

Guanfacin hydroklorid (Intuniv) för behandling av barn och ungdomar med ADHD

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2014-12-08

Datum för leverans: 2015-03-09

Detta dokument är utformat för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen mycket knapphändig innan det godkänns och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför behandlas med försiktighet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Dokumentet är främst ämnat för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinator (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Guanfacin hydroklorid är utvecklat av Shire och har fått handelsnamnet Intuniv.

Intuniv innehåller den aktiva substansen guanfacin-hydroklorid, Det är ett långverkande, icke centralstimulerande läkemedel som ska tas en gång om dagen. Det är i tablettform med styrka 1 mg. Tänkt terapeutiskt intervall är 1-4 mg/dag med start på 1 mg och veckovis titrering till tillfredställande effekt.

Guanfacin är en selektiv α_2 -adrenerg receptoragonist. Selektiva α_2 -adrenerga receptoragonister utvecklades ursprungligen och användes som centralt aktiva läkemedel för behandling av hypertoni. De verkar genom att minska tonus i sympatiska nervsystemet och således minska resistansen i kärl [1].

Mekanismen för hur α_2 -adrenerga receptoragonister förbättrar symtomen vid ADHD är okänd. Förslag på hur dessa verkar kommer från prekliniska studier där det har påvisats att guanfacin verkar direkt i prefrontalcortex via postsynaptiska α_2 -adrenerga receptorer [2-4]. De har även påvisats verka indirekt genom att modulera locus coeruleus påverkan på prefrontalcortex [5]. I studier på icke-humana primater har man påvisat att guanfacin på ett dosberoende sätt förbättrar arbetsminnet och förbättrar fokusering och minskar avledbarhet [6,7].

Förväntat godkännande

Ansökan om godkännande är ställd till den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA för godkännande i Europa. Enligt företagets bedömning tror man på godkännande under 2015.

Kliniskt behov och patientpopulation

Prevalensen för barn varierar från olika studier men en siffra på 3-10% för barn i skolåldern ligger inom ramen för de flesta studier. När det gäller vuxna så finns det betydligt färre studier men baserat på dessa bör prevalensen ligga på 3-4%. Patientpopulationen är densamma som idag behandlas med metylfenidater, atomoxetin eller lisdexamfetamin. Alla patienter svarar inte bra på läkemedelsbehandling med idag befintliga preparat. Olika studier visar på olika resultat men ungefär 70 % av de som behandlas visar på olika grader av förbättringar. Således finns idag en population som inte påvisar någon större förbättring med dessa preparat [13]. Vanliga biverkningar vid behandling med centralstimulerande läkemedel är nedsatt aptit och sömnproblem. Dessa biverkningar leder ofta till att man måste arbeta med sömnen och inte sällan även med läkemedel för insomning. Viktnedgång är mycket vanligt som för barn i växande åldrar kan leda till att de tappar i sin längdtillväxtkurva. Detta leder ofta till insatser av dietist och i svåra fall avslutande av behandlingen.

För atomoxetin är vanliga biverkningar illamående, trötthet och nedsatt aptit som leder till dålig följsamhet i behandlingen.

Båda dessa läkemedelsgrupper ger även pulsökning och blodtrycksstegring vilket ibland fordrar bedömning av barnkardiolog.

Med tanke på biverkningar och brist på svar i dagens godkända läkemedel så är det ett intressant tillskott med ett läkemedel som har en annan biverkningsprofil.

Då patient har tics i kombination med ADHD, så har α 2-adrenerg receptoragonist använts i kombination med centralstimulerande läkemedel sedan länge och då som licensläkemedel. Detta beror på att α 2-adrenerga receptor-agonister har evidensbaserad effekt på tics [14] åtminstone om tics förekommer som ko-morbiditet till ADHD [15]. Evidensen är dock sämre för behandling av tics utan kombination med ADHD [16].

Det är en intressant framtida möjlighet att använda guanfacin som ensamt läkemedel eller i kombination med centralstimulerande läkemedel.

Förskrivarkategori

Medicinsk behandling av barn och ungdomar med ADHD sker främst av specialister inom barn- och ungdomspsykiatri, men även i viss mån barnläkare och då främst barnneurologer.

