiligheid en werkzaamheid van guanfacine op langere termijn⁴.

- 214 kinderen en adolescenten (74% jongens, gemiddelde leeftijd 11,7 jaar) die voordien deelnamen aan een placebogecontroleerde studie, kregen na een *washout* periode van 30 dagen dagelijks guanfacine XR (kinderen: max. 4 mg/d; adolescenten: max. 4 à 7 mg/d) en werden 2 jaar opgevolgd. Kinderen en adolescenten met psychiatrische co-morbiditeit en cardiovasculaire risicofactoren mochten niet deelnemen.
- De studie had als belangrijkste doel te onderzoeken of guanfacine veilig was en goed verdragen werd. Werkzaamheid was een secundair eindpunt.
- Ongeveer 38% van de deelnemers staakte de studie voortijdig. De meest genoemde reden was het zich terugtrekken uit de studie van de deelnemer (17,3%, geen verdere details). Bij 8,9% werd een gebrek aan effect als reden opgegeven; bij 3,3% ongewenste effecten (met name slaperigheid, agressie, eerstegraads atrioventriculair block, duizeligheid, middelenmisbruik en gewichtstoename).
- Slaperigheid (36%), hoofdpijn (28,5%), en vermoeidheid (20,1%) werden het vaakst gemeld.
- Bij 4,7% van de deelnemers traden ernstige ongewenste effecten op. Met uitzondering van fracturen (n = 4) en hersenschuddingen (n = 2) ging het telkens over één deelnemer. Volgens de onderzoekers was er geen verband met guanfacine. Er waren geen gevallen van syncope of klinisch relevante QT-verlenging.
- Bij een meerderheid van de deelnemers (ca. 79%) bleef de BMI stabiel over de opvolgingsperiode. Aan het einde van de studie waren 14 (6,8%) deelnemers obees, versus 3 (1,4%) bij studie-aanvang. De meeste deelnemers met obesitas aan het einde van de studie hadden al overgewicht (10) of obesitas (3) bij aanvang. De onderzoekers benadrukten het belang van regelmatige gewichtsoopvolging bij een behandeling met guanfacine, zeker bij kinderen met overgewicht.
- Bij 4,7% van de deelnemers werd agressie gemeld; 2,3% had suïcidale ideaties maar er werd geen suïcidaal gedrag vastgesteld.
- De symptomen, geëvalueerd op basis van verschillende ADHD-symptoomschalen, verminderden gemiddeld vanaf de eerste behandelingsweken en de verbetering bleef behouden tot het einde van de studie. De hoge uitval in combinatie met de *last observation carried forward analyse* (LOCF) en het ontbreken van een controlegroep bemoeilijken interpretatie van deze resultaten.

Bronnen

- 1 Anonymous. New drug: Guanfacine hydrochloride for attention deficit hyperactivity disorder. *Australian Prescriber* 2018;41:131-2. doi:10.18773/austprescr.2018.042
- 2 Anonymous. Guanfacine for ADHD in children and adolescents. *Drug Ther Bull* 2016;54:56-60. doi:10.1136/dtb.2016.5.0402
- 3 The Medical Letter. Drugs for ADHD. *The Medical Letter* 2020;62:9-16.
- 4 Huss M, Dirks B, Gu J, et al. Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018;27:1283-94. doi:10.1007/s00787-018-1113-4
- 5 Stolk LML. Nieuw geneesmiddel bij ADHD: guanfacine. *Geneesmiddelenbulletin* 2018;52:90-4.
- 6 EMA. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) - Active substance(s): guanfacine. EMEA/H/C/PSUSA/00010413/202103 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/intuniv-h-c-psusa-00010413-202103-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.