Rekommenderad behandling idag

Godkända läkemedel för behandling av ADHD för barn- och ungdomar under 18 år är:

- Metylfenidat, som tillhör gruppen centralstimulerande läkemedel. Dessa finns både som kortverkande läkemedel (Ritalin, Medikinet) och som långverkande former, Concerta depottablett, Ritalin kapsel med modifierad frisättning, Equasym depotkapsel med modifierad frisättning och Medikinet kapsel med modifierad frisättning.
- Atomoxetin (Strattera), som huvudsakligen verkar genom att vara

noradrenalinåterupptagshämmare.

- Lisdexamfetamin (Elvanse), som nyligen godkänts för behandling av ADHD hos barn och ungdomar. Detta är ett amfetaminpreparat som har en molekyl, lysin, som kopplats på en dexamfetaminmolekyl vilket gör att effekten först inträder efter passage av magtarmkanalen. Elvanse rekommenderas inte som förstahandsalternativ, utan endast om effekten av metylfenidat bedöms otillräcklig.

- Andra läkemedel som inte är godkända för behandling av ADHD hos barn och ungdomar är amfetamin, dexamfetamin, klonidin och guanfacin. Dessa kan föreskrivas som licenspreparat.

Godkända läkemedel för behandling av ADHD för vuxna är:

- Atomoxetin (Strattera).

- Metylfenidat i form av Ritalin är nyligen godkänd för start av behandling av vuxna.

- Patienter, som har kvarstående symtom i vuxen ålder och haft dokumenterad effekt av Concerta eller Elvanse i ungdomen, kan fortsätta med dessa preparat. Elvanse är nyligen godkänd att ge om effekten av Ritalin är otillräcklig.

- Amfetamin och dexamfetamin kan även föreskrivas som licenspreparat.

- Andra läkemedel som inte är godkända för behandling av vuxen ADHD men som ändå används är metylfenidat (Equasym och Medikinet) och bupropion (Voxra).

Klinisk effekt

Ett antal studier finns idag som antingen tittar på guanfacin som monoterapi eller som kombinationsterapi. En generell slutsats är att guanfacin som monoterapi och till viss del som kombinationsterapi är signifikant överlägsen placebo. Detta gäller ADHD symtomlindring som helhet men även när man tittar på hyperaktivitetssymtom och koncentrations- och uppmärksamhetssymtom var för sig. Effektfördelarna måste balanseras mot oönskade effekter som trötthet, hypotension, bradykardi och eventuellt QTc-tidsförlängning. En metaanalysstudie har publicerats som även kommer fram till dessa slutsatser som även inkluderar den α 2-adrenerga receptoragonisten klonidin som dock är mindre selektiv än guanfacin och även binder i högre utsträckning till andra receptorsubtyper som bl a ger mer biverkningar i form av trötthet och sömnhet [17].

Monoterapistudier

- I en dubbelblind placebo kontrollerad studie [18] som sträckte sig över 8 veckor studerades effekten av guanfacin hos barn med ADHD och tics. 34 barn utan pågående medicinering, 31 pojkar och 3 flickor med ADHD av kombinerad typ och tics, randomiserades till antingen guanfacinbehandling (N=17) eller placebogrupp (N=17). Man såg en signifikant minskning av tics poäng mätt med Yale Global Tic Severity Scale (31 procent minskning i guanfacingruppen och 0 procent minskning i placebogruppen). ADHD score skattades av lärare med ADHD Rating Scale, av kliniker med Clinical Global Impression global improvement scale samt med en Continuous Performance Test. I samtliga dessa tester var guanfacin signifikant bättre än placebo med 37 procent minskning i score för lärarskattning av guanfacingruppen och 8 procent minskning i placebogruppen. Doser angavs tyvärr inte i denna studie.

- I en dubbelblind placebo-kontrollerad studie [19] studerades barn och ungdomar mellan 6 och 17 år. Man doserade Intuniv i doser om 2, 3 eller 4 mg/dag eller placebo, under 8 veckor. I denna studie ingick 345 patienter som randomiserades till de olika grupperna. För utvärdering användes ADHD Rating Scale IV total score, Clinical global impression of improvement, Parent's global assessment, Connors' parent rating scale and Connors' teacher rating scale. Med samtliga utvärderingsinstrument sågs en signifikant bättre effekt jämfört med placebo. Vanligaste rapporterade biverkningarna var huvudvärk, trötthet, sömnhet och ont i magen.
- I en dubbelblind placebo-kontrollerad studie [20] studerades barn 6-12 år gamla. De fick Intuniv 1-4 mg/dag under 9 veckor. De skattades med Conners' Parent Rating Scale-Revised: Long Form (CPRS-R:L) score för trotssymtom och ADHD Rating Scale IV (ADHD-RS-IV) för ADHD symptom. 128 barn randomiserades varav 79 fick placebo. Symtomreduktionen var signifikant med båda utvärderingsskalorna. Även i denna studie rapporterades biverkningar varav sömnhet, huvudvärk, buksmärtor var de mest frekventa. Blodtryckssänkande effekt och pulsreduktion var marginella.
- I en dubbelblind placebo-kontrollerad studie [21] randomiserades 182 barn och ungdomar mellan 6-17 år till behandling med 1, 2 eller 3 mg Intuniv/dag eller till placebogruppen. Även i denna studie sågs signifikant förbättring av ADHD symptom mätt med Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale IV (ADHD-RS-IV). Man tittade även på vissa executiva funktioner med hjälp av Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. Man använde sig av två olika test, CRT (choise reaction time) psykomotorisk funktionalitet och vakenhet och SWM (spatial working memory). Endast i SWM testen sågs signifikant förbättring.
- I en dubbelblind placebo-kontrollerad 9 veckors-studie på barn och ungdomar [22] mellan 6-17 år, randomiserades patienter till grupper som fick 1, 2, 3 eller 4 mg Intuniv/dag eller till placebogrupp. Utvärdering skedde med ADHD Rating Scale YIV score. Signifikanta skillnader mot placebo sågs med alla doser med effektstorlek mellan 0.43 till 0.62. Biverkningspanoramata var helt i linje med övriga studier.

Studier med guanfacin som tillägg till centralstimulerande läkemedel

- I en dubbelblind placebo-kontrollerad studie [23] randomiserades 461 ungdomar mellan 6-17 år för behandling med Intuniv på morgonen eller på kvällen eller till en placebogrupp. Alla dessa ungdomar stod på stabil dosering med centralstimulerande läkemedel. Utvärdering skedde med ADHD Rating Scale IV (ADHD-RS-IV) och Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S) and Improvement (CGI-I) scales. Slutsatsen blev att Intuniv administrerat antingen på morgon eller på kvällen gav signifikant förbättring av ADHD symptom jämfört med placebo.

Jämförande studier mellan guanfacin (Intuniv) och atomoxetin (Strattera)

Av intresse är att jämföra effekten av guanfacin mot atomoxetin då båda dessa substanser verkar via det noradrenerga systemet, atomoxetin presynaptiskt och guanfacin postsynaptiskt.

Ingen klinisk studie har gjorts där dessa droger har direkt jämförts med varandra men flera s.k. MAIC (matching-adjusted indirect-comparison) studier har publicerats.

- En sådan studie [24] användes som utvärderingsinstrument ADHD Rating Scale IV (ADHD-RS-IV). I denna studie var Intuniv signifikant bättre än Strattera för att förbättra ADHD symtomen, inom olika dosintervall ($\geq 1,2$ mg/kg för Strattera och 1-4 mg/dag för Intuniv).
- En annan studie som använde samma metodik som ovan men förutom ADHD-RS-IV även mätte quality-adjusted life years (QALYs) [25]. Slutsatsen från denna studie var att Intuniv var effektivare, mer kostnadseffektiv och hade bättre QALYs score.

Kliniska observanda

Farmakodynamik och farmakokinetik

Guanfacin är en $\alpha 2A$ -adrenerg receptoragonist med 15-20 gånger högre affinitet för denna receptorsubtyp än för $\alpha 2B$ - och $\alpha 2C$ -subtyperna. $\alpha 2A$ -subtypen är närvarande i många områden i hjärnan inklusive prefrontal cortex, och är associerad till förbättring av arbetsminne och hypotensivt svar [8-11]. $\alpha 2B$ -receptorn finns framför allt i thalamus och anses stå för sedativ effekt. $\alpha 2C$ -receptorn är även den vittspridd och dess biologiska betydelse mindre känd.

Guanfacin absorberas effektivt och ungefär 70 % är bundet till plasmaproteiner oberoende av koncentrationen av drogen. Efter oralt intag av Intuniv så når plasmakoncentrationen sitt maximum efter 5 timmar. Halveringstiden ligger på ungefär 18 ± 4 timmar. Av intresse är att barn (6-12 år) tar effektivare upp guanfacin än ungdomar (13-17) och vuxna. Vid intag av 4 mg Intuniv så var koncentrationsmaximum 10 ng/ml för barn och 7 ng/ml för ungdomar och vuxna.

Guanfacin metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4. Guanfacin är substrat för CYP3A4/5 och påverkas således av CYP3A4/5 inducerare och inhibitorer. Guanfacin inhiberade inte aktiviteten för övriga cytokrom p450 isoenzymer.

Biverkningar

Biverkningar som rapporterats i högst frekvens i randomiserade kontroll studier var trötthet, sedation, slöhet, sömnhet, huvudvärk och magont. Dessa biverkningar var dosberoende och oftast svaga eller måttliga i allvarlighetsgrad och minskade över tid [12].

När det gäller blodtryck och hjärtfrekvens så kan man summera ett flertal studier, både randomiserade och öppna, påvisar en minskning i både systoliskt och diastoliskt blodtryck på ett dosberoende sätt. En minskning i det systoliska blodtrycket varierade för de randomiserade studierna mellan 0,9 och 10,1 mm Hg och för diastoliska blodtrycket varierade det mellan 1,1-7,1 mm Hg. Minskningen i hjärtfrekvens varierade mellan 1,3-8,5 hjärtslag/minut. Inga allvarliga QTc-förändringar rapporterades.

Andra avslutade och pågående studier

Många studier är pågående med guanfacin. Dessa studier har många olika frågeställningar som kombination av centralstimulantia och guanfacin för mätning av förbättring av exekutiva funktioner, för behandling av cannabisberoende, effekt på QTc-tiden, stress inducerat alkoholintag, nikotinvänjning, behandling av trotssyndrom, vid aggressivitet och utåtagerande beteende mm.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Inga som finns för min kännedom.

Kostnad

Kostnaden för denna behandling av ADHD med guanfacin är i dagsläget inte känd, men kan förväntas ligga inom samma nivå som för metylfenidater och atomoxetin. Beroende på dos så är dygnskostnaden mellan 15-40 kr/dygn.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Denna typ av konsekvenser blir mycket spekulativ men man kan tänka sig att Intuniv blir ett gott alternativ till de patienter som har problem med biverkningar av typ aptitnedgång, tillväxtkurvavplaning, högt blodtryck och hög puls, orsakat av metylfenidater och atomoxetin. Dessa typer av biverkningar är stora problem i det dagliga arbetet med medicinuppföljning, inte minst hos barn och ungdomar. I dessa fall kan man se Intuniv som ett alternativ som är kostnadsbesparande, inte minst ur hälsoekonomisk synpunkt då hantering av dessa biverkningar leder till många besök inom sjukvården. Intuniv (och den mindre selektiva substansen klonidin) används redan som alternativ vid denna typ av biverkningar och brist på effekt av metylfenidater, och då som licensläkemedel. Det bör snarast ge en kostnadsbesparing om Intuniv kan skrivas ut som godkänt läkemedel, dock beroende på vad prisnivån för Intuniv blir. Det är även relativt vanligt med kombinationsbehandling med metylfenidat och atomoxetin. Dessa båda läkemedel har likartade biverkningsprofiler som då kan potentiera varandra. Användande av Intuniv i kombination med metylfenidat blir då ett intressant alternativ hos de som uppvisar biverkningar. Detta bör minska risken för biverkningar och således minska behovet av täta uppföljningar.

Slutsatsen blir att det bör vara kostnadsbesparande att få ytterligare ett läkemedel till verktygslådan för behandling av ADHD, då Intuniv har en annorlunda biverkningsprofil jämfört med metylfenidater, lisdexamfetamin och atomoxetin. Detta ger större möjlighet att hitta en fungerande behandling med mindre medicinuppföljning för patienter med ADHD efter initiala fasen att hitta läkemedel som har effekt på kärnsymtomen för ADHD.

Uppföljningsmöjligheter

BUSA som är ett nationellt kvalitetsregister för uppföljning av ADHD-behandling är ett lämpligt verktyg. Ett annat verktyg är biverkningsrapporter till Läkemedelsverket samt statistikuppföljning i landstingen av utskrivna preparat.

Andra marknader

Intuniv är godkänt för behandling av barn och ungdomar med ADHD i åldern 6-17 år i monoterapi och som tilläggsbehandling hos barn och ungdomar med ADHD i åldrarna 6-17 i USA och i åldrarna 6-12 år i Kanada.

Troliga framtida försäljningsargument

Intuniv kommer sannolikt att framhållas som ett bra alternativ för barn och ungdomar som drabbas av biverkningar vid behandling med metylfenidater och atomoxetin. Vanliga biverkningar för dessa två läkemedelsgrupper, som saknas för guanfacin, är aptitnedsättning med följande viktnedgång som ibland leder till att barnen och ungdomarna tappar i sin längdtillväxtkurva samt pulsökning och blodtrycksstegring. Ett annat försäljningsargument är troligen dess dokumenterade effekt som tilläggsbehandling till metylfenidater. Då tics inte är ovanligt tillsammans med ADHD så kommer det sannolikt att framhållas att Intuniv har dokumenterad effekt på tics då dessa förekommer som samsjuklighet med ADHD.

Författare

Magnus Lindvall

Överläkare, Docent

Specialistläkare i Barn- och Ungdomspsykiatri, Lund

Ledamot i Terapigrupp Psykiatri

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga kända.

Referenser

1. Sorokin EM and Heel RC. Guanfacine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of hypertension. *Drugs* 1986, 31:301-336.
2. Arnsten AF and Dudley AG. Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through alpha2 adrenoceptors and dopamine D1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Funct* 2005, 1:2.
3. Arnsten AF, Scahill L and Findling RL. Alpha2-Adrenergic receptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007, 17:393-406.
4. Newcorn JH, Clerkin S et al. Adrenergic agonists: Clonidine and guanfacine. In: *Textbook of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2nd ed. Edited by A Martin, L Scahill, D Charney, J Leckman. New York: Oxford University Press: 2011, pp263-274.
5. Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009, 10:211-223.
6. Arnsten AF, Cai JX and Goldman-Rakic PS. The alpha-2 adrenergic agonist Guanfacin improves memory in aged monkeys without sedative or hypnotic side effects: Evidence for alpha-2 receptor subtypes. *J Neurosci* 1988, 8:4287-4298.
7. Arnsten AF and Contant TA. Alpha-2 adrenergic agonists decrease distractibility in aged monkeys performing the delayed response task. *Psychopharmacology (Berl)* 1992, 108:159-169.
8. Gyires K, Zadori ZS et al. Alpha(2)-Adrenoceptor subtypes-mediated physiological , pharmacological actions. *Neurochem Int* 2009, 55:447-453.
9. MacMillan LB, Hein L et al. Central hypotensive effects of the alpha2a-adrenergic receptor subtype. *Science*, 1996, 273:801-803.
10. Wang M, Ramos BP et al. Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. *Cell*, 2007, 129:397-410.
11. Levy F. Pharmacological and therapeutic directions I ADHD: Specificity in the PFC. *Behav Brain Funct*, 2008, 4:12.
12. Elbe D, Reddy D et al. Focus on guanfacine extended-release: A review of its use in child and adolescent psychiatry. *Psychopharmacology*, 2014, 23:1, 48-60.
13. Childress AC and Sallee FR. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder with inadequate response to stimulants: Approaches to management. 2014, 28:121-129.
14. Roessner V, Plessen KJ et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. 2011, 20: 173-196.
15. Scahill L, Chappell PB et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 2001, 158:1067-1074.
16. Cummings DD, Singer HS et al. Neuropsychiatric effects of guanfacine in children with mild tourette syndrome: a pilot study. *Clin Neuropharmacol*, 2002, 25:325-332.

17. Hirota T, Schwartz S och Correll CU. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: A systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009, 53(2):153-173.
18. Scahill L, Chappell PB et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with Tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(7):1067-1074.
19. Biederman J, Melmed RD et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 2008, 121:e73-e84.
20. Connor DF, Findling RL et al. Effects of guanfacine extended release on oppositional symptoms in children aged 6-12 years with attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional symptoms. *CNS Drugs*, 2010, 24(9):755-768.
21. Kollins SH, López FA et al. Psychomotor functioning and alertness with guanfacine extended release in subjects with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2011, 21(2):111-120.
22. Sallee FR, McGough J et al. Guanfacine Extended Release in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Placebo-Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009, 48(2):155-165.
23. Wilens TE, Bukstein O et al. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2012, 51(1):74-85, e72.
24. Sikirica V, Findling RL et al. Comparative efficacy of guanfacine extended release versus atomoxetine for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Applying matching-adjusted indirect comparison methodology. 2013, 27:943-953.
25. Erder MH, Xie J et al. Cost effectiveness of guanfacine extended-release versus atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Application of a matching-adjusted indirect comparison. *Appl Health Econ Health Policy*, 2012, 10(6):381-395.